

Proč stárneme ?

J. Masopust

Ústav klinické biochemie
a patobiochemie 2.LF UK

Příhodnější by byly otázky:

Proč můžeme žít tak dlouho ?

Proč nežijeme ještě déle ?

Jak žít dlouho v dobré fyzické a mentální kondici ?

Populace stárne

OSN 1996: **9,5%** lidí nad 65 let
2050: 19,7%

záp. Evropa: **dnes - 18,6%**
2020 - 35%

Problémy

* **sociální** * **zdravotnické** * **ekonomické**
(též psychologický)

Délka života

jepice - 1 den

želva - 300 roků i +

člověk - 115 - 134 r

(1 člověk 110-115letý
na 2,3-2,5 miliard lidí)

Metuzalém 969 r

Abrahám 175 r

Izák 180 r

nejstarší (údajně)

134 (164) r

(azerbajdžánec)

Očekávaná doba života
(life expectancy) (v USA)
u 65 letých

Ženy: + 18,6 roků = 83,6 r

Muži: + 14,7 roků = 79,8 r

Na seniory (65+) připadá 45% "lůžko-
dnů"

Pravděpodobná délka dalšího života

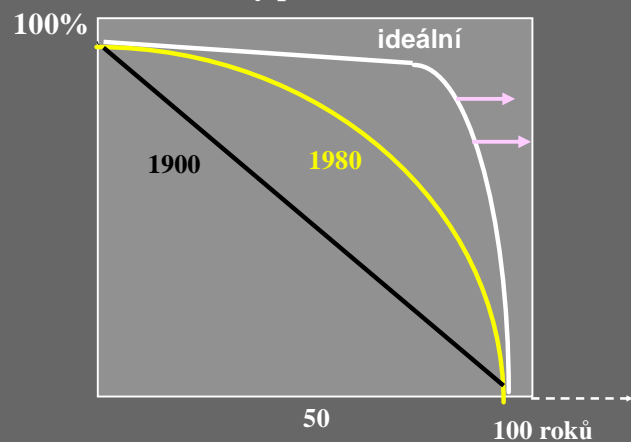
Věk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
zůstává	83	73	63	53	43	34	25	17	10	5,5

(let)

Dnes člověk ve věku 47 let má velkou pravděpodobnost se dožít dalších 37 let (tj. do věku 84 let)

Za poslední století se délka života zdvojnásobila

Křivky přežití



Kategorizace věku (WHO)

- * střední věk: 45 - 59 r
- * rané stáří: 60 - 74 r
- * pozdní stáří: 75 - 89 r
- dlouhověkost - nad 90 r*

Kalendářní věk	Funkční věk
	biologický
	psychologický
	subjektivní
	sociální

1. věk	2. věk	3. věk
příprava	produkce	důchod

STÁRNUTÍ

fyziologický vývojový proces se změnami na celulární, sub-celulární i na úrovni celého organismu, které odpovídají postupujícímu věku

Nahromadění změn zvyšujících riziko smrti

Problém gerontologie:

Odlišit geneticky programované změny buněčných struktur a funkcí od projevů možných chorobných stavů provázejících stárnutí

Základní problém je



Mechanismus X Projevy

Mechanismy stárnutí

- * Změny v DNA
- * Změny v energetickém metabolismu (růstový hormon a IGF-1)
- * Oxidační stres

Z hlediska vývojové biologie je stárnutí (ne?)adaptivní proces:

Důsledek redukce energie pro udržování a opravy buněk ve prospěch reprodukce druhu

Identifikovány geny, jejichž mutace pozměňují délku života u různých živočichů; většinou mají vztah k energetickému metabolismu

(kupř. gen pro insulin, IGF 1 a jejich receptory)

Jsou preferovány metabolické dráhy šetřící energii

Stárnutí je strategie navozená přirozenou selekcí šetřit energii spolu s jinými úspornými strategiemi pro zlepšení předprodukčního přežívání potomstva

Proces stárnutí probíhá na:

Úroveň	Příčina
celý organismus	nesouhra v regulacích (nervová, endokrinní, imunitní)
buňka	involute, zánik funkcí
chromosomy	“geny stárnutí”

ZMĚNY na úrovni CHROMOSOMU (alterace DNA)

Geny (předčasného) zrychleného stárnutí

CKN1 (Cockayneův syndrom typ I)

WRN (Wernerův syndrom)

Lamin A (Hutchinson-Gilfordův syndrom progeria)

Geny dlouhověkosti

gen ApoA I Milano

GERONTOGENY – změna jejich aktivity ovlivňuje stárnutí a dlouhověkost

Tyto geny kódují faktory ovlivňující celé spektrum různých buněčných funkcí:

- Kontrola metabolismu
- Rezistence vůči stresu
- Genová dysregulace
- Genová stabilita

GENY dlouhověkosti u:

- *Saccharomyces* (*LAG1, LAC1, RAS1,2, PHB1,2, CDC7, BUD1, RTG2, RPD3, HD1, SIR2,4-42, UTH4, YGL023, SGS1*)
- *Caenorhabditis* (*daf-2, age-1/daf-23, akt-1/akt-2, daf-16,12, ctl-1, old-1, spe-26, clk-1, mev-1*)
- *Drosophila* (*sod1, cat1, mth*)
- *Mus* (*Prop-1, p66*)

Alterace DNA

(ovlivňuje expresi genů)

- **Methylace DNA** (deoxycytosin → deoxymethylcytosin
DNA-methyltransferasa
ovlivněny jsou oblasti „*CpG-ostrůvky*“ – vazebná místa četných transkripčních faktorů na promotorech genů (hlavně „geny ochránci genomu“))
- **Demethylace DNA** (děje se 2 mechanismy):
 - * inhibice DNA-methylasy (kupř. 5-azacytidinem)
 - * DNA-demethylasová aktivita

+ Methylace snižuje transkripční aktivitu kódujících genů

* Hypomethylace snižuje expresivitu kódujících genů

ALTERACE PROTEINŮ

*deamidace
*isomerizace
*racemizace



Aspartyl-

Asparaginy-

poškození proteinů



STÁRNUTÍ

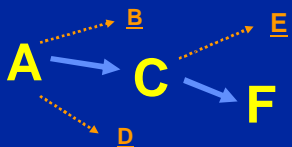
Forma modifikace proteinů

- **ztráta SH-skupin**
(vadné poskládání molekuly, funkce, snížení antioxidace, albumin: snížená vazebnost těžkých kovů a sirných aminokyselin)
- **tvorba dityrosinů** (vzniká působením peroxidas hemoproteinů)
- **addice karbonylových produktů** (vazba glykoxidovaných postranních řetězců na NH₂- lysinu, argininu, prolinu a threoninu)
- **Fentonova reakce** (tvorba hydroxy/ferry- radikálu)

TVORBA a KUMULACE

**vedlejších (nežádoucích)
produktů metabolismu**

Enzymy zajišťují termodynamicky upřednostněné ale kineticky nefavorizované reakce buněčného metabolismu s průvodnou tvorbou **nežádoucích (toxických) produktů**, hromadících se v organismu při stárnutí



AGE (konečné
produkty pokročilé
glykace)
LIPOFUSCIN
VOLNÉ RADIKÁLY
Enzymy DNA-oprav

Hlavní teorie stárnutí

Teorie volných radikálů

(reaktivní formy kyslíku) – vedlejší produkt energeticky výhodnějšího aerobního metabolismu

Stresová teorie stárnutí

(selektce genů pro rezistenci vůči stresu umožňujících maximální využití metabolické energie v období nedostatku)

Teorie deprivace syndromu

(dostatek příjmu energie dnešního člověka se liší od podmínek minulých populací – prodlužující se délka života s akumulací genových mutací)

Klasická evoluční teorie stárnutí vysvětluje, proč mortalita stoupá s věkem: jak jedinec stárne, tak klesá jeho fertilitní období (reprodukce); **přednost má přežití druhu**

Mechanismy (příčiny) stárnutí

Buněčné stárnutí

Omezená schopnost replikace (vyjma kmenových buněk)

Programovaná ztráta genet.mat. (restrikce kodonu)

Ztráta sekvencí DNA pro opakované dělení → ↓ funkční kapacity → vznik inhibitorů proteosyntézy

Nahromadění běžných omylů

Hromadění běžných mutací během transkripce nebo translace; běžné chyby v proteosyntéze nakonec poruší funkci buňky

Katastrofická chyba (obligátní stárnutí)

Běžné defekty v syntéze DNA nejsou odstraněny opravným mechanismem → porucha syntézy proteinů → defekty buněčné funkce

Poškození volnými radikály

Reaktivní formy kyslíku a dusíku poškozují DNA, zvláště mitochondriální (mtDNA) a redukují obsah mitochondriálního glutathionu

Krácení telomerů (TTAGGG)_n (TRF1-telomere repeat binding protein)

Duplikace DNA během dělení somat. buněk je neúplné → zkrácení konce chromosomů (telomerů) → ↓ replikační schopnosti (*ne u kmenových a zárodečných buněk*)

Snížení odpovědi na teplotní šok

Teplotní šok proteinů (zprostředkuje odpověď buněk na stresory) ↓ svůj účinek s postupujícím věkem

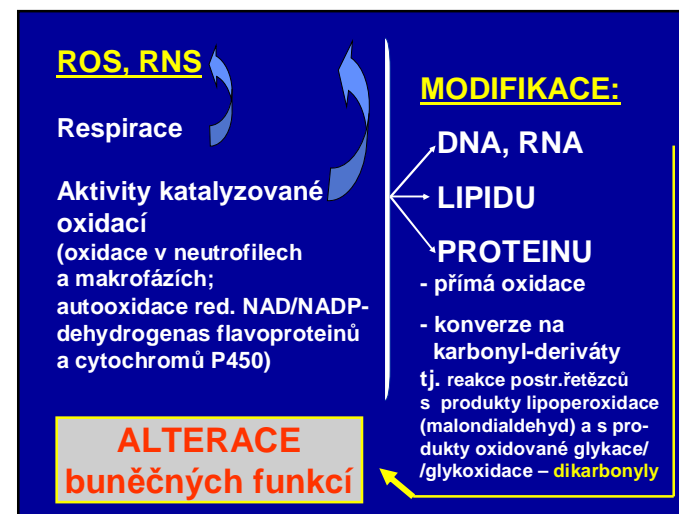
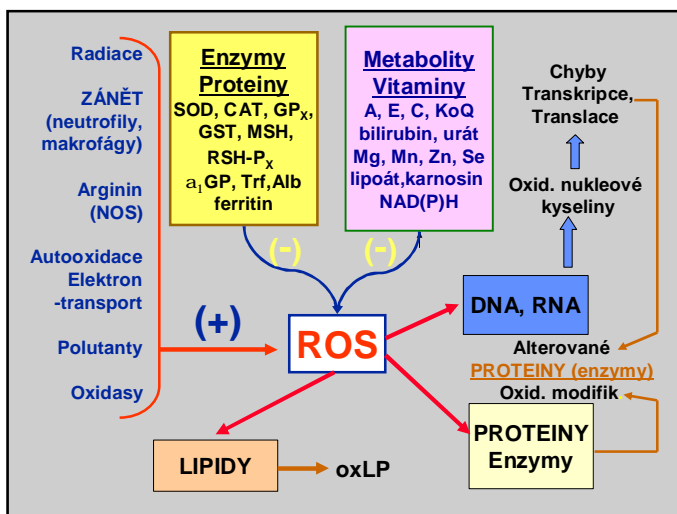
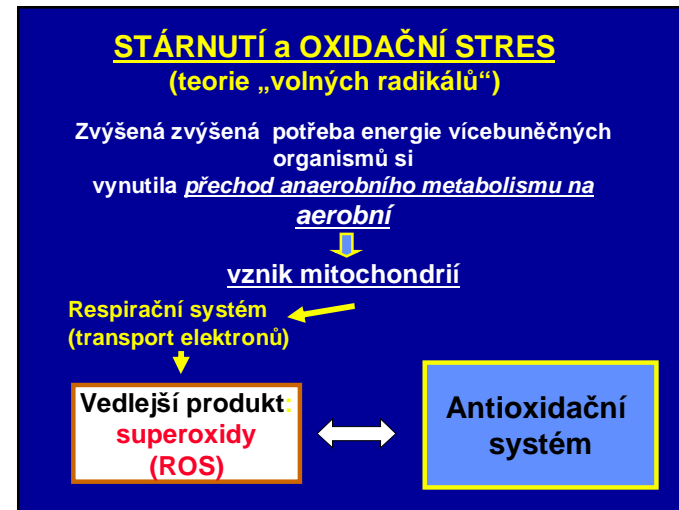
Glykace/oxidace proteinů a DNA

Produkty pokročilé glykace (AGE) se zvyšují s věkem; “cross-linky” v proteinech (kolagen) a nukleových kyselinách zhoršují funkci buněk

Projev genů-modulátorů

Geny-modulátory normálně potlačují degeneraci buněk; při vyčerpání reprodukčního potenciálu dochází k jejich inaktivaci

Rychlost metabol. obratu	Délka života je nepřímo úměrná <u>rychlosti metabolických pochodů</u> (ne vždy)
Deficience endokrinního systému	Endokrinní systém je <u>pacemakerem stárnutí</u>
Nervový pace-maker	CNS určuje dobu stárnutí a rychlost jeho průběhu
Alterace imunity	Změna funkcí imunitního systému : ↑ tvorby autoprotilátek, nevyváženost T _H (helper) a T _C (cytotox.)



Příjem energie (kalorií) a stárnutí

Restrikce kalorií prodlužuje délku života (při zachování příjmu ostatních nutrientů)

Ovlivnění endokrinního systému:

Růstový hormon – Růstový faktor podobný insulinu 1)

Osa GH/IGF-1)

MUTACE: *GH 1 (Laronův syndrom-zkrácení života)*
Pit 1 (Primární kombinovaná pituitární deficiencie)
Prop1 („Malí lidé“ na Krku – dlouhověci)

Hlavní důsledek oxidačního stresu pro stárnutí

↓
Poškození specifických proteinů (enzymů)

↓
ztráta katalytické funkce a preference hydrolyzy

↓
ZTRÁTA BIOLOGICKÝCH FUNKCÍ

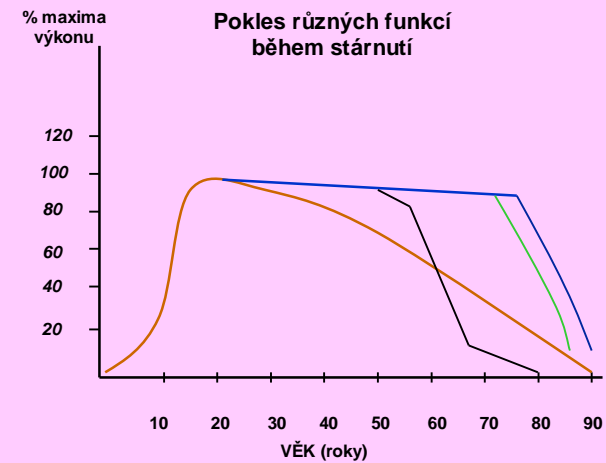
Hlavní změny provázející stárnutí

* **Kornatění tepen (arterioskleróza)**

* **Tvorba ateromů (ateroskleróza)**

↓
snížení perfuze orgánů

Pokles různých funkcí během stárnutí



Klinické projevy stárnutí

Ženy

-menopauza (vyhasínání funkce vaječnicků)

Muži (po 40 r.)

- andropauza

psycholog. problémy, únavnost, slabost, úbytek svaloviny a kostní hmoty, porucha hematopoezy, oligospermie, sexuální dysfunkce, podrážděnost, úzkost, nespavost, porucha paměti, snížení kognitivních funkcí

- **adrenopauza** dehydroepiandrosteron-

- **somatopauza** GH/IGF-1, melatonin

SARKOPENIE (úbytek svalové hmoty)

- za každou dekádu o 2,5 až 5,0 kg (úbytek aktivní tělesné hmoty - ATH)

- zvyšuje se hmota neaktivní

- úbytek ATH o 10% → snížení imunity

- snížení výdeje energie (základ rozvoje obezity)

- pohybová inaktivita vede k atrofii svalových vláken (znamená to „šlápnutí na klouzačku, z níž je nesnadné vystoupit“)

- k oslabování svalu dochází, není-li pravidelně zatěžován na hladině 70 - 90% maxima

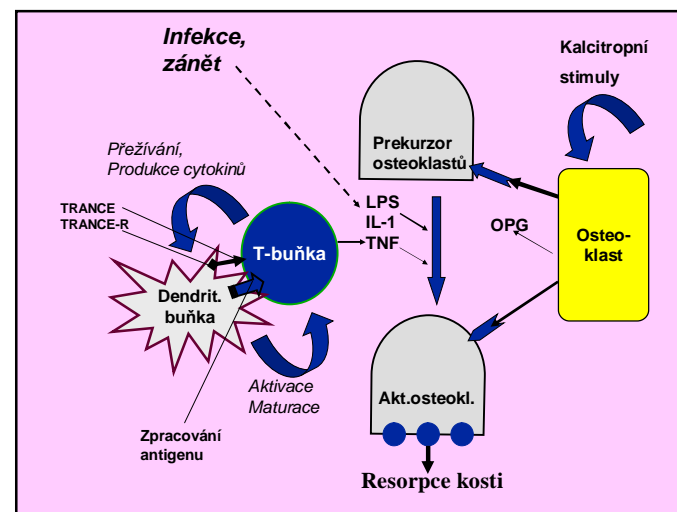
OSTEOPORÓZA (úbytek kostního minerálu)

Postmenopauzová (nedostatek estrogenů → potlačení životnosti osteocytů, nedostatečná odpověď osteoblastů na mechanické podněty a opravy mikropoškození při stárnutí)

- **Senilní** (převaha osteoresorpce nad osteoprodukcí)
Potenciace osteoklastogeneze (změna v interakci mezi RANKL-RANK-osteoprotegerin)

Tvorba kostí vyžaduje: (1) osteoinduktivní signály, (2) schopnost buněk reagovat na signály
Morfogenní proteiny a nadrodina TGF β

Osteoresorpci potlačuje: kalcitonin (inhibuje osteoklasty, ale nepotlačuje tvorbu kolagenu osteoblasty)
aminobisfosfonáty snižují kostní remodelaci potlačením a apoptózou osteoklastů
raloxifen (agonista estrogenů)



Stárnutí EPIDERMIS (POKOŽKA)

Morfologie: *oploštění dermis-epidermálních spojení*
FAS/FASL-apoptóza: ztenčování epidermis, pokles proliferace a nárůst apoptózy buněk pod granulární vrstvou

Stárnutí vlasů

Cyklická rekonstrukce intaktní jednotky pigmentového vlasového váčku je shodná na celé vlasové pokrývce, a to v prvních 10ti vlasových cyklech tj. asi do 40 let věku

Pak se nastává geneticky regulované vyčerpávání pigmentové potence jednotlivých folikulů a tvorba šedivých až bílých vlasů; úbytek pigmentu navozuje nejprve snížení aktivity tyrosinasy v melanocytech vlasového bulbu, po té suboptimální interakce mezi kortikálními keratocyty a melanocyty a defektní migrace melanocytů z rezervoárů v horních vrstvách kořínků do pigmentovaných oblastí rozruší normální funkci celé vlasové jednotky. Významnou roli hraje zvýšení ROS a snížení anti-ROS potenciálu s poškozením nukleární a mitochondriální DNA

Stáří není nemoc

(ale nebývá bez nemocí)

Choroby přibývající s věkem

- * Alzheimer. ch.
- * Ateroskleróza
ICHS, AMI, mrtvice
nefropatie
- * Nádory
- * Katarakty
- * Diabetes typ 2
- * Osteoporóza
- * Parkinson
- * Hyperparatyreóza
- * Hypotyreóza
- * Poruchy imunity
- * Monoklonální gamapatie
- * Mnohočetný myelom
- * Degenerace makuly

Jejich přítomnost ovlivňuje hodnoty biochemických testů

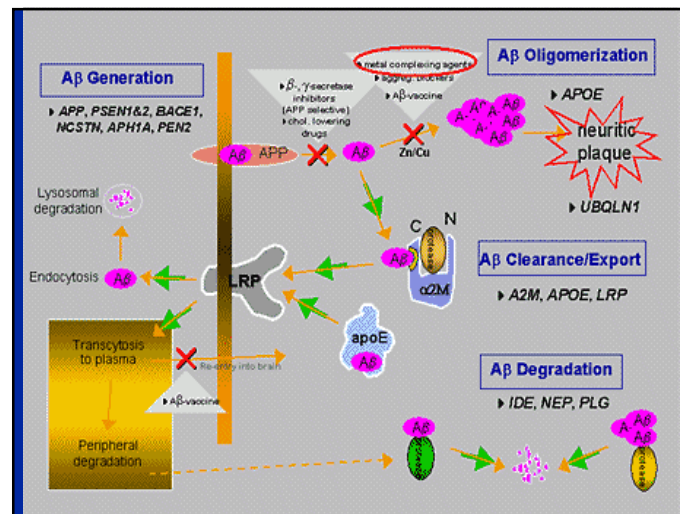
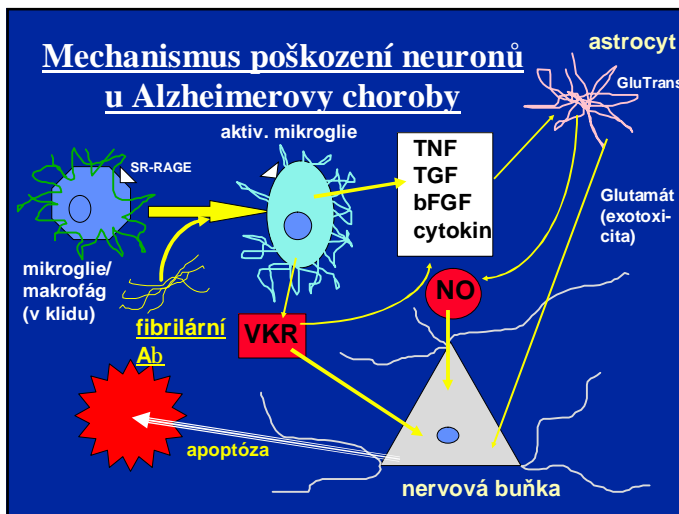
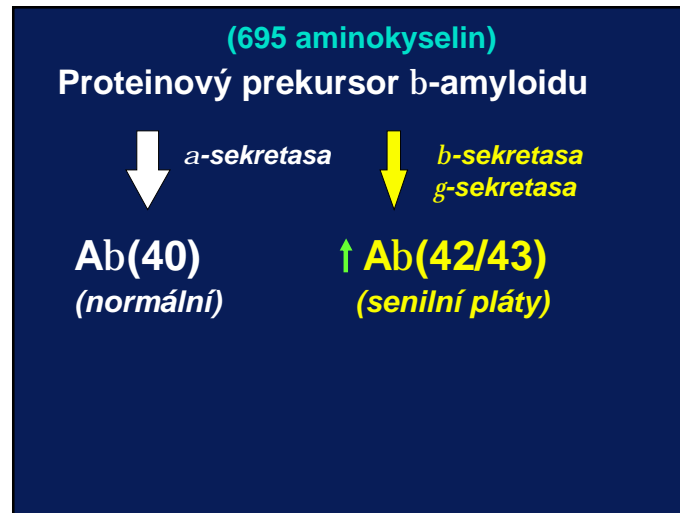
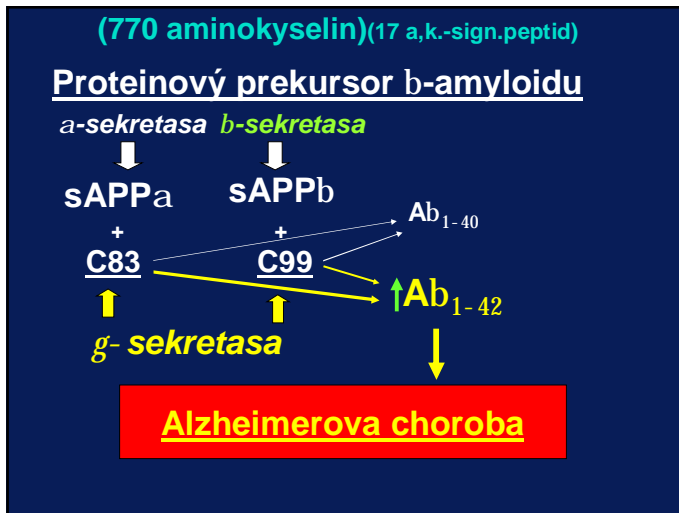
Alzheimerova choroba

neurodegenerativní onemocnění starších jedinců s progresivní ztrátou paměti a demencí

Depozity peptidu amyloidu b (Ab) v senilních plátech a mozkových cévách → tvorba neurofibrilárních smotků a zánik neuronů

**Mutace: APP-gen (chromosom 21)
Presenilin 1 (PS-1) gen, presenilin 2 (PS-2)**

Riziko: e4 ApoE, LDL-receptor related protein, CYP2D6



GENETICKÉ MARKERY Alz. Ch.

mezi 40. - 50. roky)

* PRESENILIN 1 - gen (na chromosomu 14)

Produkt genu: Protein PS-1 nalezen u rodin s časným výskytem; *nejméně 35 mutací*

* PRESENILIN 2 - gen (zatím 2 mutace)

PS-1 a PS-2 jsou homologní polytopní membránové proteiny endoplasmatické retikula

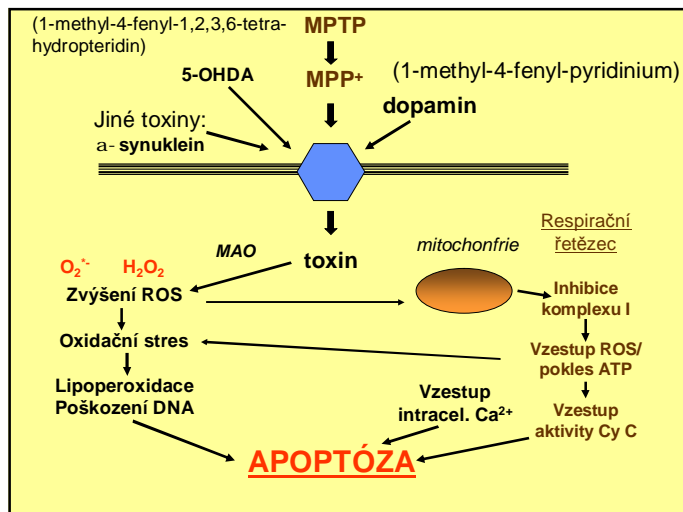
* APP - gen (na chromosomu 21)

Mutace genu pro prekurzorový protein amyloidu b, exprese též u *Downova syndromu*

Parkinsonova choroba

Neurodegenerativní onemocnění (motorický neuron; neuro-melanin obsahující neurony mozkového kmene; pars compacta substantia nigra; **80 % ztráta striátového dopaminu**) → *klin. projevy akineze, rigidita, klidový třes*

Multifaktoriální příčina s genetickou predispozicí, toxiny okolní i endogenní (1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, α -synuklein) a faktory stárnutí, deplece GDNF (neurotrofní faktor z gliových buněk) (oxidační stres; substantia nigra má málo antioxidantů, hlavně glutathion) → **apoptóza dopaminergních neuronů**)



OSTEOARTRITIS (OSTEOARTRÓZA)

Poškození chrupavky vede k zánětlivé reakci a k destrukci

Destrukce kloubní chrupavky způsobuje nerovnováhu mezi anabolickými a katabolickými pochody

ECM chrupavky je degradována metaloproteinásami

Nové terapeutické přístupy

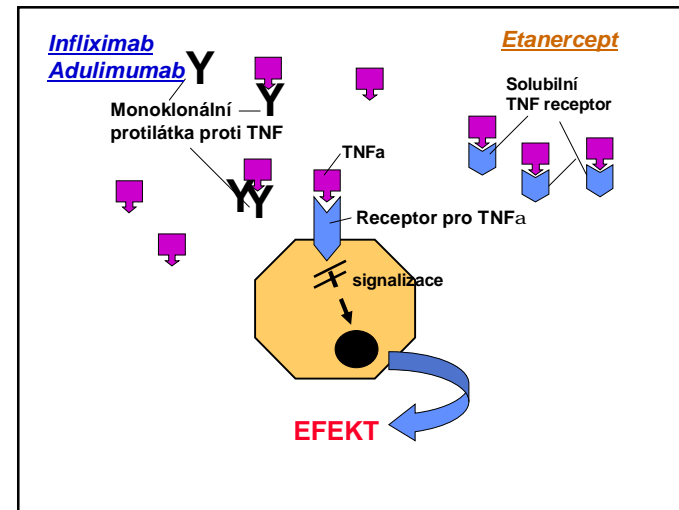
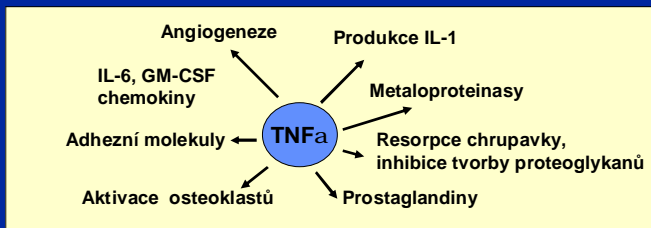
- **inhibice MMP, jejich aktivátorů a cytokinů** (aktivujících geny pro odbourávání ECM)

- **podpora syntézy ECM chrupavky**

(tkáňové inženýrství pomocí transplantace chondroprogenitorových buněk)

Revmatoidní artritida

Progresivní chronické autoimunitní onemocnění kloubů s nahromaděním zánětlivých buněk v kloubní dutině s následnou vaskularizací a ztluštěním synoviální membrány; následuje destrukce kloubní chrupavky navozená aktivací proteolytických enzymů (metaloproteinasy) účinkem TNF α a dalších cytokinů



Ovlivnění referenčních hodnot v geriatrici

- * subklinické choroby
- * polyfarmacie (též alkohol)
- * malnutrice
- * relativní nepohyblivost (též obezita)

Homeostatické mechanismy se snižují
Intraindividuální variabilita roste

Vliv výživy na výskyt chorob

Složka	Choroba
Proteiny	→ Snížení buněčné imunity
Antioxidanty (vitaminy A,C,E, flavonoidy)	→ ICHS, nádory, T-imunita
Minerály (Mg,Se,Zn)	→ ICHS, mozk.mrtvice
Vitaminy B6,B12, folát	→ ICHS, (homocystein)

Složení těla

- * **Hmotnost:** / do 60r; pak \ 3 kg/10 r
- * **Výška:** \ o 5-6 mm/5r (7-8 mm/5r:Ž)
- * **Obsah Na⁺, Cl⁻** zůstává u M; mírně \ Ž
- * **Obsah Ca, K, P** \ M: 0,7%/rok
Ž: 1,1%/rok

Biochemické hodnoty seniorů

(nejvýraznější změny)

Snížení (p<0,05)

ALT, AST, Fe

(p<0,001)

Ca, protein

HDL-cholesterol, Fe, transferin

Zvýšení

urea, močová kyselina, kreatinin, triacylglyceroly,
cholesterol, LDL-cholesterol, ALP, GMT, Na⁺, ferritin

Ledviny

Glomerulární filtrace klesá

S-kreatinin: nemění se (66-110 M, 51-85 Ž)

mikromol/l

Clearance: 0,793 ml/s/1,73 m² (0,95M, 0,83Ž)

M: o 0,015 ml/s/rok 90r. 0,567 ml/s

Ž: o 0,0166 " Ž: 0,516 "

Cystatin C: 20-50 r : 0,70 - 1,21 mg/l

50 + : 0,84 - 1,55 mg/l

S-urea: mírný vzestup (z pr. 5,0 — 6,5 mmol/l)

Existuje
ELIXÍR MLÁDÍ ?
(Jak nestárnout)

Je možno lidský věk
prodloužit ?

V minulosti: „opičí žlázy“

Později: Superanabolon (anabolikum zvyšující svalovou hmotu)

Nověji: růstový hormon, melatonin
vitamin D₃

Ve vývoji: **preparát SCS** (prodlužuje život hlístů z 20 na 30 dní
a zůstávají v mladší formě)

Antioxidanty:

z česneku (allicin, allixin, S-allylmerkaptocystein,
S-allylcystein)

z palmových ořechů (**fytohormony** – proti vráskám)

farmaka (**nitrony**: α-fenyl-*tert*-butylnitron PBN jako neuro-
protektivum; **centrofenoxin**: CPH a BCE jako zametač OH-radikálů
na membráně)

Omezení příjmu kalorií (kalorická restrikce)

Udržení fyzické i mentální aktivity