

IMMUNOLOGICZNE PRZYCZYNY STARZENIA SIĘ ORGANIZMU: NAPRAWA KOMÓREK ZA POMOCĄ NARZĘDZI GENETYCZNYCH ORAZ ROLA HORMONÓW GRASICY W PRZECIWDZIAŁANIU STARZENIU SIĘ

dr farm. Paweł BODERA

Immunological mechanisms of aging: repairing cells with genetic toolbox and thymus role in anti-aging

Summary. The adverse effects of aging are caused mainly by gene expression, which is perceived as the detectable effect of a gene. In some cases, for many reasons, a gene may not be expressed at all. Hopefully, one thing which could control the change in pattern of gene expression between young and old human cells has been lately recognised as telomere. Telomere is the distal end of a chromosome arm. Telomeres protect the tips of our chromosomes, and allow cells to reproduce successfully. Each cell in our body can reproduce only a predefined number of times, as defined by the length of its telomeres.

The crucial immunological role in the human body is acted by the thymus gland which is necessary in early life for the normal development of immunological function. It reaches its greatest relative weight shortly after birth and its greatest absolute weight at puberty; it then begins to involute, and much of the lymphoid tissue is replaced by fat. It is supplied by the inferior thyroid and internal thoracic arteries, and its nerves are derived from the vagus and sympathetic nerves.

Słowa kluczowe: ekspresja genów, grasica, starzenie się, telomer.

Keywords: gene expression, allergy, aging, thymus gland.

Większość problemów wynikających z fizjologicznego lub często przedwczesnego starzenia się sprowadza się do jednego: do ekspresji genów. Wiele poważnych dolegliwości spowodowanych wiekiem wynika ze zmian w ekspresji genów.

Wszystkie nasze pojedyncze geny są dokładnie takie same, ale to, czego skutkiem jest ich aktywność, już nie. Tak jak różnica pomiędzy komórką mięśniową a komórką skóry jest wzorem ekspresji genów, tak samo wygląda różnica pomiędzy młodą i starą komórką. Powstaje pytanie: co kontroluje ten wzór oraz co ważniejsze i czy możemy coś na to poradzić?

Lista czynników, które mają wpływ na ekspresję genów, jest ogromna. Każda komórka ma wpływ na komórkę sąsiednią a hormony, dieta, aktywność życiowa, infekcje i wiele in-

nych czynników wpływają na ekspresję genów. W rzeczywistości lista ta jest praktycznie nieskończona: prawie wszystko wpływa do pewnego stopnia na ekspresję genów w komórce gdzieś w naszym ciele. Nawet o wiele krótsza lista czynników kontrolujących zmianę we wzorze ekspresji genów pomiędzy komórkami młodymi i starymi jest bardzo długa. Na szczęście znamy czynnik, który wydaje się głównym kontrolującym tę zmiany – telomer.

Telomer jest długim odcinkiem DNA na końcu każdego z chromosomów. Z powodu sposobu replikacji DNA (1) za każdym razem, gdy jedna z twoich komórek się dzieli, traci małą część swojego telomeru. Ta stopniowa utrata powoduje zmianę ilościową i jakościową w białkach wokół telomeru, co z kolei powoduje pośrednią zmianę w eks-

Telomer jest głównym czynnikiem kontrolującym zmiany w ekspresji genów.

presji genów w pozostałej części chromosomu. Ogólny wynik jest prosty: za każdym razem, gdy komórki się dzielą, stają się odrobinę starsze. Chociaż niektóre z komórek – na przykład komórki nerwowe i mięśniowe – nie dzielą się zbyt często, wcale ich to nie chroni przed starzeniem się.

W każdym przypadku komórki, które się nie dzielą (a więc się nie starzeją), są zależne od komórek, które dzielą się dość intensywnie. Na przykład w przypadku komórek mięśnia sercowego, to nie serce się starzeje, lecz tętnice, które je zaopatrują. W tętnicach wieńcowych, które zaopatrują mięsień sercowy, komórki wyściełające naczynia – komórki śródbłonna naczyń – nie tylko dzielą się, ale dzielą się szybciej i intensywniej w przypadku nałogowego palenia papierosów, wysokiego ciśnienia, cukrzycy i innych czynników, o których wiadomo, że powodują miażdżycę. Sumując: powodem miażdżycy i zawałów jest to, że komórki wyściełające tętnice zbyt szybko dzielą się i starzeją.

W każdym narządzie możemy odnaleźć starzejące się komórki, które powodują choroby wieku podeszłego. W chorobie Alzheimera to tzw. komórki warstwy mikrogleju są prawdopodobnie odpowiedzialne za jej rozwój. W reumatoidalnym zapaleniu stawów to chondrocyty tworzące chrząstkę w stawach ulegają szybkiej degradacji. W kościach osteoblasty starzeją się i powodują osteoporozę. Za pogorszenie funkcji układu odpornościowego są odpowiedzialne starzejące się limfocyty. W skórze fibroblasty i keratynocyty starzeją się, czego wynikiem jest cienka i pomarszczona skóra. W każdym narządzie, w każdej tkance, w każdej chorobie odnajdujemy komórki, które się dzielą, starzeją, zmieniają i w wyniku tego przestają funkcjonować prawidłowo.

Nie miałyby to większego znaczenia, gdybyśmy nie mogli w ogóle temu zapobiec, ale – jak się okazuje – możemy. Pierwsze badanie, które pokazało, że można zapobiegać starzeniu komórek, miało miejsce kilka lat temu (2). Od tamtej pory ten sam rezultat powtórzył się w kilku innych laboratoriach i w innych typach komórek. Na poziomie komórkowym kontrolowanie procesu sta-

wienia leży w granicach naszych obecnych możliwości.

Człowiek nie składa się tylko z pojedynczych komórek, lecz z tkanek i narządów; jest zatem ogromnym, a przy tym w pełni funkcjonalnym zbiorem komórek, gdzie każda komórka ma określoną funkcję i każda jest zależna od wszystkich pozostałych. Jeśli możemy odwrócić starzenie się w komórkach, to czy możemy pójść dalej i odwrócić starzenie się w tkankach lub w całych narządach? W pewnym sensie już to zrobiliśmy.

Możemy obecnie odtworzyć starzenie się na modelu „zrekonstruowanej skóry ludzkiej”. Jeśli weźmiemy mysz i przeszczepimy na nią ludzkie komórki skóry (keratynocyty i fibroblasty), komórki rozwarstwiają się i rośnie ludzka skóra. Jeśli użyjemy młodych komórek ludzkich, otrzymamy młodą skórę ludzką: z grubymi i głęboko zazębionymi warstwami, o mocnym połączeniu pomiędzy skórą właściwą i naskórkiem. Jeśli użyjemy starych komórek ludzkich, otrzymamy starą skórę ludzką: z cienkimi i słabo przylegającymi warstwami, o słabym połączeniu pomiędzy skórą właściwą i naskórkiem i podatną na oddzielenie się przy najmniejszym pociągnięciu. Ale jeśli weźmiemy stare komórki ludzkie i odtworzymy na nowo pierwotny wzór ekspresji genów, to otrzymamy ponownie młodą skórę. Skóra będzie gruba, warstwy głęboko zazębione, a komórki typowe dla młodej skóry zarówno pod względem ekspresji genów (3) jak i pod względem histologicznym (4). Wiek skóry to zatem nie tylko kwestia wieku komórek, ale przede wszystkim „wieku ekspresji genów”.

JAK ODWRÓCIĆ PROCES STARZENIA SIĘ ORGANIZMU?

Tak jak telomer jest kluczem do zmienionego wzoru ekspresji genów w starzejących się komórkach, tak samo jest nim do odtworzenia ekspresji genów w komórkach i w zrekonstruowanej skórze ludzkiej. Pytanie zatem nie brzmi: „Co powoduje starzenie się?”, ale raczej: „Co jest najbardziej skutecznym sposobem przeciwdziałania procesowi starzenia?”

Powodem miażdżycy i zawałów jest to, że komórki wyściełające tętnice zbyt szybko dzielą się i starzeją.

Badanie pokazało, że można zapobiegać starzeniu się komórek.

- Jak możemy w sposób najbardziej skutecznym i sprawny zapobiegać chorobom związanym ze starzeniem się? W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów możemy (i często to czynimy) wymienić uszkodzone stawy, ale jest to bolesne, kosztowne i nie do końca skuteczne. W leczeniu chorób serca możemy wymienić samo serce, stosując przeszczep, ale jest to nie tylko skomplikowane i związane z cierpieniami pacjenta, ale także bardzo ryzykowne. W leczeniu genów, które leżą u podstaw tych i innych związanych z wiekiem chorób, możemy – tak jak ze stawami biodrowymi i sercem – wymienić część dotkniętą chorobą. Nasuwa się tutaj oczywiste pytanie: dlaczego po prostu nie sprawić, aby właściwa część funkcjonowała tak jak powinna funkcjonować? Różnica pomiędzy młodą komórką a starą to tylko jeden konkretny gen: np. gen kodujący syntezę dyzmutazy ponadtlenkowej, chroniącej nas przed wolnymi rodnikami. Różnica pomiędzy komórką młodą i starą jest taka, że ekspresja jednego lub wielu genów nie odbywa się we właściwych ilościach i we właściwym czasie.

Różnica pomiędzy młodą komórką a starą to tylko jeden konkretny gen: np. gen kodujący syntezę dyzmutazy ponadtlenkowej, chroniącej nas przed wolnymi rodnikami.

Obecne pytanie to: jaki jest najlepszy sposób na przywrócenie ekspresji genów do stanu takiego jak w normalnych, młodych komórkach? Moglibyśmy wymienić gen telomerazy, co spowodowałoby ekspresję normalnej telomerazy, odtworzenie genów i odmłodzenie normalnej funkcji komórki. Jednak jeszcze lepsze byłoby kontrolowanie istniejącego genu telomerazy w każdej komórce, wyłączając go lub włączając, zależnie od potrzeby. Jest to kluczowa rola tzw. induktora telomerazy, będącego obecnie jeszcze w fazie badań i rozwoju. Każda z tych technik – wstawienie innej kopii normalnego genu telomerazy lub użycie induktora telomerazy – ma szansę powodzenia już w najbliższej przyszłości.

Korzystając z tej techniki, można np. wprowadzić miliony kopii ludzkiego genu telomerazy (hTERT) do ludzkiej skóry. Komórki skóry właściwej i naskórka wchłonęłyby gen hTERT i zaczęły go uaktywniać, odtwarzając ekspresję genu i przywracając normalną funkcję młodej, dorosłej komórki. Obecnie planuje się wypróbowanie tej tech-

niki na czterech różnych typach pacjentów: a) pacjentów z wrodzoną niedokrwistością aplastyczną w zespole Fanconiego, b) z wrodzonym wadliwym rogowaceniem naskórka, c) starszych wiekiem pacjentów z owrzodzeniami i u dzieci z progerią Hutchinsona-Gilforda. Jeśli chodzi o dwie pierwsze z wymienionych chorób, to wiadomo, że u pacjentów występują trudności z utrzymaniem normalnej funkcji telomeru. W progerii Hutchinsona-Gilforda komórki tracą długość telomeru zbyt wcześnie; dzieje się to w naczyniach krwionośnych, skórze, mieszkach włosowych i stawach. Skutkiem tego jest to, że dzieci dotknięte tą chorobą mają miażdżycę, cienką skórę, mało włosów i artretyzm oraz zazwyczaj umierają przed 13. rokiem życia na atak serca lub udar.

W przypadku starszych, sparaliżowanych pacjentów można wypróbować wstawienia zwykłego genu hTERT do skóry, zwłaszcza wokół odleżyn. Odleżyny powstają w wyniku słabego krążenia (pacjenci często mają infekcję i słaby dopływ tlenu do tkanek) i złego funkcjonowania skóry. Komórki zatem wolno się dzielą i uszkodzenia regenerują się zbyt wolno. Gdyby uzupełnić pulę zdrowych komórek w skórze, odleżyny zagoiłyby się szybciej i dokładniej, niż ma to zazwyczaj miejsce u starszych osób. Ponadto można spróbować podobnej metody w schorzeniach tętnic wieńcowych, w komórkach glejowych w mózgu, w chondrocytach w stawach (powodujących zapalenie kości i stawów), w osteoblastach w kościach (które zawodzą w osteoporozie), w limfocytach we krwi (które powodują starzenie się systemu odpornościowego).

GRASICA: NIEZAUWAŻANA, ALE ODGRYWAJĄCA BARDZO ISTOTNĄ ROLĘ

Grasica (TG, *thymus gland*) jest małym gruczołem w zlokalizowanym w górnej części klatki piersiowej. Waży 10-15 g po urodzeniu i osiąga swoją szczytową wagę ok. 0,5 kg w okresie dojrzewania. Od tego czasu, pod wpływem wielu czynników, do których należą między innymi hormony płcio-

we, ale także adrenalina powstająca w wyniku silnego stresu, aktywne komórki grasicy zaczynają obumierać i duża część tkanki grasicy jest stopniowo wymieniana na tkankę tłuszczową i łączną. Duża część zdrowej struktury grasicy zazwyczaj zanika przed 20. rokiem życia i od tej pory involucja ta cały czas przyspiesza. Jak zauważa immunolog Keith Kelly, „Inwolucja (kurczenie się) grasicy jest jednym z podstawowych biomarkerów starzenia się” (5). W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat odkryto, że grasica jest kluczowym regulatorem odporności. Hormony grasicy mogą wzmacniać kluczowe sygnały immunologiczne, zwane „limfokinami”, takie jak interleukina-2 (IL-2), interferon, czynnik stymulujący jelita i in. (6). Hormony grasicy mogą sprawić, że większa liczba komórek T (limfocytów grasicozależnych) wytworzy więcej receptorów IL-2 w szybszym czasie, co jest bezwzględnie konieczne, aby umożliwić szybką proliferację i aktywację białych krwinek, aby zwalczyć atakujące drobnoustroje (7).

Hormony grasicy mogą zapobiegać zanikowi tkanek, jaki występuje przy usunięciu grasicy, lub poważnej atrofii grasicy i przyczyniać się do zdrowego przyrostu wagi w stanach chorobowych – takich jak AIDS, gdzie można zaobserwować kataboliczny zanik masy ciała (8). Hormony grasicy mogą zmniejszać reakcje autoimmunologiczną, takie jak ta występująca w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Hormony grasicy zapobiegają uszkodzeniu szpiku kostnego oraz późniejszemu zmniejszeniu produkcji białych i czerwonych krwinek, często powodowanego przez promieniowanie rentgenowskie lub przez chemioterapię nowotworów. Hormony grasicy mogą wzmacniać aktywność przeciwciał walczących z chorobami, gdy jest taka potrzeba, jednocześnie redukując poziom „alergiczyńskich przeciwciał” IgE, u pacjentów cierpiących na alergiczny nieżyt nosa, astmę i atopowe zapalenie skóry. Są to tylko niektóre z wielu sposobów, na jakie hormony grasicy zwiększają, przywracają i równoważą naszą odporność.

Jak zauważył fizjolog komórki Dennis Fahy: „Jeśli przywrócić prawidłowe reakcje im-

munologiczne, zdolność produkcji DNA, przywracamy prawidłowy podział komórek, prawidłową wrażliwość na insulinę, prawidłowy poziom hormonów tarczycy i inne czynniki, takie jak prawidłowa ilość określonych molekuł w mózgu, która zmienia się z wiekiem. Wszystkie te czynniki wracają do normy poprzez naprawę systemu odpornościowego organizmu”.

Tak jak grasica kurczy się z wiekiem, tak samo obniża się z wiekiem poziom i aktywność hormonów grasicy. Goldstein zaobserwował znaczny spadek poziomu tymozyny we krwi u zdrowych osób w przedziale wiekowym 20-40 lat (9). Tymulina, hormon grasicy aktywowany przez cynk, ujawnia w testach biologicznych znaczny spadek aktywności u starzejących się, zdrowych ludzi i w niedoczynności tarczycy. Ponieważ hormony grasicy są wydzielane właśnie przez te komórki grasicy, które ulegają degeneracji z powodu starzenia się, stresu, choroby, promieniowania, złego odżywiania, spadek aktywności hormonów grasicy z wiekiem nie powinien nikogo dziwić. Regenerujące, odmładzające i ogólnie poprawiające samopoczucie efekty działania hormonów grasicy mogą mieć związek z synergistycznymi interakcjami pomiędzy przysadką mózgową a grasicą oraz hormonem wzrostu (GH, *growth hormone*) a hormonami grasicy. Hormony grasicy zwiększają liczbę, aktywność i zdrową strukturę komórek T, a komórki T wydzielają GH i hormon uwalniający GH (10). Ponadto mogą one pobudzać przysadkę do uwalniania GH.

Kolejnym ważnym skutkiem działania hormonów grasicy jest normalizacja odporności. Hormony grasicy nie „podkreślają regulatora” automatycznie, stymulując działanie całego systemu odpornościowego. Hormony grasicy mają raczej tendencję do zmniejszania siły odpowiedzi immunologicznej, gdy jest ona nadmierna, czego przykładem może być znacznie przekroczony stosunek limfocytów T4/T8, często obserwowany w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Hormony grasicy zwiększają aktywność mechanizmów odpornościowych, kiedy jest zbyt słaba, co wskazuje niski stosunek T4/T8,

Inwolucja (kurczenie się) grasicy jest jednym z podstawowych biomarkerów starzenia się.

Kolejnym ważnym skutkiem działania hormonów grasicy jest normalizacja odporności.

- cecha charakterystyczna występowania AIDS. Hormony grasicy regulują także stosunek T4/T8 u osób, które wykazują niewielkie odchylenia od normy, zbliżając jego wartość do idealnej, wynoszącej 1,74.

PODSUMOWANIE

Żyjemy w świecie wypełnionym entropią. Entropia to tendencja złożonych struktur, takich jak nasze organizmy, do stopniowego pogarszania się ich funkcji wraz z upływem czasu. Entropia jest jednym z nieubłaganych aspektów naszej egzystencji. Jest ona „skodyfikowana” jako jedno z podstawowych praw fizyki: drugie prawo termodynamiki, które rządzi zarówno żywą jak i nieożywioną materią. My ludzie zazwyczaj nazywamy proces entropii „starzeniem się”. Współczesna nauka odkryła, że możemy, jeżeli nie zatrzymać, to przynajmniej spowolnić entropię za pomocą różnych środków, takich jak ćwiczenia fizyczne i odpowiednia dieta.

Na nasze szczęście jesteśmy wyposażeni w doskonały, wieloaspektowy, synergistycznie współdziałający mechanizm obronny – nasz system odpornościowy. Ta niesamowita siła obronna może pokonać w zasadzie każdy drobnoustroj, jaki nauka do tej pory odkryła. Nie ma praktycznie żadnych znanych drobnoustrojów, które byłyby w stu procentach dla nas zabójcze. Nawet budzący strach wirus gorączki Ebola jest śmiertelny tylko dla 70-90% tych, których zaraża...

Tylko wtedy, gdy będziemy mogli interweniować w mechanizm podstawowej przyczyny starzenia się – wzór ekspresji genów, który przeciwdziała starzeniu się w wyniku wpływu wolnych rodników – będziemy w stanie odwrócić proces starzenia się człowieka i zapobiegać cierpieniu, które towarzyszy chorobom związanym ze starzeniem się (11).

Dr farm. Paweł Bodera jest autorem pracy doktorskiej: „Działanie przeciwutleniające, radioprotekcyjne a struktura izoflawonów i ich pochodnych glikozydowych”, napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. Iwony Wawer (Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie, 2004). Od 5 lat zajmuje się zawodowo nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Piśmiennictwo:

1. Watson J.D.: *Origin of Concatameric T7 DNA Nature*: New Biology. 239, 197-201, 1972.
2. Srouji S., Livne E.: *Bone marrow stem cells and biological scaffold for bone repair in aging and disease*, Mechanisms of Ageing and Development, vol.126, 2:281-287, 2005.
3. Shelton D.N., Chang E., Whittier P.S. et al.: *Microarray analysis of replicative senescence*, Curr. Biol., 9:939-945, 1999.
4. Funk W.D., Wang C.K., Shelton D.N et al.: *Telomerase expression restores dermal integrity to in vitro-aged fibroblasts in a reconstituted skin model*. Exp. Cell. Res., 258:270-278, 2000.
5. Klatz R., Khan C.: *Grow Young with HGH*, Harper Collins, New York, 1997.
6. Koultab N. et al.: *Thymomodulin: Biological Properties and Clinical Applications*, Med. Oncol. and Tumor Pharmacother, 6: 5-9, 1989.
7. Szein M. et al.: *Modulation of Interleukin 2 Receptor Expression on Normal Human Lymphocytes by Thymic Hormones*, Proc Nat Acad Sci, 83, 6107-11, 1986.
8. Goss J., Flye M.: *The Thymus Regulator of Cellular Immunity*, Austin: R.G. Landes Co. 1993.
9. Goldstein A. et al.: *Thymosin and the Immunopathology of Aging*, Federation Proc, 33:2053-56, 1974.
10. Weigant D., Blalock J.: *Immunoreactive Growth Hormone – Releasing Hormone in Rat Leukocytes*, J. Neuroimmunol, 29:1-13, 1990.
11. Fossel M.: *Cells, Aging, and Human Disease*. Oxford University Press, New York, 2003.

Współczesna nauka odkryła, że możemy, jeżeli nie zatrzymać, to przynajmniej spowolnić entropię za pomocą różnych środków, takich jak ćwiczenia fizyczne i odpowiednia dieta.