

Starenje kao dio životnog ciklusa

Tatjana Škarić-Jurić

Od začeca pa do smrti protječe vrijeme koje nazivamo život i tijekom čitavog tog vremena može se reći da organizam stari. No, paralelno se odvijaju dva procesa: razvoj (pri kojem strukture postaju sve organiziranije, složenije, specijaliziranije) i degeneracija (što je proces rasapa struktura na način da one postaju manje organizirane, manje specijalizirane i efikasne). Stoga proces degradacije, odnosno degeneracije, nazivamo starenjem u užem smislu. To je proces koji ne mjeri samo vrijeme protoka života, već kvalitetu struktura organizma i to na svim organizacijskim razinama: molekularnoj, staničnoj, tkivnoj, organskoj te na razini čitavog organizma.

U prvom dijelu životnog ciklusa dominiraju procesi rasta i razvoja, a dob u kojem počne dominirati degeneracija specifična je za svako tkivo. Primjerice, starost za timus, glavnu žlijezdu stanične imunosti, događa se kod čovjeka u dobi oko 10. godine života. No, promatrajući ukupno sve organske sustave, smatra se da je trenutak životnog vrhunca (prosječno najveće funkcionalnosti, izgrađenosti, specijalizacije i najmanjeg stupnja entropije) u dobi od oko 25. godine života. S obzirom na to da je starenje kontinuirani proces, dob prekretnice pri kojoj će se smatrati da netko pripada skupini osoba starije dobi društveno je uvjetovana i ona se u današnjem trenutku u razvijenim državama svijeta obično pozicionira na dob oko navršene 65. godine života. S obzirom na to da se proces starenja ne odvija kod svih jedinki iste generacije jednakom brzinom, danas često ističemo i razliku između fiziološkog (biološkog) i kronološkog starenja¹.

¹ Prema definiciji, kronološka ili kalendarska dob je vrijeme proteklo od rođenja i mjeri broj godina života. S druge strane, biološka ili fiziološka dob mjeri je kvalitete funkcioniranja organizma.

Medicinski napredak tijekom zadnjeg stoljeća rezultirao je udvostručenjem očekivanog ljudskog života u industrijaliziranim zemljama. Porast dugovječnosti nastao je zbog poboljšane neonatalne njege, prevencije i liječenja kako infekcija tako i masovnih kroničnih degenerativnih bolesti. Očekuje se da će 2025. godine na svijetu biti 1,2 milijarde ljudi starijih od 60 godina. Stoga je demografsko starenje jedan od najvećih društvenih i ekonomskih izazova razvijenog svijeta. Glavni cilj biomedicinskih istraživanja procesa starenja i dugovječnosti jest poboljšanje zdravlja i kvalitete života starije populacije. Produljenje duljine zdravog života osoba starije dobi imalo bi također i značajne pozitivne reperkusije na ekonomsku cijenu demografskog starenja.

Teorija starenja

Starenje se može definirati kao progresivno, generalizirano slabljenje funkcije koje rezultira povećanom osjetljivosti na izazove okoliša i rastućim rizikom od bolesti i smrti (Kirkwood, 2005.). Na pitanje: „Zašto starimo?” odgovor daju brojne teorije starenja koje se mogu svrstati u dvije osnovne skupine: one koje tvrde da je starenje stohastički proces te one koje smatraju da je starenje programirani proces. Osim ovih dviju grupa postoje i teorije koje bismo mogli nazvati kompromisnim teorijama.

Stohastičke teorije starenja

Stohastičke, ili teorije oštećenja ili pogreške, drže da je starenje posljedica trošenja sustava kao odraz oštećenja koja se akumuliraju tijekom života. Za starenje kao posljedicu propadanja (entropije) koja zahvaća sve sustave od primarne je važnosti utjecaj okoliša koji stvara kumulativna oštećenja različite razine.

Najstarija je teorija ove skupine (ako ne računamo Aristotelovu teoriju o konačnoj količini „vitalne supstance” s kojom dolazimo na svijet) *teorija trošenja*, tzv. *wear and tear* (nosi i troši) teorija. Prema ovoj teoriji stanice i tkiva imaju vitalne dijelove čija ponavljana upotreba dovodi do trošenja koje rezultira starenjem. Ovaj princip (kao i Aristotelova teorija) implicira ograničenu, zadanu količinu energije, odnosno „količinu života”.

Moderniji su sljednici *wear and tear* teorije, koji svi kao zajedničko imaju općenitu ideju da su promjene povezane sa starenjem rezultat slučajnih oštećenja koja se akumuliraju tijekom vremena, primjerice:

- *teorija brzine življenja* („rate of living hypothesis”) koja tvrdi da što je veća brzina bazalnog metabolizma nekog organizma to će on kraće živjeti
- *teorija nakupljanja smeća* koja ukazuje na punje-nje stanica otpadnim produktima koji interferiraju s metabolizmom
- *teorija akumulacije mutacija i oštećenja DNA*, kao i *mitohondrijska teorija i teorija starenja zbog djelovanja slo-*

bodnih radikala, a tu su i *teorija gubitka gena (gene loss theory)*, *teorija unakrsnih spajanja (crosslinking theory of aging)* i druge, koje sve starenje tumače kao posljedicu degradacije makromolekula – nukleinske kiseline, lipida, šećera i proteina – što dovodi do akumulacije staničnog oštećenja.

Može se reći da su modernije teorije samo pronašle i uključile preciznije objekte koji sačinjavaju tu potrošnu životnu supstancu.

Teorije programiranog starenja

Teorije programiranog starenja impliciraju da je starenje svrhovit proces koji se razvio evolucijom te tako možemo govoriti o programatskom, namjernom starenju. Prema ovim teorijama životni bi vijek bio kao i drugi fenotipovi – evolucijski selektirano svojstvo.

Starenje bi tada bilo rezultat serijskog uključivanja i isključivanja određenih gena, a ova regulacija ovisi o promjenama u ekspresiji gena koji djeluju

Mitohondriji i slobodni radikali

Mitohondriji su stanične organele koje vrše niz važnih funkcija u regulaciji staničnog metabolizma, no njihova najistaknutija uloga je da proizvode energetske valute stanice – ATP (vidi poglavlje *Osnove fiziologije i patologije čovjeka*). Stvaranje ATP-a ovisno je o prisutnosti kisika, pa se mitohondrijska funkcija staničnog disanja naziva i aerobna respiracija ili oksidativna fosforilacija.

Premda mnogi polutanti iz okoliša (sunčeva svjetlost, ionizirajuće zračenje, pušenje, aditivi u hrani, infekcije virusima) mogu uzrokovati oštećenje DNA, izgleda da su glavni uzrok starenja oksidacijska oštećenja uzrokovana reaktivnim vrstama kisika (ROS; engl. *Reactive Oxygen Species*) koje su nusprodukt normalnog metabolizma stanice. Prilikom aerobne respiracije dolazi do prijenosa energije u kisik u nekoliko koraka putem lanca transporta elektrona. Mali postotak elektrona može prerano reducirati kisik (tzv. „curenje elektrona” visoke energije u lancu respiracije) i formirati reaktivne vrste kisike (ROS) kao što je superoksid.

Slobodni radikali kemijski su spojevi koji u vanjskoj ljusci imaju jedan ili više nesparenih elektrona što uzrokuje njihovu iznimno visoku nestabilnost i reaktivnost. Oksidacijski je stres stanje prekomjernog stvaranja slobodnih radikala kisika pri kojem dolazi do gubitka ravnoteže između stvaranja slobodnih radikala i mogućnosti stanice da ih razgradi.

Prema mitohondrijskoj teoriji slobodnih radikala, zbog činjenice da proizvode najveći dio staničnog ROS-a (gotovo 90 %), mitohondriji su glavna meta oštećenja slobodnim radikalima. U zatvorenom krugu oksidacijski stres dovodi do mutacija mitohondrijske DNA i oštećenja proteina što ima za posljedicu veći broj enzimatskih abnormalnosti koje dovode do daljnjeg porasta proizvodnje ROS-a i oksidacijskog stresa. Proizvodnja ROS-a raste s dobi što proizvodi daljnje oštećenje mitohondrija te se kreira štetan zatvoreni krug – tzv. pozitivna povratna sprega – koji tijekom vremena dovodi do oštećenja i degradacije stanica, a time i čitavog organizma.

na održavanje, popravak i obrambene odgovore. Ta ekspresija bila bi regulirana nekim biološkim satom koji djeluje tijekom čitavog života te kako regulira rast i razvoj tako detektira i kada je vrijeme da se ulaganje u organizam završi, što dovodi do smrti.

Teorija sata starenja sugerira da se sekvenca starenja ugrađuje u djelovanje nekog središnjeg regulatora koji se vjerojatno nalazi u okviru živčanog, endokrinog ili imunogenog sustava tijela. Tako endokrine teorije tvrde da je starenje regulirano hormonima, a imunogene teorije tvrde da je imunogeni sustav programiran da tijekom vremena propada što dovodi do povećane osjetljivosti na zarazne i autoimune bolesti, a sve je više dokaza i za njegovu povezanost s kardiovaskularnim bolestima, Alzheimerovom bolesti, karcinomima i dr. Primjer je teorije koja objedinjuje većinu mogućih regulatornih mehanizama *teorija centralne hipotalamičke regulacije starenja*. Hipotalamus kao centralni regulator koji povezuje rast, reprodukciju i metabolizam možda bi mogao imati ulogu tog središnjeg programatora u razvoju starenja putem integracije imunogene i neuroendokrine funkcije.

Dakako, ova podjela teorija na dvije osnovne skupine samo je načelna (okvirna) te se u razradi bilo koje konkretne teorije pojavljuju elementi onog suprotstavljenog principa. Primjerice, telomere funkcioniraju kao molekularni sat koji pamti replikativnu povijest primarnih stanica pa bi teorija telomera bila ogledni primjer za programirano starenje. No, s druge strane, stanično oštećenje također doprinosi trošenju telomera. Nadalje, i sama *wear and tear* teorija, koja je prva oslikala princip stohastičkog procesa trošenja biološke materije, pretpostavlja da je količina te materije unaprijed zadana, a to znači da je na neki način programirana.

Antagonistička pleiotropija i ostale teorije

Teorija antagonističke pleiotropije, sa svojim modernijim sljednicama, uvodi kompromis kao treći princip u razmišljanja o pokretačima starenja. Pleiotropija znači da jedan gen ima barem dva učinka na fenotip. Kod antagonističke pleiotropije jedan od tih učinaka je koristan, a drugi je štetan. Osnova teorije je da geni koji koriste u mlađim fazama života jesu upravo oni isti koji čine štetu u kasnijoj dobi te se može reći da je starenje „plaćanje cijene” uspješnoj reprodukciji u mladosti.

Teorija sugerira da će geni koji daju veću prednost preživljavanja u ranijim fazama života biti selekcionirani, čak i ako nose odgovarajući nedostatak u kasnijem životu. Antagonističku se pleiotropiju prepoznaje, primjerice, u djelovanju gonadotropnih hormona koji reguliraju kako reprodukciju tako i stanični metabolizam, a koji tijekom trudnoće potiču centralnu depoziciju masnog tkiva koja se, uz disregulaciju hipotalamo-gonadalne osi, nastavlja i nakon menopauze, ali uz negativne zdravstvene posljedice.

No, postoji čitav niz teorija koje na različitim sustavima dokazuju princip kompromisa koji se treba učiniti kako bi se ostvarila važna dobrobit za organizam u mladosti, predreproduktivnoj i reproduktivnoj dobi. Takvim teorijama pripada i utjecajna *teorija potrošnog tijela (disposable soma)* prema kojoj organizmi imaju ograničenu količinu energije koju trebaju raspodijeliti između reproduktivnih i nereproduktivnih aktivnosti. Starenje je rezultat prirodnih degradacijskih procesa koji rezultiraju u akumulaciji oštećenja koje neće moći biti popravljeno zbog visokog energetskeg troška koji se uložio u reprodukciju.

Od suvremenijih teorija možemo izdvojiti primjerice *teoriju akumulacije pogrešnih popravaka (misrepair-accumulation theory)* koja tvrdi da je upravo brzina kojom tijelo popravljiva sva oštećenja i ozljede (što predstavlja veliku selektivnu prednost!) razlog da ono to čini s greškama koje se potom akumuliraju i dovode do starenja.

Potom, *teorija senescencija*^{II} – čišćenje – regeneracija koja tvrdi da je mehanizam staničnog starenja u prvom redu razvojni mehanizam (potreban kako u embriogenezi tako i u zacjeljivanju rana, ali i drugim fiziološkim situacijama) pri čemu do starenja dolazi kad imunogeni mehanizmi čišćenja postanu manje učinkoviti. Čini se da je ovaj mehanizam prisutan i u signalnom putu hormona rasta (GH) i faktora rasta sličnog inzulinu 1 (IGF-1). Naime, IGF-1 primarni je medijator učinka hormona rasta te igra važnu ulogu u rastu i razvoju, dok u odrasloj dobi njegovo djelovanje ubrzava proces starenja, stoga učinke ovog važnog signalnog puta također možemo opisati u kategorijama principa antagonističke pleiotropije.

Konačno, tu je sam mehanizam staničnog starenja koji se može tumačiti kao *in vivo* mehanizam tumorske

II senescencija – stanično starenje

supresije. Naime, neregulirano dijeljenje stanica (što je na staničnoj ravni odlika vječne mladosti!) može dovesti do stvaranja tumora što može biti letalno za organizam te se indukcija senescencije i apoptoze smatra dijelom strategije zaštite protiv karcinoma. No, ovaj mehanizam ujedno dovodi do starenja čitavog organizma.

Teorije starenja s evlucijskog gledišta

Preferencija prema određenom principu vezanom uz teoriju starenja u skladu je sa shvaćanjem evlucijskih procesa. Tako teoretičari klasične evlucijske škole odbacuju programirano starenje jer je u suprotnosti s dogmom o selekciji koja djeluje na razini jedinke, dok se pak stohastičke teorije u nju dobro uklapaju.

Teorije antagonističke pleiotropije, koje uključuju kompenzirajuću korist za jedinku, također su kompatibilne s klasičnom teorijom evlucije prema kojoj se prirodni odabir odvija na razini jedinke te je najintenzivniji do vremena dosezanja vrhunca reproduktivne zrelosti, a onda opada. S obzirom na to da nema mnogo selekcijskih pritisaka za obilježja koja bi održavala visoku funkcionalnu sposobnost nakon vrhunca reprodukcije sposobnosti, nepovoljni učinci starenja mogu se smatrati nevažnim u evlucijskim terminima.

Međutim, teorije koje govore da je starenje nužnost (akumulacija mutacije) ili nuspojava neke druge funkcije u većem su neskladu s novijim empirijskim dokazima o kompleksnim mehanizmima koji su uključeni u proces starenja. Sve je više dokaza koji upućuju da se senescencija pojavila jer donosi neku izravnu evlucijsku prednost, a čak je i Darwin sugerirao da bi starenje moralo imati neku nepoznatu, skrivenu korist koja bi kompenzirala njegovu nepovoljnu prirodu.

U selekciji starenja kao adaptacije koja predstavlja prednost za grupu (populaciju ili vrstu) možemo razaznati dva osnovna modela – ekološki i genetički.

Ekološki model korist za skupinu jedinki limitiranog životnog vijeka raspoznaje kao mehanizam regulacije populacijske dinamike. Naime, u prirodi su populacije izložene *boom and bust* ciklusima kod kojih je prekomjeren demografski rast često kažnjavan glađu ili epidemijama koje mogu uništiti čitavu populaciju. Starenje bi bio način putem kojeg vrsta može kontrolirati vlastitu stopu smrti i razinu ovih ciklusa.

Genetički model najbolje je predstavljen konceptom evolvabilnosti (od 1995. godine) koji sugerira da bi značajka koja povećava sposobnost populacije da evoluirala mogla premašiti štetu koju ista predstavlja za jedinku te bi tako mogla biti selektivno zadržana. Tako se limitiranjem duljine života ograničava sposobnost starijih jedinki da dominiraju zalihom gena i time se oslobađaju resursi za mlađe, potencijalno bolje adaptirane jedinke. Dakle, teorije temeljene na evolvabilnosti (ili genskoj kreativnosti) sugeriraju da starenje ubrzava akumulaciju novih adaptivnih gena u lokalnoj populaciji.

Senescencija

Starenje je proces koji se primarno odvija na razini stanice. Stanično starenje nazivamo senescencijom, a definira se kao proces u kojem se stanice prestaju dijeliti i prolaze promjenu fenotipa, uključujući promjenu kromatina i sekretoma te aktivaciju tumorskih supresora; a na početku tog procesa staničnog starenja nalazi se oštećenje.

Prepoznata su dva tipa stanične starosti: replikativna senescencija i stresom potaknuta senescencija.

Replikativna senescencija

Tijekom uzastopnih dijeljenja stanice ne uspijevaju održati duljinu telomera što rezultira kritično kratkim telomerama i tipom senescencije poznatom kao replikativna senescencija. Telomere su strukture locirane na krajevima kromosoma koje se sastoje od tisuća ponavljanja TTAGGG sekvence (9-15 kb^{III} kod čovjeka). Telomere se skraćuju za 30 do 150 parova baza u svakom staničnom dijeljenju jer DNA polimeraza ne može replicirati linearnu sekvencu na završnim dijelovima pa se kromosomi u tom području skraćuju. Telomere može reparirati enzim telomeraza koja je po funkciji obrnuta transkriptaza. Telomeraza je aktivna u stanicama raka i u spolnim stanicama. Aktivnija je u embrionalnim stanicama, no tijekom embrionalnog razvitka aktivnost telomeraze se smanjuje te se telomere čovjeka skraćuju i to od trenutka oplodnje jajne stanice.

III kb – kilobaza ili tisuću baza, mjera broja nukleotida u lancu DNA

Kromatin

Među evolucijski konzerviranim biološkim strukturama koje su inherentno teške za održavanje tijekom čitavog života je kromatin – DNA-proteinski kompleks koji stabilizira genom i diktira ekspresiju gena.

DNA u svakom kromosomu doživljava tisuće kemijskih alteracija i kidanja DNA lanaca u jednom danu, a informacija koju kodira treba striktnu regulaciju kako bi se održao stanični identitet i funkcija. Kako bi upravljale takvom zadaćom, eukariotske stanice evolvirale su kompleksan sustav pakiranja poznat kao kromatin, u kojem je DNA omotana oko proteinske jezgre (nukleosoma), što je osnovni građevni element kromatina. Novija su istraživanja ukazala da je kromatin visokodinamična forma jezgrene organizacije koja utječe na stabilnost DNA i uzorke ekspresije gena.

Što je nukleosom gušće pakiran, to je DNA više zaštićena od oštećenja, no manje je dostupna za transkripciju. Visokokompaktni, transkripcijski kromatin poznat je kao heterokromatin dok su dostupniji dijelovi kromatina poznati kao eukromatin.

U posljednjih dvadesetak godina sve je više dokaza koji upućuju da su promjene u organizaciji kromatina (promjena gustoće kromatina) u podlozi dobno vezanih promjena u ekspresiji gena i u procesu starenja.

Telomere se skraćuju sa svakim dijeljenjem stanice sve dok se ne dosegne kritična duljina što za posljedicu ima njihovu disfunkciju. Stanice detektiraju gubitak telomera kao tip oštećenja DNA, stoga pokreću odgovor na DNA oštećenje koji je sličan onom koji produciraju vanjski uzročnici oštećenja DNA, kao što su ionizirajuća zračenja ili kemoterapeutici. S druge strane, faktori koji potiču skraćivanje telomera uključuju DNA oštećenje, upalu i oksidacijski stres.

Duljina je telomera velikim dijelom nasljedna i modulirana je različitim unutarnjim i vanjskim čimbenicima tijekom života. Trošenje telomera može biti usporeno aktivnošću telomerase, estrogena i antioksidansa. Bržem skraćivanju telomera doprinosi i nezdrav način života (pušenje, prekomjerna konzumacija kalorija i alkohola, sjedilački način života, mentalni stres), dok je zdrav način života povezan s održavanjem duljih telomera.

Stresom potaknuta senescencija

Starenje stanice može biti pokrenuto i neovisno o telomerskom statusu kao rezultat oštećenja u stanici koja se akumuliraju tijekom godina. To se u prvom redu odnosi na akumulaciju nepopravljenih oštećenja DNA molekule koja se prirodno javljaju. No, treba imati u vidu da tvari koji uzrokuju oštećenje DNA mogu oštetiti i druge biomolekule kao što su proteini, ugljikohidrati, lipidi i RNA kao i stanične organele.

Sve je više dokaza da visoku razinu oštećenja DNA ne uzrokuje samo povećan broj mutacija, već i povećana razina epimutacija. Epigenetičke su modifikacije promjene u DNA metilaciji (hipermetilacija i hipometilacija), modifikacije histona, promjene u kromosomskoj arhitekturi (uzrokovane neprikladnom ekspresijom proteina kao što su HMGA2 ili HMGA1) i promjene koje uzrokuje mikroRNA. S obzirom na to da ove promjene obično budu sačuvane tijekom dijeljenja stanice, one se šire brojnim generacijama stanica te se mogu smatrati epimutacijama (ekivalentima mutacija).

Pokretanje različitih mehanizama popravka makromolekula predstavlja univerzalan stanični odgovor na oštećenje DNA. No, ako stopa oštećenja premašuje kapacitet stanica za popravak, akumulacija pogrešaka može nadvladati i rezultirati u ranoj senescenciji, apoptozi ili karcinomu. Teorija po kojoj je starenje mehanizam zaštite od karcinoma jedna je od suvremenih teorija starenja. Glavni kontrolori staničnog ciklusa nazivaju se i tumorskim supresorima.

I starenje i karcinomi imaju zajedničko ishodište – oštećenje DNA – jer je to glavni pokretač procesa koji uzrokuju i karcinom i starenje. Oba procesa rezultat su progresivnih genetičkih abnormalnosti koje uključuju mutacije u genima tumorskih supresora i onkogen^{IV}, aberacije kromosoma i epigenetičke alteracije.

Karcinom i starenje

S obzirom na to da je stanično oštećenje inicirajući događaj u postanku i karcinoma i starenja, mehanizmi zaštite od oštećenja i mehanizmi popravka staničnog

^{IV} onkogeni – geni čija mutacija pospješuje razvoj karcinoma

oštećenja istovremeno štite organizam i od karcinoma i od starenja. Zato ih zovemo konvergentnim mehanizmima.

Za razliku od njih, one koji imaju suprotstavljeni učinak na karcinom i starenje možemo nazvati divergentnim. Oni štiteći protiv karcinoma potiču starenje. Njihov je cilj prevencija prekomjerne proliferacije stanica što štiti organizam od karcinoma, no time se ograničava mogućnost dugotrajne regeneracije tkiva i time dugovječnost organizma. S obzirom na to da je i za karcinom i za dugovječnost potrebna trajna mogućnost stanične proliferacije, ovi mehanizmi koji limitiraju neograničenu proliferaciju donose zaštitu od karcinoma, no istovremeno favoriziraju starenje.

U stanicama koje se brzo dijele DNA oštećenja koja nisu popravljena, a koja ne unište stanicu putem blokiranja replikacije, povećavat će mogućnost pogreške u replikaciji i stoga mutaciju. Velika većina štetnih mutacija umanjuju šansu stanice za preživljenje te će mutantna stanica najčešće biti izgubljena. No, rijetke mutacije koje donose prednost za preživljenje uzrokovat će ekspanziju mutantnih stanica nauštrb susjednih stanica, pri čemu u nekim slučajevima takve stanice mogu prerasti u karcinom. S druge strane, izgleda da je akumulacija nepopravljenih oštećenja DNA češća u stanicama koje se rijetko repliciraju (ili se ne repliciraju), kao što su stanice mozga, mišića (skeletalni i kardijalni), jetri, bubrezima te u dugoživućim matičnim stanicama. Kao općenito pravilo može se reći da su oštećenja DNA u stanicama koje se učestalo dijele (što potiče mutacije) češće ishodišta karcinoma, dok ista oštećenja u stanicama koje se rijetko dijele obično uzrokuju starenje tkiva.

Metabolička učinkovitost

Brojni geni koji su identificirani kao oni koji utječu na varijacije u duljini života u različitim modelnim organizmima pokazali su veliku zavisnost od uvjeta okoliša, prvenstveno prehrane. Smanjena dostupnost hranjivih tvari, stresa ili smanjena dostupnost faktora rasta alarmira eukariotsku stanicu da smanji svoju metaboličku aktivnost. Takva promjena dovodi do produljenja životnog vijeka organizma.

Tako, nekoliko *anti-ageing* genetičkih manipulacija (smanjenje aktivnosti GH, IGF1 i inzulinskog receptora te povećana aktivnost FOXO, SIRT1 i KLOTHO) kao i ne-genetičkih intervencija (kalorijska restrikcija, resve-

Matične stanice

Naša tijela imaju iznimnu sposobnost za ekstenzivnu i kontinuiranu obnovu tkiva tijekom čitavog života putem rezervoara matičnih stanica. U isto vrijeme, one su najpodložnije malignoj promjeni jer funkcionalne mutacije mogu stvoriti brzorastući klon mutantnih matičnih stanica. Stoga su matične stanice razvile višestruke zaštitne mehanizme čiji je cilj održavanje integriteta genoma iznad razine koju imaju druge proliferirajuće stanice. Međutim, moćni mehanizmi tumorske supresije koji detektiraju oštećeni genom s malignim potencijalom i ograničavaju replikativnu ekspanziju ovakvih klonova dovode do senescencije i apoptoze, a oboje uzrokuje trošenje zalihe matičnih stanica i tako se umanjuje sposobnost regeneracije tkiva.

ratol i antidijabetici) pokazuje izrazitu povezanost s poboljšanjem metaboličke učinkovitosti te posljedičnom redukcijom stope stvaranja ROS-a. Premda se pretpostavlja da poboljšanje učinkovitosti staničnog metabolizma rezultira u smanjenom stvaranju endogenog oštećenja, točni mehanizmi ovog *anti-ageing* učinka nisu još uvijek sasvim rasvijetljeni.

Senescencija u različitim tkivima

Starenje je proces koji se odvija na svim organizacijskim razinama živog sustava: molekularnoj (DNA, proteini), staničnoj (citoplazma i stanične organele), tkivnoj, organskoj (pri čemu smanjena funkcionalnost organa odražava degradaciju stanica i tkiva koja ga izgrađuju), na razini pojedinih organskih sustava (kada čitava homeostaza pojedine funkcije bude narušena zbog starenja regulatornih mehanizama) te na razini čitavog organizma (koja uključuje njegovu ukupnu fiziološku, motoričku, mentalnu, psihološku i društvenu funkcionalnost).

Bez obzira na precizan molekularni mehanizam kojim se senescencija stanice odvija, na razini organizma starenje se manifestira kao ukupan pad u funkcionalnom kapacitetu različitih organa da održe osnovnu homeostazu tkiva i da daju fiziološki primjeren odgovor na

stres. Ovaj je pad postupan i umjeren u srednjim godinama, no ubrzava se u starijoj dobi i postaje posebno vidljiv pod uvjetima koji izazivaju organizam da odgovori na različite stresore robusnim fiziološkim i/ili regenerativnim odgovorom. Na anatomskoj i fiziološkoj razini, smanjena tkivna celularnost i neprimjeren regenerativni odgovor izgleda da su povezani s mnogim klasičnim dobnopovezanim medicinskim stanjima kao što je mišićna atrofija, anemija, slab imunوسي odgovor i oslabljeno zacjeljivanje rana.

Različiti stečeni i genetički faktori u podlozi su složenog staničnog i organizmalnog procesa starenja. Proces izgleda da je ubrzan okolišnim faktorima (uključujući izloženost mutagenima kao što su kemoterapija, UV svjetlo i dim duhana) te zavisan o ukupnom zdravstvenom stanju organizma (pretilost, dijabetes, završni stadij kronične bolesti bubrega i dr.).

Korištenje *in situ* detekcije biljega senescencije donijelo je uvjerljive dokaze o povezanosti staničnog starenja i dobnopovezanih kroničnih bolesti. Tako su stanice sa svojstvima senescentnih stanica nađene u pogođenim tkivima bolesnika s dobnopovezanim bolestima kao što su osteoartritis, plućna fibroza, ateroskleroza i Alzheimerova bolest. Stanična senescencija usporedna je i razvoju ateroskleroze i drugih patologija u krvožilnom sustavu te je stoga vjerojatno da ima ključnu ulogu u razvoju kardiovaskularnih bolesti.

Put prema dugovječnosti

Biološki temelj starenja još uvijek nije u potpunosti poznat pa na pitanja – Zašto starimo? Kada počinjemo starjeti? Koji je biljeg starenja? Postoji li granica koliko stari možemo postati? – još ne možemo dati cjeloviti odgovor.

Zna se da stopa starenja znatno varira ovisno o vrsti i to je, u najvećem dijelu, genetički uvjetovano. Čak i u relativno jednostavnih i kratkoživućih organizama mehanizam starenja tek treba rasvijetliti.

Produljenje života uključuje koordiniranu akciju nekoliko staničnih odgovora koji zajedno stavljaju organizam u stanje bliže uspješnom starenju. Neki od tih mehanizama uključuju promijenjen metabolizam, aktivaciju puta odgovora na stres i pojačanu autofagiju.

Kalorijska restrikcija jedina je poznata intervencija koja produžava život u više različitih vrsta i izgleda da to

Autofagija

Autofagija je stanični mehanizam samoprobave kojim se odstranjuje stanični otpad, uključujući promijenjene proteine i oštećene organele. To je katabolički proces koji uključuje degradaciju i eliminaciju staničnih komponenti pomoću lizosoma, mjehurića hidrolitičkih enzima. Taj mehanizam očuvanja kvalitete organela održava normalnu staničnu ravnotežu. Autofagija stoga ima važnu ulogu u staničnom rastu i diferencijaciji te u održavanju homeostaze odnosno ravnoteže na staničnoj razini i na razini čitavog organizma.

Starenje je u različitim organizmima izgleda povezano s nedostatnom autofagijom. Jedna od zajedničkih karakteristika starih stanica jest akumulacija abnormalnih proteina u citoplazmi. Disfunkcionalna autofagija zamijećena je u tkivu koje stari kao i kod nekoliko bolesti povezanih sa starenjem. Premda je nekoliko proteolitičkih sustava uključeno u degradaciju proteina, lizosomi su sustav koji je najviše pogođen starenjem.

čini bez smanjivanja stope metabolizma životinje. Međutim, njezina primjenjivost kao metode postizanja zdrave dugovječnosti kod čovjeka, zbog teške prihvatljivosti za većinu ljudi, ipak nije vjerojatna. No, mogućnost upotrebe mimetika kalorijske restrikcije intenzivno se istražuje.

Unatoč novom napretku u molekularnoj biologiji i genetici, misteriji koji kontroliraju duljinu života čovjeka još nisu u potpunosti razotkriveni. Mnoge su teorije predložene kako bi se objasnio proces starenja, no ni jedna od njih nije u potpunosti zadovoljavajuća.

Međutim, jedinstvena opća teorija starenja danas ipak poprima svoj obris jer je sve veći broj znanstvenih spoznaja (dobivenih uglavnom eksperimentalnim postupcima korištenjem modelnih organizama) kojima su utvrđene međusobne snažne veze između pojedinih mehanizama koji su opisivani u pojedinim teorijama starenja. Čak i razlike između teorija koje možemo opisati unutar programatskog ili pak entropijskog starenja poprimaju sve manje oblik suprotnosti jer ako je senescencija posljedica prirodnog procesa stvaranja i akumulacije pogrešaka, jasno je da su mehanizmi njihovog popravka

izrazito različite učinkovitosti kod različitih vrsta te možemo sagledati tu razliku kao programatsku, odnosno kao posljedicu evolucijski usmjeravanog odabira snage reparatornih mehanizama.

Literatura

- Atwood, C.S.; Bowen, R.L. 2011. The reproductive-cell cycle theory of aging: An update. *Experimental Gerontology* 46: 100–107.
- Best, B.P. 2009. Nuclear DNA damage as a direct cause of aging. *Rejuvenation Research* 12: 199–208.
- Bjorksten, J.; Tenhu, H. 1990. The crosslinking theory of aging: Added evidence. *Experimental Gerontology* 25: 91–95.
- Bratic, I.; Trifunovic, A. 2010. Mitochondrial energy metabolism and ageing. *Biochimica et Biophysica Acta* 1797: 961–967.
- Brewer, G.J. 2010. Epigenetic oxidative redox shift (EORS) theory of aging unifies the free radical and insulin signaling theories. *Experimental Gerontology* 45: 173–179.
- Campisi, J. 2005. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: Good citizens, bad neighbors. *Cell* 120: 513–522.
- Cromie, G.A.; Connelly, J.C.; Leach, D.R. 2001. Recombination at double-strand breaks and DNA ends: Conserved mechanisms from phage to humans. *Molecular Cell* 8: 1163–1174.
- Dirks, A.J.; Leeuwenburgh, C. 2006. Caloric restriction in humans: Potential pitfalls and health concerns. *Mechanisms of Ageing and Development* 127: 1–7.
- Finkel, T.; Serrano, M.; Blasco, M.A. 2007. The common biology of cancer and ageing. *Nature* 448: 767–774.
- Fyhrquist, F.; Saijonmaa, O.; Strandberg, T. 2013. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nature Reviews: Cardiology* 10: 274–283.
- Gensler, H.L.; Bernstein, H. 1981. DNA damage as the primary cause of aging. *The Quarterly Review of Biology* 56: 279–303.
- Goldsmith, T.C. 2008. Aging, evolvability, and the individual benefit requirement: Medical implications of aging theory controversies. *Journal of Theoretical Biology* 252: 764–768.
- Guarente, L. 2008. Mitochondria: A nexus for aging, calorie restriction, and sirtuins? *Cell* 132: 171–176.
- Halliwell, B. 2007. Oxidative stress and cancer: Have we moved forward? *The Biochemical Journal* 401: 1–11.
- Harman, D. 1972. A biologic clock: The mitochondria? *Journal of the American Geriatrics Society* 20: 145–147.
- Harper, J.W.; Elledge, S.J. 2007. The DNA damage response: Ten years after. *Molecular Cell* 28: 739–745.
- Hayflick, L.; Moorhead, P.S. 1961. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research* 25: 585–621.
- He, L.Q.; Lu, J.H.; Yue, Z.Y. 2013. Autophagy in ageing and ageing-associated diseases. *Acta Pharmacologica Sinica* 34: 605–611.
- Heilbronn, L.K.; De Jonge, L.; Frisard, M.I.; DeLany, J.P.; Larson-Meyer, D.E.; Rood, J.; Nguyen, T.; Martin, C.K.; Volaufova, J.; Most, M.M.; Greenway, F.L.; Smith, S.R.; Deutsch, W.A.; Williamson, D.A.; Ravussin, E. 2006. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: A randomized controlled trial. *JAMA* 295: 1539–1548.
- Jin, K. 2010. Modern biological theories of aging. *Ageing and Disease* 1: 72–74.
- Johnson, S.C.; Rabinovitch, P.S.; Kaeberlein, M. 2013. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature* 493: 338–345.
- Kenyon, C.J. 2010. The genetics of ageing. *Nature* 464: 501–512.
- Kirkwood, T.B. 2005. Understanding the odd science of aging. *Cell* 120: 437–447.
- Krajačić, P. 2017. Influence of „longevity genes” on the biological age in persons of very old age. Ph.D. Thesis. (in Croatian). Zagreb: Faculty of Science, University of Zagreb.
- Krištić, J.; Vučković, F.; Menni, C.; Klarić, L.; Keser, T.; Beceheli, I.; Pučić-Baković, M.; Novokmet, M.; Mangino, M.; Thaqi K.; Rudan, P.; Novokmet, N.; Šarac, J.; Missoni, S.; Kolčić, I.; Polašek, O.; Rudan, I.; Campbell, H.; Hayward, C.; Aulchenko, Y.; Valdes, A.; Wilson, J.F.; Gornik, O.; Primorac, D.; Zoldoš, V.; Spector, T.; Lauc, G. 2014. Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 69: 779–789.
- Kuilman, T.; Michaloglou, C.; Mooi, W.J.; Peeper, D.S. 2010. The essence of senescence. *Genes & Development* 24: 2463–2479.
- Lapasset, L.; Milhavel, O.; Prieur, A.; Besnard, E.; Babled, A.; Ait-Hamou, N.; Leschik, J.; Pellestor, F.; Ramirez,

- J.M.; De Vos, J.; Lehmann, S.; Lemaitre, J.M. 2011. Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state. *Genes & Development* 25: 2248–2253.
- Levine, B.; Klionsky, D.J. 2004. Development by self-digestion: Molecular mechanisms and biological function of autophagy. *Developmental Cell* 6: 463–477.
- Lindahl, T. 1993. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 362: 709–715.
- Markaki, M.; Tavernarakis, N. 2013. Metabolic control by Target of Rapamycin and autophagy during ageing: A mini-review. *Gerontology* 59: 340–348.
- McCormick, M.A.; Tsai, S.Y.; Kennedy, B.K. 2011. TOR and ageing: A complex pathway for complex process. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: Series B, Biological Sciences* 366: 17–27.
- Medawar, P.B. 1952. *An unsolved problem of biology*. H.K. Lewis & Co., London.
- Mikhelson, V.; Gamaley, I. 2013. Telomere shortening is a sole mechanism of aging in mammals. *Current Aging Science* 5: 203–208.
- Miquel, J.; Economos, A.C.; Fleming, J.; Johnson, J.E. Jr. 1980. Mitochondrial role in cell aging. *Experimental Gerontology* 15: 575–591.
- Mitteldorf, J. 2006. Chaotic population dynamics and the evolution of ageing. *Evolutionary Ecology Research* 8: 561–574.
- Mizushima, N.; Kornatsu, M. 2011. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell* 147: 728–741.
- Munoz-Espin, D.; Serrano, M. 2014. Cellular senescence: From physiology to pathology. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology* 15: 482–496.
- Nelson, G.; Wordsworth, J.; Wang, C.; Jurk, D.; Lawless, C.; Martin-Ruiz, C.; Von Zglinicki, T. 2012. A senescent cell bystander effect: Senescence-induced senescence. *Aging Cell* 11: 345–349.
- Oberdoerffer, P.; Sinclair, D.A. 2007. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology* 8: 692–702.
- Richter, C.; Park, J.W.; Ames, B.N. 1988. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85: 6465–6467.
- Rouse, J.; Jackson, S.P. 2002. Interfaces between the detection, signaling, and repair of DNA damage. *Science* 297: 547–551.
- Sahin, E.; Depinho, R.A. 2010. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 464: 520–528.
- Samani, N.J.; Boulby, R.; Butler, R.; Thompson, J.R.; Godall, A.H. 2001. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet* 358: 472–473.
- Sattler, F.R. 2013. Growth hormone in the aging male. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 27: 541–555.
- Schulz, T.J.; Zarse, K.; Voigt, A.; Urban, N.; Birringer, M.; Ristow, M. 2007. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metabolism* 6: 280–293.
- Serrano, M.; Blasco, M.A. 2007. Cancer and ageing: Convergent and divergent mechanisms. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology* 8: 715–722.
- Seviour, E.G.; Lin, S.Y. 2010. The DNA damage response: Balancing the scale between cancer and ageing. *Aging (Albany NY)* 2: 900–907.
- Sharpless, N.E.; DePinho, R.A. 2007. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology* 8: 703–713.
- Strehler, B.L. 1986. Genetic instability as the primary cause of human aging. *Experimental Gerontology* 21: 283–319.
- Škrobot Vidaček, N.; Nanić, L.; Ravlić, S.; Sopta, M.; Gerić, M.; Gajski, G.; Garaj-Vrhovac, V.; Rubelj, I. 2017. Telomeres, nutrition, and longevity: Can we really navigate our aging? *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* glx082. doi: 10.1093/gerona/glx082.
- Tan, B.T.; Park, C.Y.; Ailles, L.E.; Weissman, I.L. 2006. The cancer stem cell hypothesis: A work in progress. *Laboratory Investigation* 86: 1203–1207.
- Tosato, M.; Zamboni, V.; Ferrini, A.; Cesari, M. 2007. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clinical Interventions in Aging* 2: 401–412.
- Van Deursen, J.M. 2014. The role of senescent cells in ageing. *Nature* 509: 439–446.
- Weismann, A. 1889. *Essays upon heredity and kindred biological problems*. Clarendon Press, Oxford.
- Williams, G.C. 1957. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 11: 398–411.
- Wullschlegel, S.; Loewith, R.; Hall, M.N. 2006. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 124: 471–484.
- Zajc Petranović, M.; Škarić-Jurić, T.; Smolej Narančić, N.; Tomas, Ž.; Krajačić, P.; Miličić, J.; Barbačić, M.; Tomek-Roksandić, S. 2012. Angiotensin-converting enzyme deletion allele is beneficial for the longevity of Europeans. *Age* 34: 583–595.

Zhang, G., Li, J.; Purkavastha, S.; Tang, Y.; Zhang, H.; Yin, Y.; Li, B.; Liu, G.; Cai, D. 2013. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH. *Nature* 497: 211–216.

Zoncu, R.; Efeyan, A.; Sabatini, D.M. 2011. mTOR: From growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology* 12: 21–35.