

ADAM KRZYSTYNIAK<sup>1,A</sup>

<sup>A</sup> [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0003-3306-8047](https://orcid.org/0000-0003-3306-8047)  
e-mail: a.krzystyniak@nencki.edu.pl

1

Pracownia Molekularnych Podstaw Starzenia, Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego w Warszawie  
Laboratory of Molecular Bases of Aging, Nencki Institute of Experimental Biology, Polish Academy of Sciences,  
02-093 Warsaw, Poland

## Jak odmłodzić mózg?

### How to make the brain younger?

[https://doi.org/10.36921/kos.2023\\_2980](https://doi.org/10.36921/kos.2023_2980)

#### Abstrakt

Przyczyny starzenia są zakorzenione w fundamentalnych mechanizmach biologicznych. Zaburzenia poznawcze są jednym z najbardziej szkodliwych objawów starzenia i dotyczą osłabienia zdolności takich jak pamięć, utrzymywanie uwagi i szybkość przetwarzania informacji. W niniejszym omówieniu chcę przybliżyć najciekawsze dokonania w zakresie badań nad spowalnieniem lub odwracaniem objawów starzenia układu nerwowego. Interwencje ukierunkowane na biologiczne mechanizmy starzenia, które mogą łagodzić zaburzenia poznawcze towarzyszące starzeniu obejmują przede wszystkim ograniczenie spożycia kalorii, ćwiczenia fizyczne, interwencje farmakologiczne, wymianę składników krwiopochodnych i reprogramowanie epigenetyczne. Perspektywa opracowania przełomowych sposobów na poprawę funkcjonowania poznawczego, pogarszającego się z wiekiem, motywuje wiele pionierskich przedsięwzięć naukowych, których wyniki mogą w niedalekiej przyszłości doprowadzić do znacznej poprawy jakości życia oraz produktywności osób starszych. W miarę jak badania w tej dziedzinie postępują, chęć do zdrowszego i bardziej świadomego starzenia się ludzi na całym świecie staje się coraz wyraźniejsza.

Słowa kluczowe: zaburzenia poznawcze, starzenie, odmładzanie, mózg, plastyczność neuronalna

#### Abstract

Aging is a process that leads to the development of age-related chronic diseases. The causes of aging, and consequently these diseases, are rooted in fundamental biological mechanisms. Cognitive impairments are one of the most prominent aspects of aging and affect abilities such as memory, attention, and information processing speed. In this review, I will try to introduce the reader to the most interesting developments in research on slowing or reversing the signs of aging in the nervous system. Interventions targeting the biological mechanisms of aging that may alleviate cognitive disorders associated with aging primarily include caloric restriction, physical exercise, pharmacological interventions, blood components exchange and epigenetic reprogramming. The prospect of developing breakthrough

methods to improve age-associated cognitive disorders motivates many pioneering scientific endeavors, the results of which may in the near future significantly enhance the quality of life and productivity of the elderly. As research in this field advances, the desire for healthier and more conscious aging is becoming increasingly evident worldwide.

Keywords: cognitive deficits, aging, rejuvenation, brain, neuronal plasticity

## WPROWADZENIE

Chęć zrozumienia mechanizmów starzenia oraz opracowania interwencji mających na celu spowolnienie lub odwrócenie tego procesu odpowiadają za gwałtowny rozwój gerontologii. Nowo odkryte zainteresowanie starzeniem odzwierciedla aspiracje nas wszystkich, aby wydłużyć życie i poprawić samopoczucie jednostek w miarę jak się starzeją. Jednak istotność badań nad procesami starzenia ma również wymiar ekonomiczno-społeczny, ponieważ ludzkość się starzeje. Prognozy ONZ wskazują, że globalna populacja osób w wieku powyżej 60 lat podwoiła się w ciągu ostatnich czterech dekad i ma przekroczyć 2 miliardy do 2050 roku, z prawie 500 milionami osób przekraczającymi wiek 80 lat (WHO 2017). Tak duża liczba osób w podeszłym wieku rodzi obawy o trwałość systemów emerytalnych oraz całych gospodarek. Znalezienie sposobów na zwiększenie produktywności osób starszych i wydłużenie okresu samodzielnego życia staje się woli priorytetem krajów rozwiniętych.

Starzenie to proces bardzo skomplikowany, obejmujący stopniowy spadek wydolności organizmu, który ma szerokie spektrum objawów, od lekkich zespołów geriatrycznych aż po przewlekłe choroby związane z wiekiem. Wydaje się jednak, że wszystkie opierają się na fundamentalnym zestawie podstawowych mechanizmów biologicznych, których wyrazem są różne wzorce molekularne.

W miarę jak starzejemy się, wszystkie tkanki i organy, w tym nasze mózgi, ulegają zmianom, często prowadzącym do spadku zdolności poznawczych. U ludzi zdolności poznawcze obejmują pamięć, zdolność utrzymywania uwagi, zdolności językowe i wiele innych. Podobne zmiany, pojawiające się z wiekiem, można zaobserwować u zwierząt. Na poziomie molekularnym i komórkowym różne mechanizmy zaangażowane są w proces starzenia się. Lopez-Otin i współaut. kompleksowo skategoryzowali te mechanizmy w swojej szeroko cytowanej pracy przeglądowej (López-Otín i współaut. 2013).

Podobnie jak inne komórki w organizmie, starzeją się również neurony czyli komórki stanowiące kluczowy element systemu przetwarzania informacji w mózgu. Starzenie obejmuje zarówno zaburzenia na poziomie fizjologii komórki i ekspresji genów, jaki i działania układu odpornościowego. Wśród

mechanizmów starzenia mózgu możemy wyróżnić zmniejszenie produkcji energii w mitochondriach, gromadzenie uszkodzonych białek i trudności w mechanizmach ich usuwania (autofagii), jak również osłabienie ekspresji genów kodujących białka zaangażowane w regulowanie procesów uczenia się, czy wreszcie zwiększony poziom stanu zapalnego. Wszystko to wpływa na zdolność mózgu do tworzenia i utrzymywania połączeń między komórkami nerwowymi czyli synaps. A to z kolei może być przyczyną gorszej pamięci, osłabionych zdolności uczenia się oraz szybkości myślenia (Sikora i współaut. 2021).

Chęć zrozumienia molekularnych podstaw procesu starzenia stała się motywacją dla licznych pionierskich projektów badawczych mających na celu opracowanie innowacyjnych strategii poprawy funkcji poznawczych w starszym wieku. Badania te pozwoliły na opracowanie skutecznych metod spowalniania a nawet niwelowania niektórych aspektów starzenia. W niniejszym artykule chcemy przyrzeć się najlepiej opisanym w literaturze naukowej sposobom wpływania na mechanizmy biologiczne związane ze starzeniem się mózgu w celu poprawy zdolności poznawczych.

## STRATEGIE ODMLĄDZANIA MÓZGU

Głównym celem interwencji przeciwstarzeniowych nie jest tylko zwiększenie długości życia, ale co ważniejsze, wydłużenie okresu życia w dobrym zdrowiu, zwłaszcza poprzez utrzymanie sprawności intelektualnej u osób starszych. Co istotne, rozwój technik odmładzania całego organizmu, które wywierają pozytywny wpływ na wiele narządów i tkanek będzie odgrywał kluczową rolę również w odmładzaniu mózgu (Ryc. 1).

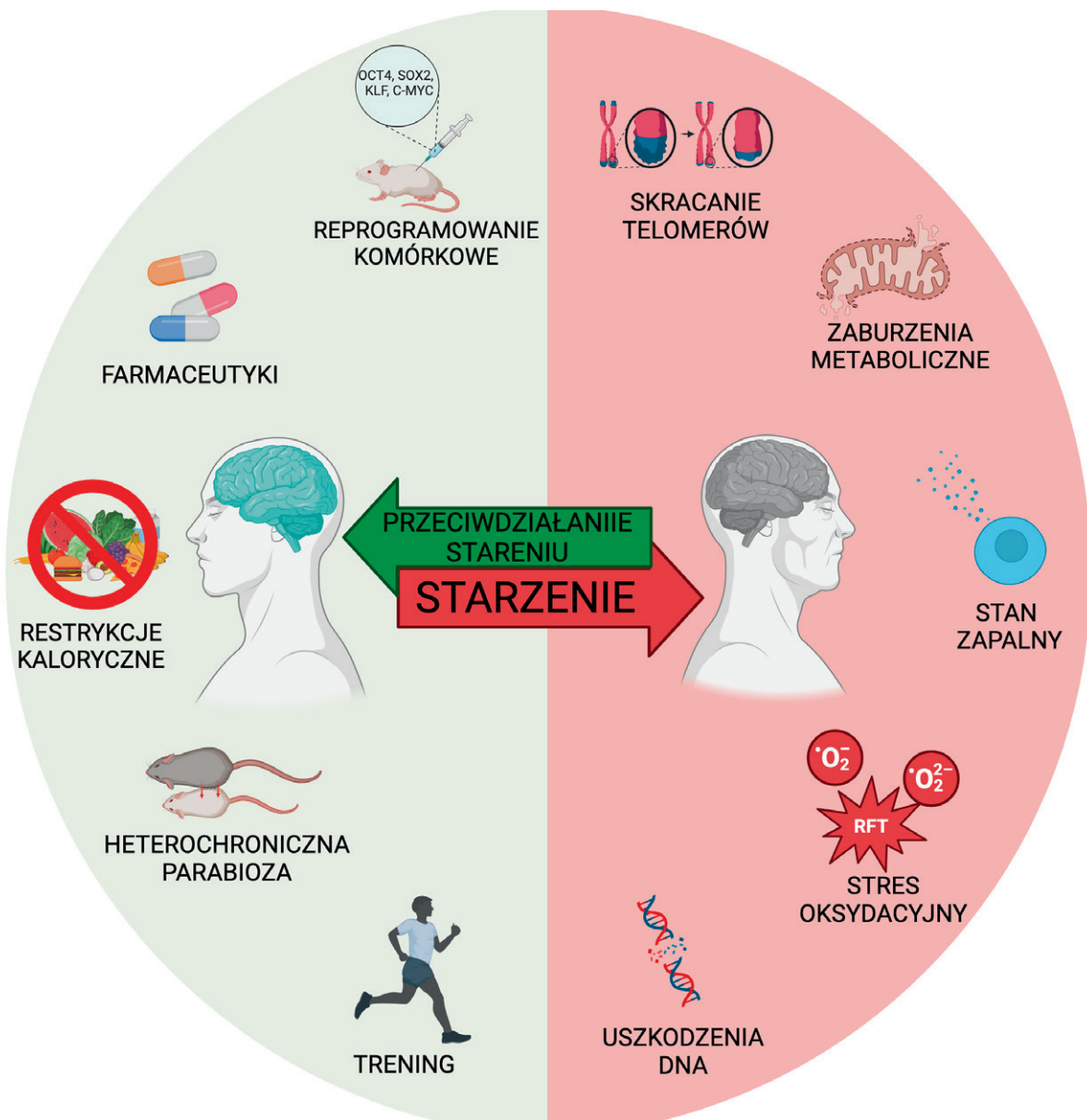
## KRWAWE ŹRÓDŁO MŁODOŚCI

Jedno z najbardziej ekscytujących odkryć ostatnich lat dotyczące tematyki odmładzania organizmu pochodzi z doświadczeń, w których połączono układy krążenia starych i młodych myszy, co nazywane jest parabiozą heterochroniczną. W wyniku wykonania tej procedury, stare myszy stają się młodsze, a proces starzenia się młodych myszy przyspiesza. Dla mózgu wymiana krwi zdaje się przynosić róż-

norodne korzyści. Na przykład zwiększa produkcję nowych komórek nerwowych (neurogeneza) i wzmacnia połączenia między nimi (plastyczność synaptyczna). Poprawia również dopływ krwi do mózgu i wzmacnia osłonę włókien nerwowych (mielinizację) zapewniającą szybkie przekazywanie sygnałów nerwowych (Das i współaut. 2019).

Krew zawiera wiele różnych składników, które wpływają na funkcjonowanie naszych narządów. To mieszanina elementów, w tym komórek zaangażowanych w układ odpornościowy odporność

i płytek krwi, białek oraz innych substancji kluczowych dla prawidłowego działania organizmu. Trudno jest jednoznacznie określić rolę poszczególnych komponentów krwi w efektach heterochronicznej parabiozy, jednak opisano wiele białek będących produktami zarówno komórek układu odpornościowego krążących w osoczu jak i innych komórek w organizmie mogących odpowiadać za obserwowane zjawiska. Czynniki odmładzające obecne we krwi to na przykład czynnik wzrostu i różnicowania 11 (ang. Growth Differentiation Factor 11 – GDF11)



**Ryc. 1.** Sposoby przeciwdziałania starzeniu mają na celu przede wszystkim hamowanie lub usuwanie gromadzących się z czasem uszkodzeń w organizmie, prowadzących do dysfunkcji tkanek i stanów zapalnych (pole po prawej stronie). Interwencje takie jak ćwiczenia fizyczne, restrykcje kaloryczne, parabioza heterochroniczna, interwencje farmakologiczne czy reprogramowanie komórkowe mogą spowolnić lub cofnąć objawy starzenia (pole po lewej stronie).

oraz osteokalcyna. GDF11 zwiększa gęstość naczyń krwionośnych i neurogenezę w mózgu, ale nie przekracza bariery krew-mózg. Natomiast osteokalcyna przechodzi przez tę barierę i poprawia działanie neuronów, a co za tym idzie również pamięć. Trombospondyna 4 (THBS4) i białko SPARC-podobne 1 stymulują synaptogenezę, ale nie jest pewne, czy przechodzą przez barierę krew-mózg. Alfa-klotho, mimo że jego ilość nie zmienia się wraz z wiekiem, poprawia funkcje poznawcze po podaniu dożylnym. Hormon uwalniający gonadotropinę (GnRH) przywraca funkcje poznawcze po podaniu dożylnym. Ludzka krew pępowinowa zawiera inhibitor metaloproteinazy TIMP2 (ang. Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2 – TIMP2) i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF). Jej podanie poprawia pamięć (Bieri i współaut. 2023).

Co ciekawe, inna metoda, zwana neutralną wymianą krwi, polega na rozcieńczaniu osocza krwi u żywych, starszych myszy solą fizjologiczną z albuminą. Okazało się, że metoda ta również poprawia funkcjonowanie mózgu, prawdopodobnie przez zmniejszanie stężenia składników negatywnie wpływających na działanie ośrodkowego układu nerwowego (Mehdipour i współaut. 2021). Tak więc, w pewnym sensie, mamy tutaj dwie strategie zwalczania efektów starzenia się mózgu: jedna polega na wprowadzeniu korzystnych składników z młodej krwi, a druga na pozbyciu się niekorzystnych składników z krwi osobników starszych. To ekscytujący krok prowadzący do zrozumienia tego, jak komórki obwodowe mogą wpływać na zachowanie prawidłowego działania mózgu w miarę starzenia się.

## RESTRYKCJE KALORYCZNE

Nadwaga i otyłość stają się coraz bardziej powszechne na całym świecie i mogą prowadzić do różnych problemów zdrowotnych, takich jak cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego oraz spadek sprawności intelektualnej. Badania z udziałem zarówno zwierząt laboratoryjnych jak i ludzi wykazały, że otyłość wpływa na części mózgu kluczowe dla pamięci i podejmowania decyzji (Bischof i Park 2015). Z drugiej strony – ograniczenie spożycia kalorii, praktykowane jako tzw. restrykcja kaloryczna, jest jedną z niewielu znanych strategii, które mogą przyczynić się do dłuższego i zdrowszego życia. Naturalnym wydaje się więc, że ograniczanie spożycia kalorii i tym samym zmniejszenie masy ciała, szczególnie w przypadku osób otyłych, może okazać się znakomitym sposobem na spowolnienie a nawet cofanie zaburzeń poznawczych pojawiających się wraz

z wiekiem. Jeśli chodzi o ludzi, badania dotyczące skutków restrykcji kalorycznej w zakresie wpływu tej interwencji na proces starzenia są ograniczone. W jednym z badań starsze osoby, które ograniczyły spożycie kalorii przez trzy miesiące, wykazywały się lepszą pamięcią, a ta poprawa była związana z lepszym metabolizmem glukozy w organizmie. Jednak badanie to nie precyzowało, czy korzyści dla pamięci wynikające z restrykcji kalorycznych utrzymują się w dłuższym okresie, czy są związane tylko z fazą chudnięcia. Aby lepiej zrozumieć obserwowane zjawisko, przeprowadzono kolejne badanie. Porównano w nim zarówno zdolności poznawcze jak również aktywność i parametry strukturalne mózgu u osób praktykujących restrykcję kaloryczną podczas utraty masy ciała oraz po osiągnięciu docelowej wagi. Badacze zakładali, że poprawa pamięci będzie zauważalna również po schudnięciu. Spodziewano się również pozytywnych zmian w strukturze i aktywności mózgu, zwłaszcza w obszarach istotnych dla pamięci, takich jak kora przedczołowa i hipokamp. Okazało się, że w początkowej fazie restrykcji kalorycznych i utracie masy ciała zaobserwowano poprawę pamięci oraz obniżenie poziomu glukozy podczas doustnego testu tolerancji glukozy. Chociaż zdolności poznawcze w obszarach takich jak tempo przetwarzania informacji i uczenie się uległy trwałej poprawie, to jednak efekt poprawy pamięci nie utrzymywał się po tym okresie i przejściu uczestników do fazy zachowywania nowej niższej masy ciała. Obserwowanym w fazie deficytu energetycznego zmianom zdolności zapamiętywania towarzyszyło zwiększenie objętości pewnych obszarów mózgu (dolnego zakrętu czołowego i hipokampu) oraz zmiany w sposobie, w jaki te obszary łączyły się z innymi częściami mózgu. Te zmiany strukturalne były związane z fazą ujemnego bilansu energetycznego i były mniej widoczne podczas etapu utrzymania nowej, niższej masy ciała. Może to oznaczać, że okazjonalne stosowanie kontrolowanych wzorców spożycia, jak restrykcja kaloryczna lub substancji naśladujących korzyści z krótkotrwałego ograniczenia spożycia kalorii (mimetyki restrykcji kalorycznych) może dawać lepsze efekty poprawy zdolności poznawczych niż skupianie się tylko na długoterminowej utracie masy ciała (Prehn i współaut. 2017).

Znacznie więcej wiadomo o skutkach restrykcji kalorycznych u zwierząt. Korzystny wpływ na różne aspekty zdrowia i długowieczności zaobserwowano u różnych gatunków, włącznie z małpami. Jedno z badań pokazujących, w jaki sposób restrykcja kaloryczna wpływa na funkcjonowanie mózgu wraz z wiekiem, przeprowadzono na niewielkich naczelnych, lemurach z gatunku Mikrusek myszaty (*Mi-*

*crocebus murinus*). Mały tego gatunku starzeją się w sposób podobny do ludzi, doświadczając zmian w zachowaniach, układzie ruchu i innych parametrach biologicznych. Są one również podatne na choroby związane z wiekiem, takie jak nowotwory i utrata masy mięśniowej (sarkopenia). W 2006 roku grupa tych lemurów została podzielona na dwie kohorty doświadczalne: jedna otrzymywała normalną dietę, podczas gdy drugiej kohorcie podawano o 30% mniej kalorii. Lemury na diecie ograniczonej kalorycznie żyły o 50% dłużej niż te na diecie normalnej. Badacze zaobserwowali również zmiany w mózgu lemurów poddanych restrykcji. Pod wpływem diety restrykcyjnej spowalniał się proces kurczenia się niektórych obszarów mózgu, ale wydawało się, że przyspiesza to utratę objętości innych części. To badanie zwraca uwagę na potencjalny negatywny wpływ restrykcji kalorycznej na zdrowie mózgu, co wymaga dalszych badań. Jednakże podkreśla również znaczący pozytywny wpływ tej interwencji na ogólny stan zdrowia, prowadzący ostatecznie do dłuższego i zdrowszego życia (Pifferi, 2018).

## ĆWICZENIA FIZYCZNE

Aktywność fizyczna znacząco wpływa na nasze zdolności umysłowe. Wiele badań wykazało, że ćwiczenia mogą poprawić zdolności uczenia się i zapamiętywania, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. W licznych badaniach na starszych dorosłych stwierdzono, że aktywność fizyczna zwiększa sprawność poznawczą i przeciwdziała spadkowi zdolności intelektualnych. Na przykład w badaniu przeprowadzonym na portugalskich seniorach zaproponowano plan treningowy obejmujący różne aktywności, takie jak ćwiczenia aerobowe i trening siłowy. W projekcie wzięło udział 33 osoby w wieku 65–93 lat, które zostały podzielone na dwie grupy: jedną uczestniczącą w programie ćwiczeń i drugą, która nie ćwiczyła. Po zakończeniu programu ćwiczeń zaobserwowano istotną poprawę zdolności poznawczych w grupie wykonującej ćwiczenia w porównaniu z grupą, która ich nie wykonywała. W szczególności grupa ćwicząca wykazała lepszą koordynację ruchową, pamięć przestrzenną i zdolność zapamiętywania informacji wizualnych po 3 miesiącach trwania interwencji w porównaniu z niećwiczącą grupą kontrolną (Pereira i współaut. 2019).

Badania przeprowadzone na gryzoniach pokazują, że nawet krótkie okresy zwiększonej aktywności fizycznej mogą przynieść znaczącą poprawę funkcjonowania starzejącego się mózgu. Gdy szczury biegają na bieżni przez zaledwie trzy dni, w ich mózgu obserwuje się wzrost poziomów ważnych

dla prawidłowego działania mózgu czynników, takich jak czynnik wzrostu nerwów (ang. Nerve Growth Factor, NGF), mózgowy neurotroficzny czynnik wzrostu (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) oraz jego receptor TrkB (Molteni, 2002). Te białka wspierają procesy uczenia się i pamięci przez poprawę plastyczności neuronalnej, czyli zdolności do tworzenia przez komórki nerwowe nowych połączeń i wzmacniania już istniejących. Ćwiczenia dostarczają również niezbędnego wsparcia dla naczyń krwionośnych w mózgu. Zwiększają poziomy insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1), który działa pozytywnie na funkcjonowanie komórek mózgu, pomagając im w komunikacji i zwiększając ich żywotność (Ding i współaut. 2006).

Jednak korzyści płynące z aktywności fizycznej wykraczają poza sam mózg. Ma ona pozytywny wpływ na całe ciało. Wzmacnia ochronną barierę krew-mózg, co chroni mózg przed przedostawaniem się szkodliwych substancji z krwi i powodowaniem uszkodzeń. Ćwiczenia również hamują niekorzystną aktywność komórek układu odpornościowego (mikrogleju) w mózgu i zmniejszają poziom stanu zapalnego w hipokampie. Działa to neuroprotekcyjnie (Toborek i współaut. 2013).

Dodatkowo, ćwiczenia stanowią bardzo skuteczny sposób na redukcję objawów depresji oraz stanów lękowych (Salmon, 2001). Jednym słowem, aktywność fizyczna jest niczym supermoc dla mózgu. Pomaga w uczeniu się, pamięci, utrzymuje mózg i ciało w zdrowiu, zwłaszcza w miarę starzenia się.

## INTERWENCJE FARMAKOLOGICZNE

Mimo ogromnej liczby danych dotyczących wpływu restrykcji kalorycznych, zmiany częstotliwości posiłków czy składu diety na długość życia i zdrowie, stosowanie takich interwencji dietetycznych jest zbyt uciążliwe dla większości ludzi. W tym kontekście farmakologiczne podejście do zwalczania starzenia jawi się jako realna alternatywa. Kluczową kwestią w poszukiwaniu leków przeciwdziałających starzeniu jest zidentyfikowanie czynników odpowiadających za skuteczność restrykcji kalorycznych albo ćwiczeń fizycznych. Leki naśladujące wpływ aktywności fizycznej bądź restrykcji kalorycznych mogą wpływać na zdrowie i długość życia bez konieczności wprowadzania znaczących zmian w stylu życia. Leki albo stymulujące procesy, których wydajność spada wraz z wiekiem (proteostaza, autofagia, dysfunkcja mitochondriów itp.), albo hamujące główne procesy związane ze starzeniem (skracanie telomerów, niestabilność DNA, stres oksydacyjny itp.), również mogą być potencjalnymi

kandydatami na leki przeciwdziałające starzeniu. Poniżej omówię najbardziej obiecujące interwencje farmakologiczne mające potencjał przeciwdziałania rozwojowi zaburzeń poznawczych.

## METFORMINA

Metformina, lek powszechnie stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2, zyskał popularność ze względu na duży potencjał w spowalnianiu procesu starzenia. Niektóre badania na zwierzętach wykazały również, że metformina może wydłużać życie. Uważa się, że działa poprzez poprawę funkcjonowania szlaków zależnych od insuliny, co z kolei może opóźnić rozwój różnych chorób związanych ze starzeniem, w tym zaburzeń poznawczych. W jednym z badań starszym myszom regularnie podawano metforminę, aby sprawdzić jej wpływ na funkcje mózgu. Badacze zauważyli, że myszy traktowane metforminą miały lepszą pamięć i zdolności poznawcze niż te, które nie dostawały metforminy. Poprawa ta była związana ze zmniejszonym stanem zapalnym w mózgu (Kodali i współaut. 2021). Warto dodać, że z wiekiem wzrasta bazowy poziom stanu zapalnego, nazywany również inflamagingiem (ang. inflammation – stan zapalny, aging – starzenie). Wiele wskazuje na to, że chronicznie podwyższony stan zapalny jest jedną z istotnych przyczyn rozwoju chorób przewlekłych u osób starszych, w tym zaburzeń poznawczych i demencji (Komleva i współaut. 2021). W związku z tym, obniżenie bazowego poziomu stanu zapalnego może być jedną z metod przeciwdziałania skutkom procesów starzenia.

Badania przeprowadzone na ludziach również wykazały pozytywne efekty metforminy w kontekście zdolności intelektualnych. W jednym z nich stwierdzono, że metformina zmniejsza ryzyko problemów poznawczych u osób z cukrzycą typu 2. Cukrzyca wiąże się ze zwiększonym zagrożeniem mikroangiopatią czyli uszkodzeniami małych naczyń krwionośnych. Choroba ta obejmuje mikroatortory samych naczyń krwionośnych a także zmiany w przestrzeniach wokół nich. Jest to również istotna przyczyna problemów z pamięcią u starszych dorosłych, odpowiadająca za około połowę przypadków demencji na świecie. W jednym z badań długotrwałe stosowanie metforminy chroniło uczestników zarówno przed mikroangiopatią jak i problemami z pamięcią. Choć autorzy nie mogli ustalić związku przyczynowo – skutkowego, wyniki te sugerują, że długotrwałe stosowanie metforminy może pomóc zmniejszyć ogólne obciążenie mikroangiopatią, co z kolei może obniżyć ryzyko wystąpienia problemów z pamięcią (Teng i współaut. 2021). Jednak istnieją badania, których wyniki nie wskazują na

pozytywne efekty stosowania metforminy. Niektóre sugerują nawet, że długotrwałe stosowanie tego leku może być związane z większym ryzykiem problemów poznawczych, w zależności od stanu zdrowia danej osoby (Moore i współaut. 2013). Właśnie ze względu na rozbieżne wyniki badań na zwierzętach i ludziach metformina nie została jeszcze zaakceptowana jako lek przeciwdziałający starzeniu się.

## RAPAMYCYNA

Białko będące kinazą, o nazwie ssaczy cel dla rapamycyny (ang. mammalian Target of Rapamycin, mTOR) pełni rolę centrum sterowania naszym metabolizmem. mTOR łączy się z innymi białkami, tworząc kompleksy pełniące różnorodne funkcje. Jeden z tych kompleksów, znany jako kompleks mTOR 1, pomaga utrzymać równowagę w metabolizmie białek, kontrolując ich produkcję i rozkład (Wullschleger, 2006). Początkowe badania na prostych organizmach takich jak drożdże (Harrison i współaut. 2009) i zwierzętach (Powers i współaut. 2006) pokazały, że genetyczne zmniejszenie aktywności mTOR może wydłużyć życie. Okazuje się, że metody takie jak restrykcja kaloryczna, które również mogą wydłużyć życie zwierząt działają, przynajmniej częściowo, właśnie przez hamowanie kinazy mTOR. Aktywność kinazy mTOR można jednak zahamować farmakologicznie. Jednym z najbardziej znanych inhibitorów mTOR (od nazwy którego powstała z resztą nazwa samego białka) jest rapamycyna. Standardowo, lek ten stosuje się w celu zapobiegania odrzutom przeszczepionych narządów. Jednak liczne badania wskazują na to, że zastosowanie rapamycyny u zwierząt spowalnia starzenie i wydłuża życie. W kontekście starzenia, wydaje się, że substancja ta działa poprzez wpływanie na sposób reagowania komórek na różne bodźce środowiskowe, takie jak zmiany w dostępności składników odżywczych oraz czynników wzrostu. W pewnym stopniu rapamycyna wydaje się naśladować stan głodu obserwowany przy restrykcjach kalorycznych, dlatego w niektórych przypadkach może prowadzić do tzw. pseudo-cukrzycy. Jednak, mimo tych potencjalnie niebezpiecznych skutków ubocznych, zwierzęta otrzymujące rapamycynę mają tendencję do dłuższego życia i są ogólnie zdrowsze (Blagosklonny 2019).

## RESWERATROL

Resweratrol to naturalny związek występujący w winogronach i czerwonym winie. Należy do grupy związków roślinnych zwanych stylbenami. Jest także uznawany za fitoaleksynę, co oznacza, że jest

substancją, którą rośliny wytwarzają w odpowiedzi na określone czynniki stresowe, takie jak promieniowanie UV, substancje chemiczne i infekcje (Cvejic, 2010).

Obszerny zbiór badań przedklinicznych oraz pojawiające się dowody kliniczne rzucają światło na potencjalnie istotny wpływ resweratrolu na funkcjonowanie centralnego układu nerwowego. Deficyty poznawcze w stanach takich jak choroba Alzheimera zostały powiązane ze zwiększonymi poziomami reaktywnych form tlenu i azotu, co wskazuje na rolę stresu oksydacyjnego w rozwoju tych schorzeń. Resweratrol działa poprzez usuwanie wolnych rodników, chroniąc zarówno neurony, jak i mikroglej oraz redukując gromadzenie szkodliwych reaktywnych form tlenu. Co więcej, resweratrol wykazuje zdolność do wzmacniania komórkowych mechanizmów obronnych przed stresem oksydacyjnym, w tym zwiększania poziomu glutationu, który chroni przed stresem oksydacyjnym. Oprócz działania antyoksydacyjnego, resweratrol wykazuje właściwości przeciwzapalne, hamując aktywację astrocytów i mikrogleju, które odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej mózgu. Dodatkowo, ogranicza produkcję cząsteczek zapalnych, takich jak TNF- $\alpha$  i tlenek azotu (NO), częściowo poprzez blokowanie aktywacji szlaków sygnałowych, zależnych od jądrowego czynnika transkrypcyjny NF kappa B (ang. Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B) (Gocmez i współaut. 2016).

W kilku badaniach klinicznych wykazano wpływ resweratrolu na funkcje poznawcze u ludzi. W jednym z nich pojedyncze dawki resweratrolu zwiększały przepływ krwi w mózgu, ale nie wykazywały natychmiastowej poprawy funkcji poznawczych. Jednak w dłuższym okresie stosowania zaobserwowano korzystny wpływ na wyniki w konkretnych zadaniach poznawczych i subiektywne uczucie zmęczenia (Kennedy i współaut. 2010). Kolejne badanie przeprowadzone na starszych, otyłych osobach wykazało, że suplementacja resweratrolu przyczyniła się do poprawy pamięci oraz poprawienia funkcjonalnej łączności pomiędzy obszarami mózgu związanymi z pamięcią. Dodatkowo, doszło do poprawy metabolizmu glukozy, co jest istotne dla funkcjonowania neuronów (Wong i współaut. 2013). Te wyniki potwierdzają potencjał terapeutyczny resweratrolu u osób z zaburzeniami poznawczymi, chociaż konieczne są dalsze badania w celu pełnego zrozumienia korzyści wynikających z jego stosowania.

## SENOLITYKI

W trakcie życia nasze komórki są wystawiane na różne czynniki stresowe, które powodują zmiany ta-

kie jak skracanie telomerów (ochronnych końcówek naszych chromosomów) oraz uszkodzenia spowodowane stresem oksydacyjnym. W takich przypadkach aktywowane są mechanizmy prowadzące do indukcji procesu nazywanego starzeniem komórkowym, który zatrzymuje zdolność komórki do dalszego podziału. Starzenie komórkowe kontrolują określone szlaki sygnałowe. Komórki stare (inaczej senescentne, tak nazywają się komórki, w których zainicjowano proces starzenia komórkowego od ang. senescence) przechodzą również inne zmiany, obejmujące zaburzenia w metabolizmie, wzrost objętości i znaczące zmiany w ekspresji genów. Jedną z charakterystycznych cech komórek starych jest ich zdolność do wysyłania sygnałów do otoczenia w formie prozapalnego sekretomu (ang. Senescence Associated Secretory Phenotype, SASP). Ten sekretom komórek starych może wpływać na otaczające je normalne komórki, lokalne środowisko tkankowe a nawet cały organizm. Początkowo starzenie komórkowe zostało uznane jedynie za mechanizm zatrzymujący wzrost potencjalnie nowotworowych komórek. Jednak najnowsze badania ujawniły, że komórki senescentne odgrywają rolę w różnych innych procesach biologicznych. Mogą wpływać na gojenie ran, odpowiedź immunologiczną, przewlekłe stany zapalne oraz ogólny proces starzenia się organizmu (Hernandez-Segura i współaut. 2018).

Naukowcy znaleźli sposoby na selektywne usuwanie komórek senescentnych przy użyciu związków zwanych senolitykami. Niektóre naturalnie występujące związki należące do senolityków, takie jak fisetyna (flawonoid występujący w wielu warzywach i owocach), poprawiają pamięć i zdolności uczenia się w zwierzęcych modelach przyspieszonego starzenia (Bussian i współaut. 2018). Dodatkowo mieszanka Dasatinibu i Kwercecetyny (D+K), substancji o działaniu mukolitycznym, zmniejsza poziom stanu zapalnego w mózgu i poprawia pamięć w mysim modelu choroby Alzheimera. Nasze badania przeprowadzone na starych szczurach wykazały, że stosowanie D+K może mieć pozytywny wpływ na pogarszające się z wiekiem pamięć i uczenie się. Traktowanie szczurów D+K odwraca niektóre objawy starzenia się mózgu takie jak zaburzenia plastyczności mózgu oraz zmiany epigenetyczne, co czyni tę mieszaninę potencjalnym terapeutycznym służącym do zwalczania zaburzeń poznawczych towarzyszących starzeniu (Krzystyniak i współaut. 2022). Mimo, że doświadczenia z udziałem zwierząt wykazały skuteczność usuwania komórek senescentnych w różnych kontekstach patologicznych, wciąż istnieje potrzeba przeprowadzenia większej liczby badań. Dotyczy to zwłaszcza badań z udziałem ludzi, ponieważ przeprowadzone dotąd bada-

nia kliniczne potwierdziły jedynie profil bezpieczeństwa tych substancji (Chaib i współaut. 2022).

## REPROGRAMOWANIE EPIGENETYCZNE

Wraz z upływem lat, na naszym DNA mogą zachodzić pewne zmiany w postaci dołączania niskocząsteczkowych znaczników zwanych markerami epigenetycznymi, takimi jak reszty metylowe. Według niektórych teorii odwrócenie związanych z wiekiem zmian metylacji DNA może potencjalnie przeciwdziałać objawom starzenia się. Istnieje metoda, która może prowadzić do usunięcia pewnych znaczników na naszych genach (znanych jako znaki epigenetyczne). Metoda polega na nadekspresji specyficznych czynników, zwanych czynnikami Yamanaka, (Oct4, Sox2, Klf4 i c-Myc), po raz pierwszy zastosowanych w celu odróżnicowania komórek dojrzałych do komórek macierzystych. Nadekspresja tych czynników może przekształcić komórki dorosłe w bardziej elastyczne, niedojrzałe komórki (Takahashi i Yamanaka 2006). Nadekspresja czynników Yamanaka w dojrzałych komórkach może potencjalnie odwrócić niektóre skutki procesu starzenia. Jednak kluczowe dla prawidłowego efektu tej interwencji jest dokładne kontrolowanie poziomów ekspresji czynników Yamanaka, ponieważ zbyt duża lub zbyt długa nadekspresja tych czynników może prowadzić na przykład do transformacji nowotworowej. W 2020 roku ukazały się wyniki badań w których naukowcom udało się zwiększyć ekspresję czynników Yamanaka w części mózgu myszy podatnej na starzenie nazywanej zakrętem zębatym hipokampa, który traci funkcjonalność wraz z wiekiem myszy. Wraz z upływem czasu maleje tam neurogeneza czyli produkcja nowych funkcjonalnych komórek nerwowych. Badacze odkryli, że u starszych myszy nadekspresja czynników Yamanaka chroni przed tym zjawiskiem. Ponadto czynniki Yamanaka miały pozytywny wpływ na działanie dojrzałych neuronów w tym regionie, co obserwowano jako poprawę plastyczności neuronalnej. To z kolei może zwiększać zdolność mózgu do uczenia się, co tłumaczy, dlaczego myszy z nadekspresją czynników Yamanaka w zakręcie zębatym radziły sobie lepiej w testach poznawczych w porównaniu z rówieśnikami. Innymi słowy, badanie sugeruje, że poprzez użycie konkretnych czynników, naukowcy byli w stanie odmłodzić pewne części mózgu u starszych myszy, co potencjalnie prowadzi do lepszej pamięci i funkcji poznawczych (Rodríguez-Matellán, 2020). To podejście może być krokiem w kierunku znalezienia skutecznych metod poprawy zdolności poznawczych. Obecnie poszukuje się

również związków chemicznych mogących wpływać na epigenom, nie wykazujących właściwości onkogennych.

## PODSUMOWANIE

Wiele mechanizmów molekularnych zaangażowanych jest w proces starzenia. Neurony odpowiadające za pamięć i uczenie podlegają temu procesowi podobnie jak inne komórki w organizmie. W miarę postępu badań nad starzeniem, uwaga naukowców i lekarzy skupia się na opracowywaniu potencjalnych interwencji ukierunkowanych na biologiczne mechanizmy związane ze starzeniem mózgu.

Te interwencje obejmują szereg podejść, w tym restrykcje dietetyczne, aktywność fizyczną, interwencje farmakologiczne, a nawet reprogramowanie znaczników epigenetycznych. Każda z tych strategii wpływa na proces starzenia i potencjalnie może zwiększać witalność poznawczą.

Dziedzina badań nad starzeniem zmierza w kierunku pełnego zrozumienia i potencjalnego łagodzenia skutków tego procesu, zwłaszcza na poziomie mózgu. Wysiłki naukowców w walce ze starzeniem mózgu nie tylko poszerzają nasze rozumienie neurobiologii, ale także kryją w sobie obietnicę opracowania przełomowych strategii poprawy zdolności poznawczych i ogólnej jakości życia w podeszłym wieku.

## PODZIĘKOWANIA

Praca autora związana z tą publikacją finansowana była z grantu Narodowego Centrum Nauki o numerze UMO-2019/35/B/NZ4/01920

## LITERATURA

- Bieri G., Schroer A.B., Villeda S.A., 2023, *Blood-to-brain communication in aging and rejuvenation*. Nat Neurosci. 26, no. 3: 379–393.
- Bischof G.N., Park D.C., 2015. *Obesity and aging: Consequences for cognition, brain structure and brain function*. Psychosomatic med. 77, no. 6: 697.
- Blagosklonny M.V., 2019. *Rapamycin for longevity: opinion article*. Aging (Albany NY) 11, no. 19: 8048.
- Bussian T.J., Aziz A., Meyer C.F., Swenson B.L., van Deursen J.M. i współaut., 2018., *Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline*. Nature 562, no. 7728: 578–582.
- Chaib S., Tchkonja T., Kirkland J.L., 2022. *Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic*. Nat med. 28, no. 8: 1556–1568.



- Cvejic J.M., Djekic S.V., Petrovic A.V., Atanackovic M.T., Jovic S.M. i wspólaút., 2010. *Determination of trans- and cis-resveratrol in Serbian commercial wines*. J Chromatogr Sci. 48, no. 3 (2010): 229–234.
- Das M.M., Godoy M., Chen S., Moser V. M., Avalos P. i wspólaút., 2019. *Young bone marrow transplantation preserves learning and memory in old mice*. Commun Biol 2, no.1: 73.
- Ding Q., Vaynman S., Akhavan M., Ying Z., Gomez-Pinilla F., 2006. *Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function*. Neurosci. 140, no. 3: 823–833.
- Gocmez S.S., Gacar N., Utkan T., Gacar G., Scarpace P.J. i wspólaút., 2016. *Protective effects of resveratrol on aging-induced cognitive impairment in rats*. Neurobiol Lear Mem. 131: 131–136.
- Harrison D.E., Strong R., Sharp Z.D., Nelson J.F., Astle C.M. i wspólaút., 2009. *Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice*. Nature 460, no. 7253: 392–395.
- Hernandez-Segura A., Nehme J., Demaria M., 2018. *Hallmarks of cellular senescence*. Trends Cell Biol. 28, no. 6: 436–453.
- Kennedy D.O., Wightman E.L., Reay J.L., Lietz G., Okello E.J. i wspólaút., 2010. *Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation*. Am J Clin Nutr. 91, no. 6: 1590–1597.
- Kodali M., Attaluri S., Madhu L.N., Shuai B., Upadhyaya R. i wspólaút., 2021. *Metformin treatment in late middle age improves cognitive function with alleviation of microglial activation and enhancement of autophagy in the hippocampus*. Aging Cell 20, no. 2: e13277.
- Komleva Y., Chernykh A., Lopatina O., Gorina Y., Lokteva I. i wspólaút., 2021. *Inflamm-aging and brain insulin resistance: New insights and role of life-style strategies on cognitive and social determinants in aging and neurodegeneration*. Front Neurosci. 14 (2021): 618395.
- Krzystyniak A., Wesierska M., Petrazzo G., Gadecka A., Dudkowska M. i wspólaút., 2022. *Combination of dasatinib and quercetin improves cognitive abilities in aged male Wistar rats, alleviates inflammation and changes hippocampal synaptic plasticity and histone H3 methylation profile*. Aging (Albany NY) 14, no. 2: 572.
- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G., 2013. *The hallmarks of aging*. Cell 153.6: 1194–1217.
- Mehdipour M., Mehdipour T., Skinner C.M., Wong N., Liu C. i wspólaút., 2021. *Plasma dilution improves cognition and attenuates neuroinflammation in old mice*. GeroScience 43: 1–18.
- Molteni R., Barnard R.J., Ying Z., Roberts C.K., Gómez-Pinilla F., 2002. *A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning*. Neurosci. 112, no. 4: 803–814.
- Moore E.M., Mander A.G., Ames D., Kotowicz M.A., Carne R.P. i wspólaút., 2013. *Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin*. Diabetes Care 36, no. 10: 2981–2987.
- Pereira T., Cipriano I., Costa T., Saraiva M., Martins A., 2019. *Exercise, ageing and cognitive function-Effects of a personalized physical exercise program in the cognitive function of older adults*. Physiol Behav. 202: 8–13.
- Pifferi F., Aujard F., 2019. *Caloric restriction, longevity and aging: Recent contributions from human and non-human primate studies*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 95: 109702.
- Powers R.W., Kaeberlein M., Caldwell S.D., Kennedy B.K., Fields S., 2006. *Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling*. Gene Dev. 20, no. 2: 174–184.
- Prehn K., Jumpertz von Schwartzberg R., Mai K., Zeitz U., Witte A.V. i wspólaút., 2017. *Caloric restriction in older adults—differential effects of weight loss and reduced weight on brain structure and function*. Cerebral Cortex 27, no. 3: 1765–1778.
- Rodríguez-Matellán A., Alcazar N., Hernández F., Serrano M., Ávila J., 2020. *In vivo reprogramming ameliorates aging features in dentate gyrus cells and improves memory in mice*. Stem Cell Reports 15, no. 5: 1056–1066.
- Salmon P., 2021. *Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory*. Clin Psychol Rev. 21, no. 1: 33–61.
- Sikora E., Bielak-Zmijewska A., Dudkowska M., Krzystyniak A., Mosieniak G. i wspólaút., 2021. *Cellular senescence in brain aging*. Front Aging Neurosci. 13: 646924.
- Takahashi K., Yamanaka S., 2006. *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*. Cell 126, no. 4: 663–676.
- Teng Z., Feng J., Qi Q., Dong Y., Xiao Y. i wspólaút., 2021. *Long-term use of metformin is associated with reduced risk of cognitive impairment with alleviation of cerebral small vessel disease burden in patients with type 2 diabetes*. Front Aging Neurosci. 13: 731.

- Toborek M., Seelbach M.J., Rashid C.S., András I.E., Chen L. i współaut., 2013. *Voluntary exercise protects against methamphetamine-induced oxidative stress in brain microvasculature and disruption of the blood–brain barrier*. *Mol Neurodegener.* 8: 1–11.
- Vecchio L.M., Meng Y., Xhima K., Lipsman N., Hamani C. i współaut., 2018. *The neuroprotective effects of exercise: maintaining a healthy brain throughout aging*. *Brain Plasticity* 4, no. 1: 17–52.
- Wong R.H., Berry N.M., Coates A.M., Buckley J.D., Bryan J. i współaut., 2013. *Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults*. *J Hypertens.* 31, no. 9: 1819–1827.
- World Health Organization (WHO). *World Population Ageing 2017–Highlights*. New York, NY: United Nations (2017).
- Wullschleger S., Loewith R., Hall M.N., 2006. *TOR signaling in growth and metabolism*. *Cell* 124, no. 3: 471–484.