

Spoločné mechanizmy v biológii starnutia a karcinogénze: vybrané možnosti ich priaznivého ovplyvnenia

Prof. MUDr. Beata Mladosievičová, CSc.¹, RNDr. Zuzana Országhová, PhD.²

¹Oddelenie klinickej patofyziológie, LF UK, Bratislava

²Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, LF UK, Bratislava

Starnutie významne prispieva k riziku onkologických ochorení. V biológii starnutia aj v karcinogénze sa uplatňujú viaceré spoločné celulórne a subcelulórne mechanizmy, ku ktorým patrí chronický systémový zápal, genómová instabilita, epigenetické zmeny, skrátenie telomér, poruchy proteostázy, bunková senescencia a niektoré ďalšie. Ich výsledkom sú spoločné aj rozdielne vlastnosti starnúcich aj nádorových buniek. Predkladaný článok stručne sumarizuje aktuálne vedomosti o paralelách starnúcich a nádorových buniek so zameraním na bunkovú senescenciu a o možných stratégiách a potenciálnych liekoch umožňujúcich spomalenie starnutia aj priaznivého ovplyvnenia nádorového procesu.

Kľúčové slová: príčiny starnutia, spoločné mechanizmy starnutia a karcinogénzy, bunková senescencia, intervencie, prevencia

Common mechanisms in the biology of aging and carcinogenesis: selected strategies for their targeting

Aging is considered to be an important risk factor of cancer. Cellular and subcellular mechanisms of aging are also found to occur in oncogenesis, such as genomic instability, epigenetic changes, telomere attrition, abnormal proteostasis, cellular senescence and some others. These mechanisms lead to molecular hallmarks that are either shared or divergent in aging and cancer cells. This paper briefly summarizes the current knowledge about the common biology of aging and cancer. Herein we discuss some targets for possible interventions and potential drugs in preventing of both.

Key words: causes of aging, shared mechanisms of aging and carcinogenesis, cellular senescence, interventions, prevention

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(6):369-401

Úvod

Výskum v oblasti starnutia zaznamenáva v ostatnej dekáde celosvetovo enormný vývoj. Záujem odbornej aj laickej verejnosti sa sústreďuje nielen na predlžovanie života, ale hlavne na možnosti zvýšenia počtu rokov prežitých v zdraví a v sebestačnosti do vysokého veku.

Starnutie sa považuje za normálny biologický proces, avšak so špecifickými výraznými vlastnosťami, ktoré spôsobujú vulnerabilitu k viacerým ochoreniam, a to aj k nádorovým.

Atraktívnou oblasťou výskumu sú paralely medzi starnutím a onkogenézou a objasňovanie molekulových mechanizmov starnutia v porovnaní s nádorovým procesom a z toho vyplývajúce možnosti ich priaznivého ovplyvnenia.

Dôležitou oblasťou výskumu starnutia sú aj genetické faktory asociované s dlhovekosťou, s celkovým počtom prežitých rokov a počtom rokov prežitých v zdraví. Tieto faktory vplyvajú na dĺžku života približne 10 až 30 percentami. Zvyšok podmieňujú správanie jednotlivca a environmentálne faktory (1). Niektoré z genetických markerov

sú známe v súvislosti so starnutím už viac rokov, pričom donedávna chýbali výsledky celogenómových asociačných štúdií potvrdzujúcich ich štatistickú signifikantnosť. Nedávno publikovali renomovaní experti na starnutie v časopise Nature Communications výsledky štúdie, ktorá spracovala dáta od viac ako 1 milióna ľudí a odhalila súvislosť dĺžky života, rokov prežitých bez choroby a dlhovekosť s 10 oblasťami genómu. Štatistická signifikantnosť bola zistená pri piatich z nich, a to pri FOXO3, SLC4A7, LINC02513, ZW10 a FGD6 (2). Je známe, že viacero génov súvisiacich so starnutím je zapojených do procesov apoptózy, homeostázy a metabolizmu (napr. gény kódujúce dráhu mTOR, gény zodpovedné za kinázu závislú od AMP a enzýmy sirtuíny). Najnovšie zistenia sa však týkajú aj dôležitosti metabolizmu hému v procese starnutia a úlohy príslušných génov v tomto metabolizme. Podľa uverejnených výsledkov vysoké hladiny železa v krvi boli nepriaznivo asociované s dĺžkou života.

Intenzívne sa študujú aj gény zapojené do reparácie poškodenia DNA, gény regulujúce dĺžku telomér, cytokíny

IL-10 a IL-6, gény systému HLA (Human leucocyte antigens), gény TP53, CETP, ACE, SOD3 a ďalšie (3).

Starnutie významne zvyšuje riziko onkologických ochorení

Starnutie môže predisponovať k vzniku nádorovej choroby viacerými mechanizmami, ku ktorým patria napríklad:

- akumulácia buniek v pokročilom štádiu karcinogénzy,
- zmeny v homeostáze, ktoré sa týkajú osobitne alterácie imunitného a endokrinného systému,
- chronický zápalový proces,
- bunková senescencia,
- alterácie intercelulárnej komunikácie,
- epigenetické zmeny zasahujúce do opravy DNA,
- mitochondriálna dysfunkcia a ďalšie (4).

Bunkové a molekulové charakteristiky starnutia

Starnutie (podobne ako nádorový proces) je v podstate dôsledkom akumulácie stresom indukovaného náhodného poškodenia biomolekúl a závisí od účin-

nosti opravných systémov organizmu. Vzhľadom na to, že tieto systémy nie sú stopercentne efektívne, bunky vždy obsahujú určité neopravené poškodenia, ktoré vedú k aktivácii stresovej reakcie a regulácii mechanizmov na odstránenie poškodenia alebo na zabránenie bunkového delenia. Tieto reakcie sú však s vekom menej účinné, takže sa poškodené štruktúry hromadia, čo vedie k bunkovým poruchám, dysfunkcii tkanív a starnutiu.

K hlavným bunkovým a molekulovým charakteristikám starnutia patria (4):

Primárne znaky (príčiny poškodenia)

- genómová instabilita
- epigenetické zmeny
- poruchy proteostázy (s nedostatočnou autofágiou)
- skracovanie telomér

Antagonistické znaky (odpoveď na poškodenie)

- akumulácia senescentných buniek
- zmena senzorov energetického stavu bunky
- mitochondriálna dysfunkcia

Integračné znaky (tzv. fenotypoví vinníci)

- vyčerpanie kmeňových buniek
- abnormálna intercelulárna komunikácia

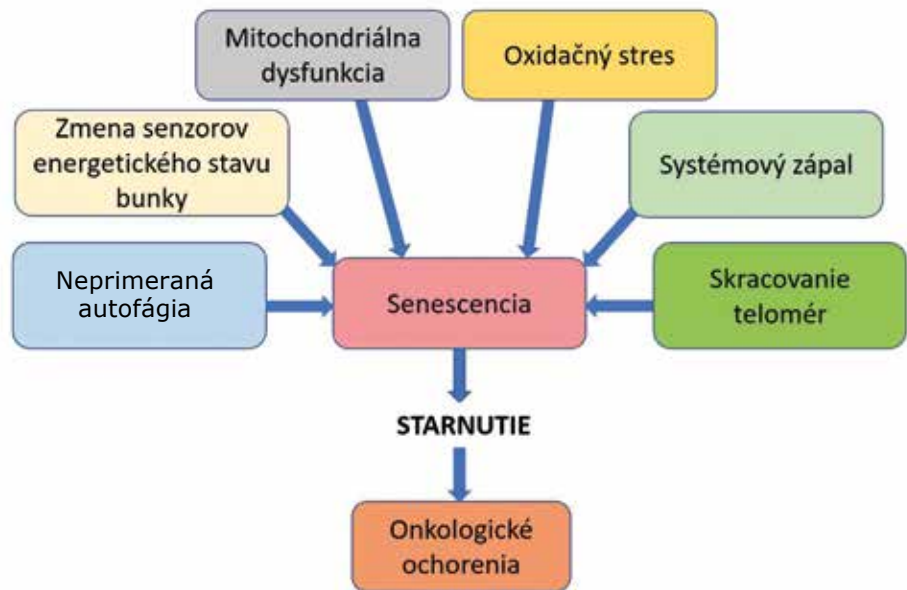
Viacere z uvedených charakteristík sú v podstate priamou príčinou starnutia na bunkovej úrovni – bunkovej senescencie.

Na bunkovej úrovni je starnutie charakterizované nárastom počtu senescentných buniek v organizme spôsobeným viacerými faktormi uvedenými na obrázku 1.

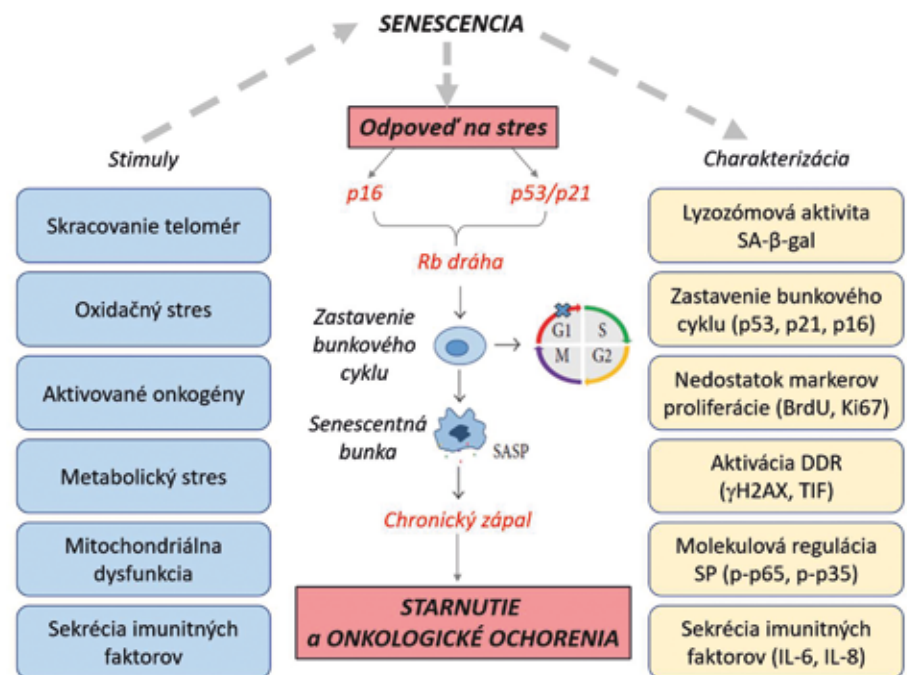
Bunková senescencia

Bunková senescencia predstavuje kľúčový fyziologický mechanizmus zastavenia proliferácie buniek ako odpovede na poškodenie, ktoré sa vyskytne počas replikácie. Má za cieľ zabrániť propagácii poškodených buniek a neoplastickej transformácii (6, 7). Okrem pozitívnej úlohy ako antitumorovej odpovede má bunková senescencia fyziologický vý-

Obrázok 1. Starnutie na bunkovej úrovni (upravené podľa 4)



Obrázok 2. Senescencia a onkologické ochorenia (upravené podľa 4)



Vysvetlivky: SASP – so senescenciou spojený sekrétny fenotyp; senescence-associated secretory phenotype

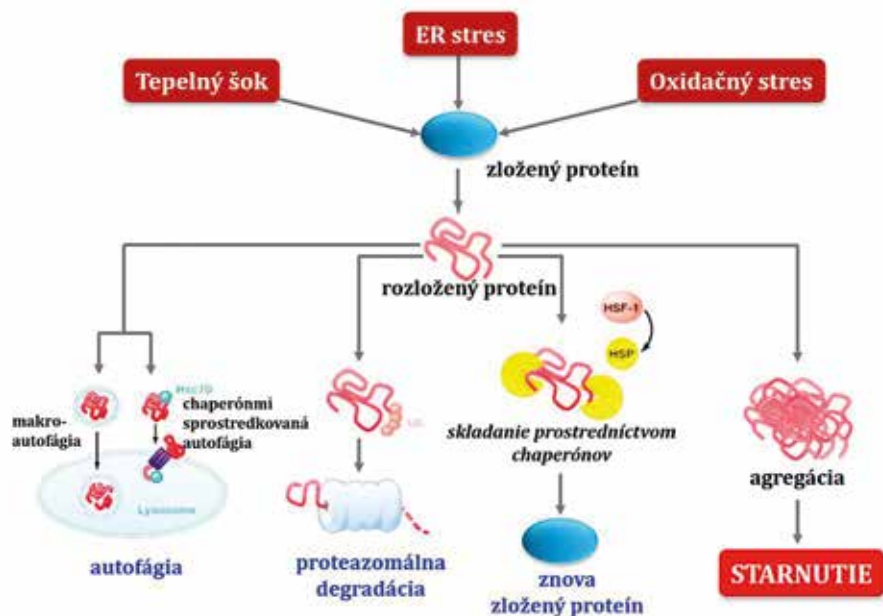
znam vo vývoji (8), v dospelých megakaryocytoch, pri liečbe rán a pre NK (natural killer) lymfocyty placenty (9 – 11). Na druhej strane je dokázané, že bunková senescencia zároveň prispieva k funkčným stratám, ktoré sú spojené so starnutím a s vekom spojenými ochoreniami, a teda aj nádorovou chorobou (12) (obrázok 2).

K senescencii buniek môže dochádzať prirodzene s vekom, ale môžu ju naštartovať rôzne stresové faktory. Podľa toho rozlišujeme bunkovú senescenciu:

- replikačnú, pri ktorej zohráva úlohu skracovanie telomér chromozómov a s vekom znižujúca sa aktivita enzýmu, ktorý dĺžku telomér udržiava,
- predčasnú – indukovanú stresovými faktormi, ako sú chemické látky, onkogény, oxidačný stres, cytokíny, bakteriálne genotoxíny alebo strata nádorových supresorov a iné.

Senescentné bunky sú charakteristické viacerými bunkovými a molekulovými zmenami, ktoré závisia od spúš-

Obrázok 3. Strata proteostázy senescentnej bunky (upravené podľa 4)



ťacieho stimulu aj od typu postihnutej bunky (13), napr.:

- **permanentné zastavenie bunkového cyklu**, ktorý je regulovaný dráhami p16^{INK4A} and p53-p21-pRB. Zvýšená expresia p53 nadmerne reguluje expresiu CDKi (inhibitor cyklín-závislej kinázy) p21, ktorý iniciuje zástavu bunkového cyklu. p16^{INK4A} sprostredkúva permanentné zastavenie bunkového cyklu inhibíciou CDK4 a CDK6, čo vedie k hypofosforylácii pRB (retinoblastómového proteínu) a blokovaniu vstupu cyklu do S fázy (14, 15).
- **so senescenciou spojený sekrečný fenotyp** (SASP – senescence-associated secretory phenotype), ktorý závisí od viacerých signálnych dráh, napr. p38 MAPK (p38 mitogénom aktivované proteínkinázy), Notch a mTOR (14,16 – 18). SASP predstavuje senescentnou bunkou sekretované rozpustné faktory (interleukíny, chemokíny a rastové faktory), degradačné enzýmy (napr. matrixové metaloproteázy; MMP) a nerozpustné proteíny/ komponenty extracelulárnej matrix (ECM) (19). Tieto faktory majú primárne prozápalový účinok a účinkujú parakrinne aj autokrinne (20, 21).
- **rezistencia proti apoptóze**, ktorá je pravdepodobne kontrolovaná hlavne p53 dráhou stresovej odpovede. Hladiny p53, ako aj úroveň p53 post-

translačných modifikácií majú úlohu pri určovaní osudu senescentných buniek a zároveň poskytujú rezistenciu na apoptózu (22).

- **zmeny v bunkovom metabolizme** – zahŕňajú napr. nadmernú reguláciu lyzozomálnej β -galaktozidázy asociovanej so starnutím (SA- β -galaktozidáza), posun od oxidačnej fosforylácie ku glykolýze (23, 24) a akumuláciu lipofuscínu v cytoplazme (25, 26). O lipofuscíne viaceré štúdie píšú ako o kľúčovom faktore, na základe ktorého je možné pozitívne identifikovať senescentné bunky (26, 27). V roku 2017 bola uverejnená štúdia o metabolomickej analýze buniek karcinómu prsníka kultivovaných s doxorubicínom, v ktorej sa uvádza, že Krebsov cyklus, pentózový cyklus a dráhy syntézy nukleotidov sú nadmerne regulované, zatiaľ čo syntéza mastných kyselín bola znížená (28).
- **mitochondriálna dysfunkcia** (SAMD, senescence-associated mitochondrial dysfunction), ktorá súvisí s morfológickými zmenami v mitochondriách, kaskádami fosforylácie ATM, Akt a mTORC1, ako aj porušenou mitofágiou a akumuláciou dysfunkčných mitochondrií (29, 30). Stresové signály a chybná mitochondriálna funkcia generuje reaktívne formy kyslíka (ROS), ktoré môžu vo vyššom množstve prispieť k starnutiu.

- **epigenetické modifikácie** ako sú modifikácia histónov, metylácia DNA alebo remodelácia chromatinu, ale aj modifikácia mikroRNA, nekódujúcich RNA, ktoré sa zúčastňujú na bunkovom starnutí,
- **morfológické zmeny** – senescentné bunky sú väčšie, sploštené a získavajú nepravidelný tvar. Tieto zmeny sú výraznejšie *in vitro* ako *in vivo* a zdá sa, že sú spôsobené cytoskeletálnymi preusporiadaniami a zmenami v zložení bunkovej membrány (31 – 33),
- **zvýšená odpoveď na rozložené proteíny** (UPR – unfolded protein response), ktoré vznikajú ako dôsledok poškodenia endoplazmatického retikula (ER) (34), oxidačného stresu alebo tepelného šoku (obrázok 3). Endogénny a exogénny stres spôsobujú rozvinutie proteínov (alebo narúšajú správne zloženie počas syntézy proteínov). Neschopnosť opätovne zložiť alebo degradovať rozvinuté proteíny môže spôsobiť ich akumuláciu a agregáciu, čo vedie k proteotoxickým účinkom.

V biológii starnutia aj v karcinogéneze sa uplatňujú viaceré spoločné celúlarne a subcelúlarne mechanizmy, ku ktorým patrí chronický systémový zápal, genómová instabilita, epigenetické zmeny, skrátenie telomér, proteostáza, bunková senescencia a niektoré ďalšie. Ich výsledkom sú spoločné aj rozdielne vlastnosti starnúcich aj nádorových buniek uvedené v tabuľke (35).

Vybrané možnosti predĺžovania života

Z detailnejšieho objasnenia vybraných spoločných charakteristík nádorového procesu a starnutia vyplýva predpoklad, že niektorými stratégiami a liekmi je možné ovplyvniť oba tieto procesy. V súčasnosti niet pochybností o benefitoch pravidelnej fyzickej aktivity v prevencii viacerých spoločensky závažných ochorení vrátane nádorových ochorení. Pohybová aktivita môže prispievať k spomaleniu, resp. oddialeniu starnutia. K priaznivému ovplyvneniu starnutia prispieva primeraná kalorická reštrikcia. Diskutovaným problémom je podávanie niektorých farmák, ktorých benefičné účinky boli preukázané na modelových

organizmoch v oboch procesoch a z ktorých niektoré sa v najbližšej budúcnosti plánujú v prevencii starnutia overovať aj u ľudí, napr. metformín.

Kalorická reštrikcia

Nadmerný energetický príjem môže prispievať ku skráteniu života. Zvyšuje aj riziko viacerých onkologických ochorení. Priaznivý efekt nižšieho príjmu kalórií na predlžovanie života preukázali mnohé predklinické štúdie na modelových organizmoch. Hladovanie modifikuje mitochondriálnu aktivitu a znižuje oxidačný stres, vedie tiež k zníženiu hladiny inzulínu, k zvýšenej senzitivite na inzulín, znižuje teplotu telesného jadra, vedie k oneskorenému nástupu s vekom asociovaných chorôb – spomaľuje nástup kardiovaskulárnych ochorení, kognitívnej deklinácie, zlepšuje autonómnú rovnováhu a správnu génovú expresiu v skeletálnom svalstve. Diskutabilná je miera kalorickej reštrikcie a jej trvanie (36). Pre správne pochopenie interakcií medzi fungovaním molekulových dráh zapojených do starnutia a stupňom kalorickej reštrikcie sú potrebné ďalšie štúdie. Kalorická reštrikcia prináša menší benefit, ak sa začne uplatňovať v staršom veku.

Primeraná pravidelná pohybová aktivita

K skráteniu života a riziku nádorových ochorení môže prispievať aj nedostatok pohybovej aktivity. S fyzickou inaktivitou v starnúcej populácii súvisí najmä:

- sarkopénia,
- akumulácia viscerálneho tukového tkaniva.

Sarkopénia je definovaná ako progresívna a generalizovaná porucha skeletálneho svalstva so zvýšenou pravdepodobnosťou nepriaznivých následkov, ku ktorým patria pády, zlomeniny, fyzická neschopnosť a zvýšená mortalita. Je charakterizovaná poklesom svalovej sily (ktorá je primárnym parametrom sarkopénie) a následne aj svalovej hmoty. Jej výskyt sa odhaduje u 1 – 29 % ľudí vo veku 60 a viac rokov.

Pokles objemu kostrového svalstva sa začína približne od tretej dekády života – priemerne sa za jeden rok stráca 0,4 % objemu svalovej hmoty a 3 % svalovej sily. V roku 2016 zaradila Svetová zdravotní-

Tabuľka. Spoločné a rozdielne charakteristiky starnúcich a nádorových buniek (35)

Charakteristiky	Starnutie	Nádorový proces
Genómová instabilita	zvýšená	zvýšená
Zmeny telomér	skrátenie telomér	skrátenie telomér, ale aktivácia telomerázy
Epigenetické zmeny:		
DNA metylácia	globálna hypometylácia	hypermetylácia tumorsupresorových génov a hypometylácia onkogénov
Modifikácia histónov	komplexná	komplexná
Nekódujúce RNA	miRNA deregulácia	miRNA deregulácia
Proteostáza:		
Chaperónová aktivita	poškodená	zvýšená
Proteazómová aktivita	poškodená	zvýšená
Autofágia a lyzozómová aktivita	poškodená	zvýšená
Zmena senzorov energetického stavu bunky	inhibícia inzulínovej a mTOR signalizácie predlžuje život	inhibícia inzulínovej a mTOR signalizácie pôsobí protinádorovo
Bunková senescencia	zvýšená	častá v premaligných nádoroch
Kmeňová bunka	geneticky zmenená, vyčerpaná	úloha v tumorigenéze

ka organizácia sarkopéniu (aj sarkopéniu súvisiacu s vekom) do medzinárodnej klasifikácie chorôb. Uznávaný expert v oblasti sarkopénie Dr. Demontis so svojimi spolupracovníkmi na základe výsledkov predklinických experimentov poukázal na skutočnosť, že "stav kostrového svalstva môže udávať tempo starnutia ostatných tkanív a pravdepodobne aj celého organizmu" (37). Medzi základné odporúčania pre priaznivé ovplyvnenie sarkopénie súvisiacej so starnutím patrí aj pravidelná fyzická aktivita a pravidelné dlhodobé aeróbne a silové cvičenie primerané veku. Vyššia fyzická zdatnosť zlepšuje u seniorov kvalitu života, redukuje riziko mortality a morbiditu na mnohé ochorenia a môže prispievať k spomaľovaniu procesov starnutia aj na subcelulárnej úrovni.

V súčasnosti sa stále stupňuje snaha nielen iba o predlžovanie života, ale aj o jeho lepšiu kvalitu (tzv. úspešnosť starnutia).

Austrálski autori (38) nedávno uverejnili výsledky skupinovej štúdie, ktorá zahŕňala viac ako 1 500 jedincov starších ako 49 rokov, ktorí nemali na začiatku štúdie onkologické ani kardiovaskulárne ochorenie a ktorí boli následne sledovaní viac ako 10 rokov s cieľom odhaliť možnú asociáciu stupňa pohybovej aktivity s tzv. úspešným alebo zdravým starnutím (s optimálnymi fyzickými a kognitívnymi schopnosťami, bez kardiovaskulárnych, onkologických a respiračných ochorení, bez diabetu, depresie, akéhokoľvek fyzického a mentálneho postihnutia). Výsledky štúdie potvrdili priamy vzťah medzi "úspešným" starnutím a mierou fyzickej aktivity mera-

nej pomocou metabolických ekvivalentov, v METoch – násobkoch výdaja energie v pokoji. (Napríklad chôdza má intenzitu približne 5 METov, rýchlejší beh 12 METov, bicyklovanie 10 METov. Chôdza s ekvivalentom 5 po dobu 30 minút predstavuje 150 MET-min). Jedinci s úrovňou pohybovej aktivity ($\geq 5\,000$ MET-min týždenne; $n = 71$) v porovnaní so skupinou s najnižšou mierou fyzickej aktivity (menej ako 1 000 MET-min týždenne) ($n = 934$) mali dvojnásobne vyššiu pravdepodobnosť úspešného starnutia po 10 rokoch sledovania (odds ratio, OR, 2,08 (95 % CI, 1,12 – 3,88).

Je známe, že u ľudí so zvýšenou fyzickou aktivitou býva znížená zápalová aktivita, lepší stav kmeňových buniek, podpora neurogenézy v mozgu, lepšia plasticita mozgu, primeraná autofágia, ako aj odolnosť proti negatívnym stresorom. Nedávno boli uverejnené výsledky štúdie, ktorej cieľom bolo zistiť, ako fyzická aktivita ovplyvňuje dĺžku telomér (v leukocytoch) v súbore vyše 5 800 probandov. Výsledky ukázali, že probandi s vysokou pohybovou aktivitou mali biologický vek nižší o 9 rokov v porovnaní s probandmi, ktorí mali sedavý štýl života. Signifikantný bol aj rozdiel medzi probandmi s vysokou a strednou/nízkou aktivitou. Jedinci s vysokou aktivitou (beh 40 minút muži a 30 minút ženy) päť dní v týždni mali najdlhšie teloméry (39). Orientácia výskumu na starnutie svalov a možnosti prevencie tohto procesu môže významne prispieť ku kvalite života. Benefičnými účinkami pohybovej aktivity u onkologických pacientov sme sa zaoberali v ďalšom článku akceptovanom do časopisu Onkológia.

Farmakologické možnosti ovplyvnenia starnutia

Metformín sa používa v prevencii a liečbe diabetes mellitus typu 2 už viac ako 60 rokov. Jeho použitie je známe aj v ďalších indikáciách. Tento liek zasahuje aj do patogenetických dráh súvisiacich so starnutím – aktivuje AMPK (AMP-závislú kinázu), má priame účinky na mTORC1, zlepšuje účinok inzulínu, znižuje signalizáciu inzulín-IGF1, ovplyvňuje enzým dôležitý v homeostáze a bunkovom metabolizme sirtuín 1 (SIRT1), NF- κ B signalizáciu a prozápalové cytokíny. Viaceré epidemiologické štúdie preukázali asociáciu podávania metformínu s redukciiu rizika onkologických ochorení a tiež so zníženou mortalitou na tieto ochorenia. V súčasnosti sa uskutočňuje viacero klinických skúšaní zameraných na klinické a molekulové prejavy starnutia, v ktorých sa metformín podáva v monoterapii alebo sa používa v kombinácii s ďalšími intervenciami v oblasti životného štýlu (ako napr. fyzická aktivita). V týchto štúdiách sa sleduje efekt metformínu na „frailty“ – stav zraniteľnosti a krehkosti, zápalové a iné biomarkery, zmeny v svalovej hmote, zlepšenie črevnej mikrobioty a s ňou súvisiacej imunitnej odpovede, autofágiu (dej podieľajúci sa na udržiavaní homeostázy recykláciou poškodených proteínov a organel) a ďalšie procesy. Významnou limitáciou metformínu v súvislosti so starnutím je závislosť od podávanej dávky, tkanivová špecificita a jeho účinok v kontexte s funkciou mitochondrií. Predpokladá sa napríklad, že ovplyvnenie autofágie týmto liekom zasiahne aj do funkcií mitochondrií, spôsobí poškodenie makromolekúl a zmenu senzorov energetického stavu bunky. Štúdie na animálnych modeloch a bunkových líniiach presvedčivo dokázali priaznivé ovplyvnenie dráh, ktoré sú kľúčové v procesoch starnutia. Aj keď metformín dokázal oddialiť starnutie v animálnych experimentoch, jeho pôsobenie na starnutie u ľudí sa stále overuje. Potenciálny benefit metformínu v oddialení rozvoja alebo progresie s vekom súvisiacich chronických ochorení v súčasnosti overuje American Federation of Aging Research v dvojito-zaslepanej placebo kontrolovanej štúdií The Targeting Aging with Metformin (TAME)

s plánovaným počtom 3 000 jedincov vo veku 65 – 79 rokov, v ktorom sa bude ako primárny cieľ sledovať čas do vzniku onkologických a kardiovaskulárnych ochorení, demencie a ako sekundárny cieľ sa budú zisťovať funkčné zmeny súvisiace so starnutím (40). Plánovaný čas štúdie je 6 rokov.

Pozornosť odborníkov sa sústreďuje aj na ďalšie látky – rapamycín (inhibitor dráhy mTOR) a rapalógy (lieky takmer identické s rapamycínom), látky zodpovedné za odstraňovanie senescentných buniek, aktivátory sirtuínov. Vplyv rapamycínu na bunkovú senescenciu a predĺženie životnosti kvasiniek, červov a niektorých cicavcov je známy. U myši „v strednom veku“ sa po trojmesačnom podávaní vysokých dávok rapamycínu dosiahlo predĺženie očakávanej dĺžky života o 60 % (41). Ak však dostávali rapamycín vo vyššom veku, predĺženie života bolo iba o 9 – 14 % (42). Výsledky štúdií týkajúce sa bezpečnosti rapamycínu pri dlhodobom podávaní nie sú jednoznačné – niektorí experti v rámci overovania jeho účinkov na starnutie navrhujú jeho intermitentné podávanie (raz týždenne) alebo v nízkych dávkach (43).

Záver

Starnutie významne zvyšuje riziko nádorových ochorení. V predloženej práci sme sa sústredili na nové informácie týkajúce sa bunkových a molekulových mechanizmov podieľajúcich sa na procese starnutia. Viaceré z nich sú spoločné pre starnutie a karcinogézu. Na základe detailnejšieho poznania týchto mechanizmov je v súčasnosti možné niektorými intervenciami ovplyvniť oba tieto procesy v predklinických modeloch.

Doteraz neboli začaté intervenčné štúdie zamerané na tzv. antiagingové účinky farmák u ľudí. V blízkej budúcnosti sa plánuje overovať možnosť spomalenia starnutia v dvojito-zaslepanej placebo kontrolovanej štúdií The Targeting Aging with Metformin (TAME).

Viaceré observačné štúdie a aj menší počet randomizovaných kontrolovaných štúdií preukázali, že zdravý životný štýl zvyšuje pravdepodobnosť prežitia vyššieho počtu rokov bez chronických ochorení, kognitívnej a funkčnej dysfunkcie.

Podakovanie

Práca bola čiastočne podporená projektom „Výživa a zdravé starnutie“ (NutriAging) realizovaného v rámci Programu cezhraničnej spolupráce Interreg V-A V-014 Slovenská republika – Rakúsko.

Literatúra

- Bhardwaj R, Amiri S, Buchwald D, Amram O. Environmental correlates of reaching a centenarian age: analysis of 144,665 deaths in Washington state for 2011–2015. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020;17:2828.
- Timmers PRHJ, Wilson JF, Joshi PK, et al. Multivariate genomic scan implicates novel loci and haem metabolism in human ageing. *Nature Communications* 2020;11:3570.
- Sourada L, Kuglík P. Genetické mechanizmy starnutia. *Čas Lék Čes.* 159;81-87.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217.
- de Almeida AJPO, Ribeiro TP, de Medeiros IA. Aging: Molecular pathways and implications on the cardiovascular system. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7941563.
- Kritsilis M, Rizou SV, Koutsoudaki PN, et al. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):2937.
- Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: From physiology to pathology. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014;15:482–496.
- Barbouti A, Evangelou K, Pateras IS, et al. In situ evidence of cellular senescence in Thymic Epithelial Cells (TECs) during human thymic involution. *Mech Ageing Dev.* 2019;177:88-90.
- Chuprin A, Gal H, Biron-Shental T, et al. Cell fusion induced by ERVWE1 or measles virus causes cellular senescence. *Genes Dev.* 2013;27(21):2356-2366.
- Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell.* 2014;31(6):722-733.
- Rajagopalan S, Long EO. Cellular senescence induced by CD158d reprograms natural killer cells to promote vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(50):20596-20601.
- Howcroft TK, Campisi J, Louis GB, et al. The role of inflammation in age-related disease. *Ageing (Albany NY).* 2013;5(1):84-93.
- Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol.* 2018;28(6):436-453.
- Krenning L, Feringa FM, Shaltiel IA, et al. Transient activation of p53 in G2 phase is sufficient to induce senescence. *Mol Cell.* 2014;55(1):59-72.
- Stein GH, Drullinger LF, Soulard A, Dulic V. Differential roles for cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p16 in the mechanisms of senescence and differentiation in human fibroblasts. *Mol Cell Biol.* 1999;19(3):2109-2117.
- Baker DJ, Wijshake T, Tchankonja T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature.* 2011;479(7372):232-236.
- Sharma V, Gilhotra R, Dhingra D, et al. Possible underlying influence of p38MAPK and NF- κ B in the diminished anti-anxiety effect of diazepam in stressed mice. *J Pharmacol Sci.* 2011;116(3):257-263.
- Yang H, Wang H, Ren J, et al. cGAS is essential for cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(23):E4612-E4620.
- Coppé JP, Desprez PY, Krtočila A, et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:99-118.
- Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol.* 2013;15(8):978-990.

21. Chen H, Ruiz PD, McKimpton WM, et al. MacroH2A1 and ATM Play Opposing Roles in Paracrine Senescence and the Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Mol Cell*. 2015;59(5):719-731.
22. Tang Y, Luo J, Zhang W, et al. Tip60-dependent acetylation of p53 modulates the decision between cell-cycle arrest and apoptosis. *Mol Cell*. 2006;24(6):827-39.
23. Lee BY, Han JA, Im JS, et al. Senescence-associated beta-galactosidase is lysosomal beta-galactosidase. *Aging Cell*. 2006;5(2):187-195.
24. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;64(2):127-134.
25. Höhn A, Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy. *Redox Biol*. 2013;1(1):140-144.
26. Georgakopoulou EA, Tsimaratou K, Evangelou K, et al. Specific lipofuscin staining as a novel biomarker to detect replicative and stress-induced senescence. A method applicable in cryo-preserved and archival tissues. *Aging (Albany NY)*. 2013;5(1):37-50.
27. Evangelou K, Lougiakis N, Rizou SV, et al. Robust, universal biomarker assay to detect senescent cells in biological specimens. *Aging Cell*. 2017;16(1):192-197.
28. Wu M, Ye H, Shao C, et al. Metabolomics-Proteomics Combined Approach Identifies Differential Metabolism-Associated Molecular Events between Senescence and Apoptosis. *J Proteome Res*. 2017;16(6):2250-2261.
29. Correia-Melo C, Passos JF. Mitochondria: Are they causal players in cellular senescence?. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1847(11):1373-1379.
30. Correia-Melo C, Marques FD, Anderson R, et al. Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype. *EMBO J*. 2016;35(7):724-742.
31. Druelle C, Drullion C, Deslé J, et al. ATF6 α regulates morphological changes associated with senescence in human fibroblasts. *Oncotarget*. 2016;7(42):67699-67715.
32. Cormenier J, Martin N, Deslé J, et al. The ATF6 α arm of the Unfolded Protein Response mediates replicative senescence in human fibroblasts through a COX2/prostaglandin E2 intracrine pathway. *Mech Ageing Dev*. 2018;170:82-91.
33. Ohno-Iwashita Y, Shimada Y, Hayashi M, Inomata M. Plasma membrane microdomains in aging and disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10 Suppl 1:S41-S52.
34. Pluquet O, Pourtier A, Abbadie C. The unfolded protein response and cellular senescence. A review in the theme: cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;308(6):C415-25.
35. Aunan JR, Cho CW, Soreide K. The Biology of Aging and Cancer: A Brief Overview of Shared and Divergent Molecular Hallmarks. *Aging and Disease*. 2017;8(6):628-642.
36. Mercken EM, Carboneau BA, Krzysik-Walker SM, et al. Of mice and men: the benefits of caloric restriction, exercise, and mimetics. *Ageing Res Rev*. 2012;11:390-98.
37. Jiao J, Demontis F. Skeletal muscle autophagy and its role in sarcopenia and organismal aging. *Current Opinion Pharmacol*. 2017;34:1-6.
38. Gopinath B, Kifey A, Flood VM, Mitchell P. Physical Activity as a Determinant of Successful Aging over Ten Years. *Scientific Reports* 2018;8:10522.
39. Tucker LA. Physical activity and telomere length in U.S. men and women: An NHANES investigation. *Prev Med*. 2017;100:145-151.
40. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab*. 2020;32(1):15-30.
41. Bitto A, Ito TK, Pineda VV, et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *eLife*. 2016;5:5.
42. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009;460:392-95.
43. Blagosklonny MV. Rapamycin for longevity: opinion article. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(19):8048-8067.

Prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.

Oddelenie klinickej patofyziológie, LF UK
Sasinkova 4, Bratislava
beata.mladosičova@fmed.uniba.sk