

STARZENIE A DŁUGOWIECZNOŚĆ

Ewa L. Gregoraszczyk (Kraków)

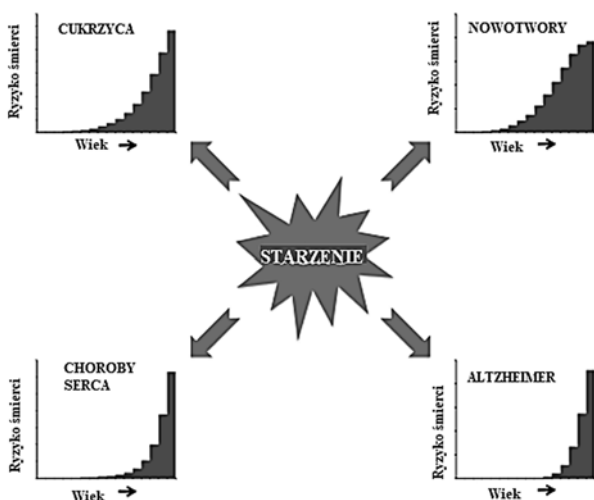
Streszczenie

Badania nad biologią starzenia prowadzone są w celu zrozumienia podstawowych mechanizmów starzenia i mają na celu przedłużenie okresu wolnego od chorób przewlekłych i niepełnosprawności. Starzenie obejmuje liczne procesy molekularne, które są modulowane przez parametry genetyczne i środowiskowe. Przynajmniej część z mechanizmów starzenia występuje zarówno u gatunków eukariotycznych, np. drożdży, jak i myszy, a także ludzi. Ostatnim przełomem w badaniach związanych ze starzeniem było zidentyfikowanie konserwatywnych czynników długowieczności, takich jak szlak sygnałowy insuliny oraz kinaza mTOR. Badania sugerują te ścieżki jako pierwsze w interwencji spowolnienia starzenia się ludzi.

Abstract

Research on aging biology is conducted to understand the underlying mechanisms of aging and to prolong the period free from chronic diseases and disabilities. Aging involves a number of molecular processes which are modulated by genetic and environmental parameters. At least some of the mechanisms of aging occur in eukaryotic species such as yeasts and mice as well as humans. The last breakthrough in aging research was identifying conservative longevity factors such as the insulin signaling pathway, the mTOR kinase, and suggesting these pathways to be the first in an intervention to slow down aging.

Ceną jaką płacimy za długowieczność jest duża ilość osób w podeszłym wieku – zjawisko zwane w demografii starzeniem się społeczeństw zachodnich. W rezultacie prawie w każdym kraju na świecie wzrasta liczba osób żyjących dłużej, ale niestety żyjących dłużej z wieloma zaburzeniami związanymi z wiekiem (Ryc. 1). Sprawia to, że badania nad starzeniem i chorobami związanymi z wiekiem stają się priorytetem biomedycznym.



Ryc. 1. Dane z amerykańskiej bazy danych Centrum Kontroli Chorób dla ofiar zgonów w 2010 roku.

Starzenie układu immunologicznego

Postępujący z wiekiem spadek odporności związany jest ze zmianami w mechanizmie odporności wrodzonej i nabytej, zaburzonej zdolności do rozpoznawania i reagowania na antygeny oraz z rozwojem przewlekłego stanu zapalnego. U osób starszych obrona przed patogenami jest zredukowana poprzez zmniejszoną efektywność fagocytozy, chemotaksji i produkcji wolnych rodników. Łącznie zmiany te nazywane są immunostarzeniem (ang. *immunosenscence*). Termin ten wprowadzony został przez Franceschi et al. [11], który wykazał wyższą produkcję cytokin prozapalnych przez komórki układu odpornościowego osób starszych. Obecnie wiadomo, że nie tylko komórki układu odpornościowego, ale także komórki starzejące się, których ilość zwiększa się wraz z wiekiem (Ryc. 2), poprzez swój specyficzny fenotyp sekrecyjny (SASP, ang. *Senescence Associated Secretory Phenotype*) przyczyniają się do powstania przewlekłego stanu zapalnego [46].

Przewlekły stan zapalny prowadzi do rozwoju wielu chorób związanych z wiekiem, takich jak miażdżyca, cukrzyca typu 2, nowotwory, demencja czy sarkopenia. Wraz z wiekiem dochodzi do zastępowania przez elementy odpowiedzi wrodzonej niektórych

funkcji słabnącej wraz z wiekiem odporności nabytej. U osób starszych obserwuje się mniejszy wzrost przeciwciał po szczepieniach. Ponadto maleje sub-



Ryc. 2. Wzrost ilości komórek starzejących się a choroby związane z wiekiem.

populacja naiwnych limfocytów B, kompensowana przez wzrost, stymulowanych przez autoreaktywne limfocyty T, limfocytów B produkujących autoprzeciwciała, co jest powodem zwiększającego się ryzyka chorób autoimmunologicznych i często przyczyną śmierci osób w podeszłym wieku [20]. Obecnie pojawiły się nowe dane wskazujące na fakt, że nie tylko zmiany endokrynologiczne czy metaboliczne są przyczyną osteoporozy, ale że stan zapalny odgrywa rolę w aktywności osteoblastów i osteoklastów [7, 45]. W trakcie starzenia dochodzi do nadprodukcji cytokin prozapalnych [30]. Ten proces określa się jako chroniczny stan zapalny.

Starzenie a układ hormonalny

Związane z wiekiem zmiany w profilu hormonalnym wiążą się przede wszystkim ze spadkiem poziomu hormonu wzrostu (GH), dehydroepiandrosteronu (DHEA) i hormonów płciowych. Zrodziło to duże zainteresowanie terapią hormonalną polegającą na uzupełnianiu „niedoborów” tych hormonów w celu zatrzymania, spowolnienia lub odwrócenia zmian związanych z wiekiem oraz szybki rozwój „przemysłu *anti-aging*” oferującego takie usługi.

Oś GH / IGF-1 – zmiany na poziomie tej osi określa się jako somatopauza. Dochodzi do zmniejszenia (o 14% w każdej dekadzie życia) produkcji i wrażliwości na GH i insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1). Dowody doświadczalne wskazują, że spadek pewnych hormonów wraz z wiekiem może mieć znaczenie adaptacyjne i działać korzystnie w starszym wieku. Są wśród nich spadki stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu w surowicy (DHEAS), hormonu wzrostu i długości telomerów, z których te ostatnie uważa się za „przyczyny” starzenia się ludzi. Badania prowadzone na *C. elegans* wykazały, że występujące w tym modelu mutacje, które zmniejszają poziom

daf-2, genu odpowiedzialnego za kodowanie homologu receptora IGF-1, powodują, że zwierzęta żyją dwukrotnie dłużej [17]. Myszy z nokautem genu receptora GH (GH-KO) wykazują zwiększoną o 40% długość życia, zmniejszone rozmiary, zmniejszony poziom glukozy i insuliny oraz zmniejszony poziom IGF-1 [6]. Odpowiednikiem mysiego modelu GHR-KO u ludzi jest zespół Larona u podłoża którego leży oporność receptora hormonu wzrostu na hormon wzrostu, co skutkuje niedoborem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF1) [28]. W populacji chorych z zespołem Larona opisuje się rzadsze występowanie nowotworów złośliwych oraz cukrzycy, prawdopodobnie związane z niedoborem IGF1 [29].

Z drugiej strony wraz z postępującym starzeniem następuje obniżenie poziomu krążącego GH, a co za tym idzie IGF-1 jest przyczyną osteoporozy. Terapia hormonem wzrostu jest nawet zalecana przez niektórych lekarzy jako sposób leczenia starzenia się u zdrowych osób, a kilka firm pracuje nad aktywatorami telomerazy w celu utrzymania długości telomerów podczas starzenia. Pojawiły się także wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności przeciwstarzeniowej terapii hormonalnej. Faktyczne korzyści takich zabiegów, jeśli istnieją, są obecnie niejasne, a potencjalne ryzyko, szczególnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka, wymaga ostrożności [42].

Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Szczyt sekrecji DHEA przypada na 20 rok życia, a wraz ze starzeniem się poziom tego hormonu stopniowo maleje (adrenopauza) i osiąga zaledwie 5% jego pierwotnego poziomu podczas gdy poziom kortyzolu pozostaje stosunkowo niezmienny [5]. W konsekwencji dochodzi do zaburzenia homeostazy. Biorąc pod uwagę fakt, że oba te hormony odgrywa ważną rolę w kontrolowaniu funkcji immunologicznej (DHEA zwiększa odporność, kortyzol hamuje), zaburzenia w homeostazie tych hormonów są także przyczyną osłabienia funkcji immunologicznych u osób starszych.

Oś podwzgórze-przysadka-gonady i obserwowane zmiany w trakcie starzenia, prowadzące do zmniejszenia produkcji estrogenów u kobiet i androgenów u mężczyzn, określa się jako menopauza / andropauza. Oba te hormony, oprócz ważnej roli w reprodukcji, regulują funkcjonowanie układu nerwowego, kostnego, moczowego i naczyniowego.

Wykazują działanie neuroprotektoryjne, zmniejszając zachorowalność na chorobę Alzheimera (AD) [15]. W badaniach *in vitro* wykazano, że testosteron zmniejsza wydzielania beta-amyloidu (Ab) [15], którego gromadzeniem się we wrażliwych regionach mózgu jest cechą charakterystyczną AD. Jeszcze silniejszy neuroprotektoryjny wpływ wykazuje estradiol [16].

Zmiany hormonalne związane z menopauzą prowadzą także do zmian w błonie śluzowej oraz florze bakteryjnej pochwy, co sprzyja rozwojowi zakażeń układu moczowego i prowadzi do nawracającego zakażenia układu moczowego, stanowiącego poważne utrudnienie codziennego życia [47].

Skóra to narząd efektorowy dla hormonów płciowych. Receptory hormonów płciowych są obecne na gruczołach łojowych, potowych, mieszkach włosowych oraz naczyniach skórnych. Największe zagęszczenie tych receptorów występuje na skórze twarzy, dlatego najbardziej zauważalne są zmiany właśnie na twarzy. Niedobór estrogenów powoduje najpierw suchość skóry, następnie jej wiotkość i obniżenie gęstości, aż w końcu zanik włókien kolagenowych i elastynowych, co w konsekwencji prowadzi do powstawania zmarszczek [44]. W licznych badaniach naukowych dowiedziono, że żeńskie hormony chronią mężczyzn, tak samo jak kobiety, przed rzeszotowaceniem kości, czyli tak zwaną osteoporozą. Ponadto dzięki nim zachowują równowagę psychiczną, są energiczni i bardziej wytrzymali niż kobiety. Mają również zasadnicze znaczenie dla męskiej seksualności [39]. Już po czterdziestce u 20 proc. zdrowych mężczyzn jądra zaczynają produkować mniej testosteronu, nadnercza – DHEA, przysadka mózgowa – hormonu wzrostu, a szyszynka – melatoniny. Zmiany hormonalne związane z procesem starzenia odgrywają ważną rolę w osteoporozie. Wykazano, że estrogen i testosteron hamują ekspresję genu IL-6, co powoduje zmniejszenie resorpcji kości [23]. Obniżony poziom estrogenów u kobiet po menopauzie, a także zmniejszenie produkcji testosteronu u mężczyzn połączone ze wzrostem poziomu IL-6 przyczynia się do osteoporozy [9].

Oś podwzgórze-przysadka-tarczycza – Wykazano zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi, że różne postacie łagodnej niedoczynności tarczycy bądź zmniejszenie jej funkcji są związane z długowiecznością. Niski poziom hormonów tarczycy jest charakterystyczny dla długowiecznych szczepów myszy z niedorozwojem przedniego płata przysadki [4]. Badania prowadzone na potomkach stulatków wykazały we krwi wyższe stężenie TSH oraz niższy poziom wolnej trójiodotyroniny T_3 (FT_3) i wolnej tyroksyny T_4 (FT_4). Niski poziom hormonów tarczycy bądź wyższe stężenie TSH we krwi jest powszechnie udokumentowanym markerem rodzinnej długowieczności [37]. Koreluje z lepszym stanem zdrowia i niższą śmiertelnością wśród osób starszych [18]. Wyniki badań wskazujących, że obniżona funkcja tarczycy może być czynnikiem sprzyjającym długowieczności, wzbudziły wątpliwości o zasadności leczenia niedoczynności tarczycy u osób w podeszłym

wieku [35]. Przypuszcza się, że spadek funkcji tarczycy w starszym wieku może być mechanizmem adaptacyjnym.

Starzenie układu mięśniowo-szkieletowego

Efekty starzenia się układu mięśniowo-szkieletowego obejmują atrofię mięśni, zmniejszenie liczby włókien mięśniowych, zmniejszenie zawartości wody, kolagenu i retencji wapnia [13,14]. Utrata masy mięśniowej (sarkopenia) obejmuje 4–6% kobiet począwszy od 40 roku życia i 60 % mężczyzn. Ponadto dochodzi do utraty elastyczności i zmian w tkankach łącznych. Z wiekiem więzadła tracą swoją elastyczność, mięśnie muszą więc wykonać większą pracę, a zły stan naczyń krwionośnych powoduje gorsze ich odżywienie i przeciążenie. Jedną z możliwych przyczyn jest mniejsza aktywność fizyczna. Brak aktywności fizycznej prowadzi do gromadzenia się fibrynogenu w mięśniach i chrząstkach, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia sztywności naczyń krwionośnych. Wraz z wiekiem chrząstka stawowa ulega wytarciu. U osób starszych pozbawiona jest ona ochrzęstnej, w związku z czym nie podlega regeneracji. Każdy uszkodzony obszar wypełnia się natomiast tkanką włóknisto-chrząstną [24].

Ograniczenia żywieniowe a starzenie

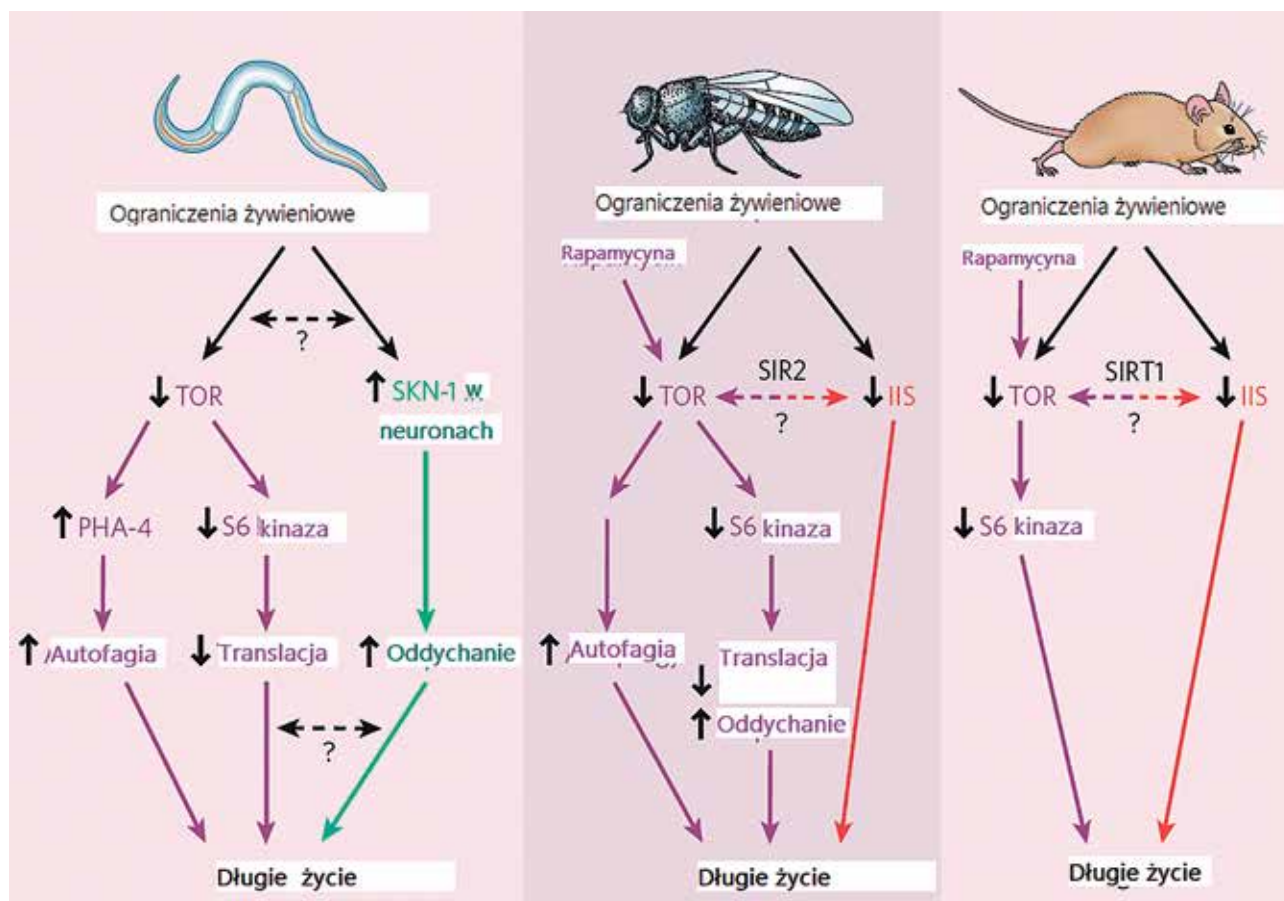
Badania nad procesem starzenia przyspieszyły w połowie lat dziewięćdziesiątych, gdy do zrozumienia biochemicznych i genetycznych mechanizmów procesu starzenia zaczęto stosować systemy eukariotyczne: drożdże (*Saccharomyces Cerevisiae*), nicienie (*Caenorhabditis elegans*) oraz muszkę owocową (*Drosophila melanogaster*) [12, 22]. Wykorzystując drożdże i bezkręgowce w badaniach nad starzeniem wykazano szereg genów, które modulują długowieczność i określono molekularne i hormonalne mechanizmy jako potencjalne wskaźniki długowieczności. Wykazały one ponadto istnienie konserwatywnych szlaków długowieczności [27, 40]. Badania nad ograniczeniem składników odżywczych prowadzone zarówno na *C. elegans*, jak i *D. melanogaster* wykazały, że nie tylko podaż żywności, ale narażenie na zapach żywności może osłabiać korzystne skutki ograniczenia dietetycznego u obu gatunków.

Badania prowadzone na muchach wykazały, że ograniczenie dietetyczne powoduje niemal natychmiastową zmianę śmiertelności. Badania prowadzone na myszach wykazały, że lepsze efekty uzyskuje się, gdy restrykcja dietetyczna jest prowadzona u osobników młodszych w porównaniu ze starszymi

[31], niemniej ograniczenie dietetyczne u osobników starszych ma działanie przeciwnowotworowe [41]. Mechanizmy molekularne odpowiadające za te niezwykle efekty są obszarem aktywnych badań. Sugeruje się że ograniczenie dietetyczne moduluje aktywność sirtuiny, enzymów antyoksydacyjnych, enzymów odpowiedzialnych za naprawę DNA i innych [32]. Badania prowadzone na drożdżach, nicieniach i muszce owocowej i myszach wskazują na ważną rolę szlaku kinazy mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), która integruje wiele szlaków sygnalizacyjnych komórki (szlak insulinowy, insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz szlak mitogenów) [25, 43]. (Ryc. 3). W odpowiedzi na wyczerpanie składników odżywczych zmniejsza się aktywność mTOR, co w konsekwencji prowadzi do przedłużenia życia i zwiększenia odporności na stres.

pory wykonano wiele badań na myszach młodszych, wykazując, że stosowanie rapamecyny we wczesnym okresie życia daje lepsze efekty niż w wieku późniejszym [1, 34]. Co ciekawe, wstępne badania wykazały, że rapamycyna nie zmienia przyczyn śmierci u myszy, lecz opóźnia związane z wiekiem parametry, w tym serca, wątroby, nadnerczy, raka endometrium, ścięgien i spontanicznej aktywności [34, 48].

Istnieją także doniesienia, że podobnie jak u innych gatunków, sygnał mTOR odgrywa główną rolę w procesie starzenia ludzi. Rapamycyna jest już zatwierdzona do leczenia niektórych, rzadkich postaci nowotworów [19]. Wykazano także, że nieprawidłowa aktywacja mTOR jest powiązana z innymi, związanymi z wiekiem zaburzeniami, w tym chorobami sercowo-naczyniowymi, insulinoopornością, cukrzycą czy chorobą nerek [38]. Niewiele jest dowodów, że



Ryc. 3. Drogi regulujące długość życia u nicieni, muszki owocowej i myszy. Evans [8] modyfikacja.

Pierwsze badania nad wpływem rapamecyny na wydłużenie życia myszy były szczególnie godne uwagi z co najmniej dwóch powodów. Po pierwsze, przeprowadzono je na genetycznie heterogenicznym szczepie, podczas gdy wiele badań przeprowadza się na szczepach wsobnych myszy. Po drugie rapamycyna była podawana myszom po osiągnięciu 600 dni życia (w przybliżeniu 60 lat u ludzi) [21]. Od tamtej

mTOR odpowiada za zmiany neurologicznie związane z wiekiem u ludzi, jednakże istnieje wiele badań na modelach gryzoni, w tym badania, które wykazały, że rapamycyna poprawia funkcje neurologiczne w modelu choroby Alzheimera oraz przeciwdziała spadkowi funkcji poznawczych związanych z wiekiem [36].

Od organizmów modelowych do ludzi

Ważnym pytaniem nadal bez odpowiedzi jest pytanie, czy obserwacje długowieczności prowadzone na organizmach modelowych przekładają się na długowieczność i zdrowie u ludzi. W tej kwestii istnieją co najmniej trzy różne szkoły: Pierwsza twierdzi, że starzenie się ludzi zasadniczo różni się od starzenia się obserwowanego w krótkotrwałych, laboratoryjnych hodowlach w tym gryzoni. Drugi punkt widzenia wskazuje, że ludzie ewoluowali, aby mieć wyjątkową długowieczność i wszelkie dodatkowe korzyści z maksymalnej długości życia. Trzeci punkt widzenia, bardzo optymistyczny, to fakt, że ewolucyjna odległość między drożdżami a myszami jest znacznie większa niż odległość pomiędzy myszami a ludźmi, a ponieważ interwencje długowieczności zostały już zidentyfikowane u myszy, istnieje duża szansa, że te same interwencje będą miały podobne skutki u ludzi.

Jednym z głównych ograniczeń większości badań starzenia się organizmów modelowych jest fakt, że zostały one przeprowadzone na szczepach zwierząt laboratoryjnych. W związku z tym należy brać pod uwagę, że: (1) szczepy laboratoryjne mają zazwyczaj minimalną różnorodność genetyczną i (2) szczepy laboratoryjne na ogół zostały sztucznie wybrane do życia w laboratorium, co zwykle oznacza szybką reprodukcję w minimalnie stresujących warunkach.

Pierwsze opublikowane badanie wpływu diety na długowieczność u naczelnych przeprowadzone na małpach wykazały znaczne zmniejszenie śmiertelności w porównaniu do grupy kontrolowanej [3].

Późniejsze badania prowadzone na małpach w Instytucie Starzenia w Stanach Zjednoczonych [33] nie wykazały wprawdzie istotnego przedłużenia okresu życia, ale wykazany poprawę wielu parametrów związanych z okresem starzenia, takich jak: sarkopenia, nowotwory, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, a także zmiany w strukturze i funkcji mózgu [26, 49]. Tłumaczy się to głównie spowolnieniem reakcji metabolicznych i skracaniem telomerów w chromosomach oraz zmniejszeniem produkcji wolnych rodników i liczby błędów w DNA. Szczegóły tych procesów są dla nas wciąż zagadką, jednak w badaniach na różnych zwierzętach udowodniono ponad wszelką wątpliwość, że ograniczenie kalorii pozwala cieszyć się dłuższym życiem.

Wniosek

Badania nad problemem osób starszych w tej chwili są na etapie, w którym interwencje modulujące starzenie się ludzi są realistyczne. Zanim takie korzyści staną się realne istnieją jednak wyzwania, które trzeba pokonać. Wśród nich jest potrzeba lepszych metod potwierdzania skuteczności domniemyanych interwencji na rzecz długowieczności i zdrowia oraz lepsze zrozumienie złożoności związanych z genetycznie i środowiskowo heterogenicznymi populacjami. Pomimo tych trudności wzrasta przekonanie, że w ciągu najbliższych dziesięciu lat nastąpi znaczne postępy w badaniach nad starzeniem, co ma znaczący wpływ na niepełnosprawność i choroby związane z wiekiem.

Bibliografia:

1. Anisimov VN., Zabezhinski MA., Popovich IG., Piskunova TS., i inni (2011) Rapamycin increases life-span and inhibits spontaneous tumorigenesis in inbred female mice. *Cell Cycle* 10,4230–4236.
 2. Bartke A. (2008). Growth hormone and aging: a challenging controversy. *Clinical interventions in aging* 3,659–665.
 3. Beasley TM., Allison DB., Cruzen C., Simmons HA., i inni (2009). Caloric restriction delays disease onset and mortality in Rhesus monkeys. *Science* 325,201–204.
 4. Boylston WH., DeFord JH., (2006). Identification of longevity-associated genes in long-lived Snell and Ames dwarf mice. *Age (Dordr)*. 28,125–144.
 5. Buford TW., Willoughby DS., (2008) Impact of DHEA(S) and cortisol on immune function in aging: a brief review. *App Phys Nutr Metab*. 33, 429–433.
 6. Coschigano KT., Holland AN., Riders ME., List EO., (2003). Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin, and insulin-like growth factor I levels and increased life span. *Endocrinology* 144, 3799–3810.
 7. De Martinis M., Di Benedetto MC., Mengoli LP., Ginaldi L., (2006). Senile osteoporosis: Is it an immune-mediated disease? *Inflamm Res*. 55, 399–404.
 8. Evans DS., Kapahi P., Hsueh W CH., Kockel L., (2011). TOR signaling never gets old: Aging, longevity and TOR activity. *Ageing Res Rev* 10, 225–237.
-

9. Falahati-Nini A., Riggs BL., Atkinson EJ., O'Fallon WM., i inni (2000). Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest.* 106, 1553–1560.
 10. Fingar DC., Blenis J. (2004). Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene.* 23, 3151–3171. Review.
 11. Franceschi C., Carpi M., Monti D., Giunta S., i inni (2007). Inflammaging and antiinflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanism of Aging and Development.* 128, 92:105.
 12. Gems D., Partridge L. (2012). Genetics of Longevity in Model Organisms: Debates and Paradigm Shifts. *Annual review of physiology.*
 13. Ginaldi L., Di Benedetto MC., De Martinis M. (2005). Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immunity and Ageing.* 2, 1–5,
 14. Goodman C., Fuller K., Boissonnault W. (2003) *Pathology: Implications for the Physical Therapist*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders.
 15. Gouras GK., Huaxi X., Gross RS., Greenfield JP., i inni (2000). Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer's B-amyloid peptides. *PNAS.* 97, 1202–1205.
 16. Green PS., Simpkins JW. (2000). Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int. J. Devl. Neuroscience.* 3, 347–358.
 17. Guarente L., Kenyon C. (2000). Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature* 408, 255–262.
 18. Gussekloo J., van Exel E., de Craen AJ., Meinders AE., (2004). Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age" *JAMA.* 292, 2591–2599.
 19. Hidalgo M., Rowinsky EK. (2000). The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy. *Oncogene* 19,6680–6686.
 20. Johnson SA., Cambier JC. (2004). Ageing, autoimmunity and arthritis: senescence of the B cell compartment – implications for humoral immunity. *Arthritis Res Ther.* 6,131–139.
 21. Kaerberlein M. Kennedy BK. (2009). Ageing: A midlife longevity drug? *Nature* 460,331–332.
 22. Kaerberlein M. (2010). Lessons on longevity from budding yeast. *Nature* 464, 513–519.
 23. Kameda T., Mano H., Yuasa T., Mori Y., i inni (1997). Estrogen Inhibits Bone Resorption by Directly Inducing Apoptosis of the Bone-resorbing Osteoclasts. *J Exp Med.* 186, 489–495.
 24. Kamel HK. (2003). Sarcopenia and aging. *Nutr Rev.* 61, 157–167.
 25. Kapahi P., Chen D., Rogers AN., Katewa SD., i inni (2010). With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab.*11,453–465.
 26. Kastman EK., Willette AA., Coe CL., Bendlin BB., i inni (2012). A calorie restricted diet decreases brain iron accumulation and preserves motor performance in old rhesus monkeys. *J Neurosci* 32,11897–11904.
 27. Kenyon CJ. (2010). The genetics of ageing. *Nature* 464,504–512.
 28. Laron Z. (2004). Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958–2003. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89, 1031–1044.
 29. Laron Z. (2011). Clinical evidence of growth hormone resistance in patients with Laron syndrome. In: *Laron Syndrome – From Man to Mouse.* Laron Z, Kopchick JJ (eds.). Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, pp. 21–25.
 30. Maggio M., Guralnik JM., Longo DL., Ferrucci L. (2006). Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 61, 575–584.
 31. Mair W., Goymer P., Pletcher SD., Partridge L. (2003). Demography of dietary restriction and death in *Drosophila*. *Science* 301,1731–1733.
 32. Mair W., Dillin A. (2008). Aging and survival: the genetics of life span extension by dietary restriction. *Annu. Rev. Biochem.* 77,727–754.
 33. Mattison JA., Roth GS., Beasley TM., Tilmont EM., i inni (2012). Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 489, 318–321.
 34. Miller RA., Harrison DE., Astle CM., Baur JA., i inni (2011). Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66,191–201.
 35. Mooradian AD. (2011). Subclinical hypothyroidism in the elderly: to treat or not to treat? *Am. J. Ther.* 18, 477–486.
-

36. Richardson A., Galvan V., Lin AL., Oddo L. (2015). How longevity research can lead to therapies for Alzheimer's disease: The rapamycin story. *Experimental Gerontology* Volume 68, 51–58.
37. Rozing MP., Westendorp RG., de Craen AJ., Frölich M. (2010). Leiden Longevity Study (LLS) Group. Low serum free triiodothyronine levels mark familial longevity: the Leiden Longevity Study. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 65, 365–368.
38. Schreiber KH., O'Leary MN., Kennedy BK., (2016). The mTOR Pathway and Aging Handbook of the Biology of Aging (Eighth Edition), Chapter 2 Pages 55–81
39. Simpson ER., Davis SR., (2000). Another role highlighted for estrogens in the male: Sexual behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97, 14038–14040
40. Smith ED., Kennedy BK., Kaeberlein M. (2007). Genome-wide identification of conserved longevity genes in yeast and worms. *Mech Ageing Dev* 2007, 128:106–111.
41. Spindler SR. (2005). Rapid and reversible induction of the longevity, anticancer and genomic effects of caloric restriction. *Mech. Ageing Dev.* 126, 960–966.
42. Sprouse AA., Steding CE., Herbert BS. (2012). Pharmaceutical regulation of telomerase and its clinical potential. *Journal of cellular and molecular medicine* 16, 1–7
43. Stanfel MN., Shamieh LS., Kaeberlein M., Kennedy BK. (2009). The TOR pathway comes of age. *Biochim. Biophys. Acta* 1790, 1067–1074.
44. Stevenson S., Thornton J. (2007). Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. *Clin Interv Aging.* 2, 283–297.
45. Tanaka Y., Nakayama S., Okada Y. (2005). Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 4, 325–328.
46. Tchkonja T., Zhu Yi., van Deursen J., Campisi J., et al. (2013). Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 123, 966–972.
47. Wagenlehner FME., Schmiemann G., Hoyme U., Fünfstück R. (2011). Epidemiology, diagnostics, therapy and management of uncomplicated bacterial community acquired urinary tract infections in adults. *Chemotherapy J.* 20:158–168.
48. Wilkinson JE., Burmeister L., Brooks SV., Chan CC. (2012). Rapamycin slows aging in mice. *Aging Cell* 11, 675–682.
49. Willette AA., Bendlin BB., Colman RJ., Kastman EK., et al. (2012). Calorie restriction reduces the influence of glucoregulatory dysfunction on regional brain volume in aged rhesus monkeys. *Diabetes* 61, 1036–1042.

Ewa L. Gregoraszczyk. Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych. E-mail: ewa.gregoraszczuk@uj.edu.pl

PODZIEMNA TAJEMNICA DŁUGOWIECZNOŚCI

Renata Szymańska, Karolina Kosmala (Kraków)

Streszczenie

Starzenie to proces wieloczynnikowy, którego dokładne mechanizmy wciąż nie są znane. W badaniach nad tym zawiłym zjawiskiem niezastąpionym modelem są zwierzęta długowieczne. Wśród ssaków takim gatunkiem jest golec piaskowy (*Heterocephalus glaber*). Niesłabnące zainteresowanie w ośrodkach naukowych na całym świecie wynika nie tylko z jego nieprzeciętnie długiej żywotności, ale i innych zagadkowych cech, np. odporności na nowotwory. W niniejszym artykule podjęto próbę przeglądu i posumowania najnowszych doniesień na temat tego fascynującego gatunku.

Abstract

Aging is a multifactorial process whose precise mechanisms are still unknown. Longevity animals are very important model in research on this complex phenomenon. Among mammals, that kind of species is a naked