

Jak zemřít mladý v pozdním věku

Je realistické očekávat, že během několika desetiletí budeme zpomalovat stárnutí a prodlužovat život v relativním zdraví

Většina z nás touží po **co nejdelším zdravém životě**. Stárnutí je však spojeno se zvýšenou četností řady chorob. Osmdesátiletý člověk má 40krát větší šanci, že dostane rakovinu, a 600krát větší šanci, že dostane Alzheimerovu chorobu. **Je stárnutí rizikový faktor těchto chorob? Nebo jsou tyto i jiné, méně zřejmé choroby příčinou stárnutí? Není stárnutí také jedna komplexní choroba?**

LUKÁŠ ČERMÁK
molekulární biolog



VÁCLAV HOŘEJŠÍ
molekulární imunolog



Stárne a postupně se rozpadá vše kolem nás. Pohří, která vznikla před stamiliony let, se zaoplují a snižují, předměty denní potřeby se opotřebovávají a rozbíjejí a tok energie života a mladosti po dosažení dospělosti slabne a tělo i duše chátrá a nakonec hne.

Ve světě nad králíci norou, v níž se ztratila Alenka, plyne čas dopředu a vše stojí a padá se základním fyzikálním principem postulovaným ve druhém termodynamickém zákoně. Ten vysvětluje, proč se nelze ohřát ve studené vaně, a vyplývá z něj, že k vytvoření a udržení organizovaného soustav (jichž je živá hmota nejzřejmějším příkladem) musíme vynakládat energii. Pokud tomu tak není, samovolně děje vedou k rozpadu takových systémů až na úroveň ze všech nejnižší – chaos.

U živých organismů vede k této konci postupně nahromadění neopravitelných poruch v jejich buňkách. Záleží jen na organismech, jak dlouho budou vynakládat energii a s těmito změnami bojovat, jak dlouho budou opravovat náhledně uspořádání svých tkání a pletiv, než to vzdají a obrátí se v prach.

Osvobozené ego

V obecném vnímání představuje stárnutí část života, kdy nás začne sužovat zhoršující se kvalita fyzických a mentálních schopností. Stáří se také vyjevuje z předíva mezigeneračních vazeb a komunikací. Být starý většinou znamená být oddělený od produkce. Starým je ve společnosti nabídnuta v lepším případě pozice rádce, těch, kteří mnohdy zažili a mají zkušenosti.

Stáří nepostihuje organismus a jeho funkce rovnoměrně. Kůže se nerozpadá, ale vrásčí. Svaly nepřestávají organizovat hybnost kostry, jen nejsou schopné rychle a úporně akce. Mozek dlouho neztrácí schopnost analyzovat a syntetizovat, dokonce se zdá, že jsou jeho určité funkce posíleny postupnou ztrátou poznávacích a paměťových center. Se stárnutím jsme v zásadě smířeni jako s přírodní daností, jež je dokonce nutná a potřebná – je přece třeba udělat místo novým generacím.

Evoluce nervové soustavy ale osvobodila ego, které chce žít bez ohledu na populační konsekvence. Většina z nás touží po co nejdelším zdravém životě, zejména když čas od času vidíme v televizi stouleté lidi běhající maratony nebo slavící svatbu. Věda a medicína se již částečně postaraly o kvantitu, teď chceme kvalitu.

Stárnutí je spojeno se zvýšenou četností řady chorob. Osmdesátiletý člověk má

40krát větší šanci, že dostane rakovinu, a 600krát větší šanci, že dostane Alzheimerovu chorobu. Je stárnutí rizikový faktor těchto chorob? Nebo jsou tyto i jiné, méně zřejmé choroby příčinou stárnutí? Není stárnutí také jedna komplexní choroba?

Stáří jako problém jedince

V hierarchii přírody, v evolučním dramatu živé hmoty, je smrt jedince daného biologického druhu v podstatě zanedbatelná událost. Jeho primární úlohou je postarat se o předání genetické informace zděděné po rodičích svým dětem. Genetická informace, Noemova archa vlastností, ukrytá v jádrech všech buněk včetně pohyblivých je před poškozením chráněna řadou sofistikovaných mechanismů.

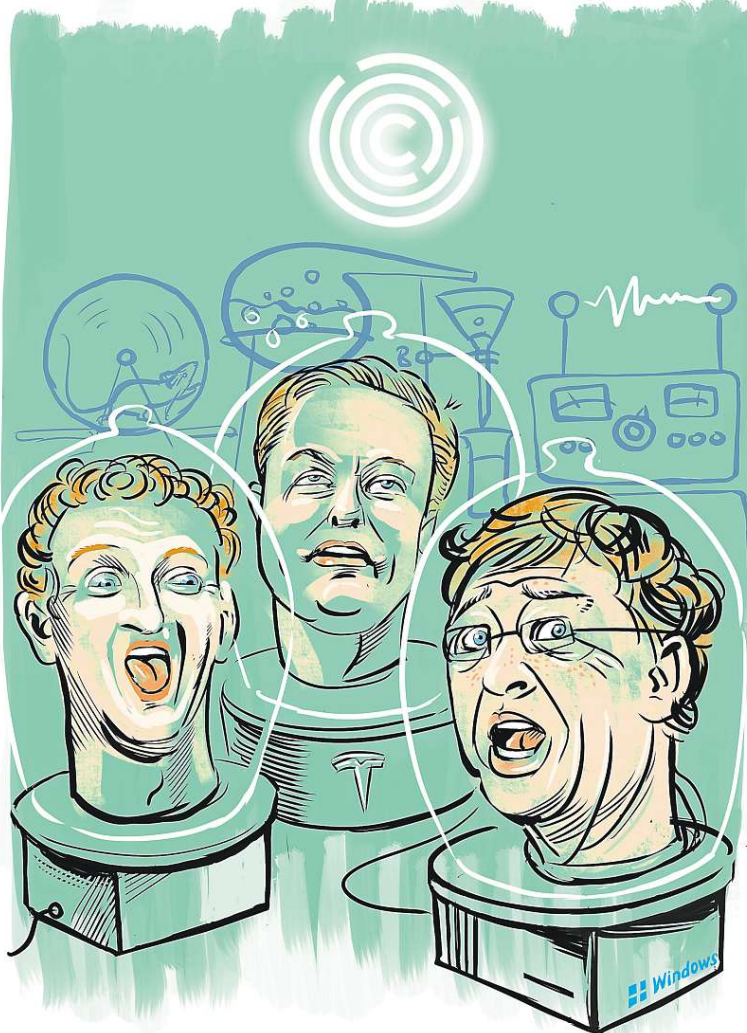
Hlavními zdroji těchto poškození jsou nedokonalá buněčná dělení, vesmírné záření, ale především metabolismus a jeho vedlejší produkty, takzvané oxidativní radikály. S trochou fantazie si lze náš metabolismus představit jako elegantní velmi efektivní kamna, jež spalují téměř vše, co sníme, a takto získanou energii distribuují do všech střežků, jež umožňují žít.

V centru těchto kamen jsou mitochondrie – bakterie, jež buňky našich pravd-

Se stárnutím jsme v zásadě smířeni jako s nutnou a potřebnou přírodní daností – je třeba udělat místo novým generacím. Evoluce nervové soustavy ale osvobodila ego, jež chce žít bez ohledu na populační důsledky.



ných předchůdců zajaly přibližně před dvěma miliardami let. Ačkoli jsme se je za tu dobu naučili ovládat, občas vytlitne spoulec jisker – oxidativních radikálů, jež pak poškozují aktivní centra životně důležitých biomolekul včetně nosičů genetické informace, molekul DNA. Poškození tohoto typu se mohou postupně akumulovat a přispívat ke zhoršování funkce řady fyziologických systémů organismu.



mu stárnutí a výraznému zkrácení života. Příkladem je vzácná progresivní vrozená porucha kongenitální dyskeratóza (syndrom Zinsser-Cole-Engman). Příznaky stárnutí se u pacientů projevují zejména zvrácením kůže, ale mnohem horší jsou degenerativní procesy v krevtvořbě, které vedou k brzkému úmrtí.

Tuto chorobu způsobují mutace v genech, jež řeší jeden komplikovaný aspekt buněčného dělení. Během dělení buňky se musí zdvojnásobit molekuly DNA, aby obě nové buňky dostaly po jedné kopii. Tento proces zajišťují enzymy, které ale nejsou schopné zkopírovat úplné konce našich chromozomů, takzvané telomery.

Po každém buněčném dělení se tak ztrácejí tyto koncové kousky nosiče genetické informace. Buňky, které projdou určitým počtem dělení (kolem 50), nakonec tyto telomery nevrtně ztratí a jejich další dělení již není možné. U takových buněk nastává stav takzvané senescence („zestárnutí“). Životnost telomer prodlužuje enzym telomeráza, který ony okousané konce DNA prodlužuje. A právě gen kódující tento enzym je mutovaný u lidí trpících dyskeratózou.

Objev telomerázy a její role v procesu stárnutí otevřel před více než 50 lety obrovský vědecký obor, který se výzkumem stárnutí systematicky zabývá. Začalo to v roce 1965, kdy vyšel v solidním, ale nijak hvězdném odborném časopise převratný článek s nenápadným názvem Limitovaná délka života lidských buněk pěstovaných v Petriho miskách.

Jeho autor, v té době 37letý Leonard Hayflick, v něm popsal jev, který byl v příkrem kontrastu s tehdy obecně přijímanou teorií, že izolované lidské buňky se mohou neomezeně množit, pokud jim vytvoříme adekvátní podmínky. V článku Hayflick popsal, jak společně s kolegou Paulem Moorheadem izolovali buňky z plic zemřelé pacientky. Tyto buňky dobře rostly a celkem nijak se nelišily od těch, které máme v těle.

Nebyly to buňky rakovinné, jež by v sobě nesly nějaké mutace. Pravidelně se dělily přibližně jednou za 24 hodin. Zhruba po 40 děleních však nastalo zpomalování a kolem 50. až 60. se buňky přestaly dělit úplně. Fascinující nebylo pouze ono zastavení – buňky změnily i vzhled: proti původním byly nápadně větší a plošší. Dnes takové buňky nazýváme senescentními, tedy zestárlymi. Maximální počet dělení, jež může buňka absolvovat, než upadne do senescence, se nyní v učebnicích označuje jako Hayflickův limit. Jak je ale možné, že jsou buňky schopné spočítat, kolika děleními prošly?

Tuto záhadu řešila během 70. let 20. století řada badatelů. Správné řešení, že za Hayflickovým limitem může stát právě zkrácování telomer, navrhl již v roce 1971 ruský biolog Alexej Olovnikov, ale Nobelovu cenu za experimentální potvrzení této hypotézy obdržel nakonec v roce 2009 Elizabeth H. Blackburnová, Carol W. Greiderová a Jack W. Szostak, zatímco Olovnikov vyšel asi trochu nespravedlivě naprázdno. Hayflick se snažil článek publikovat již v roce 1961, ale byl nejdříve odmítnut s tím, že pravděpodobně jde o laboratorní omyl či artefakt. Pod odmítnutí se podepsal i Peyton Rous, který o šest let později obdržel Nobelovu cenu za objev virů způsobujících rakovinu.

Strážce jménem P53

Dělení buněk a kopírování genetické informace je spojené s určitou, i když velmi malou frekvencí chyb, což může vést ke vzniku rakoviny. Přechod do senescence lze tedy považovat za altruistickou reakci buněk, které tím, že upadnou do stavu „zombie“, zamezí nebezpečnému přechodu k nekontrolovanému množení a vzniku nádoru.

Pokračování na straně 14

Jak zemřít mladý v pozdním věku

Dokolení ze strany 13

Senescentní buňky ale nejsou pro organismus žádnou výhrou – produkují do svého okolí řadu molekul, jež nepříznivě ovlivňují jejich sousedy a postupně v celém organismu navozují stav mírného sebe-poškozeního zánětu, který zhoršuje fungování některých fyziologických systémů a výrazně přispívá ke změnám charakteristiky pro stáří.

V poslední době se ukazuje, že eliminace senescentních buněk může vést k omlazení organismu. Senescentní buňky jsou v limbu udržovány důmyslným mechanismem. Za normálních okolností by totiž měly spáchat sebevraždu, a to v režii molekulárního superstar, ježí vědecky poetické jméno je P53. Tato bílkovina je andělem strážným našich buněk, který je chrání před přeměnou v buňky nádorové.

Lidské buňky mají dvě kopie tohoto klíčového genu, ale některé druhy živočichů, u nichž nastávají nádorová onemocnění jen vzácně, jich mají více – třeba sloni dvacet. V zestárých buňkách je ale tato molekula pod zámkem. Tým holandských vědců zveřejnil letos v březnu v prestižním časopise Cell studii, v níž se jim podařilo P53 v zestárých buňkách osvobodit.

Výsledek byl famózní – myši, u nichž byly tímto způsobem odstraněny senescentní buňky, doslova omládlý. Jejich šedivá srst znovu zazářila černou barvou, svaly zesílily a tělesná aktivita a vitalita se očividně zvýšila. Není jasné, zda se u takto omlazených myši posléze neprojeví nějaké nepříznivé vedlejší účinky ani jestli by podobný postup fungoval i u lidí. Není však vyloučeno, že již v blízké budoucnosti se budeme umět podobným způsobem omlazovat i my.

Limity

Jaké jsou známky stárnutí? Některé jsou zřejmé – vrásky, šedivění vlasů, opotřebení kloubů, ztráta svalové síly –, jiné skrytější, ale o to důležitější – úbytek některých typů buněk, neurony, zkracování konců chromozomů, hromadění mutací v DNA. Existuje pro každý druh organismu biologicky nastavený maximálně dosažitelný věk? Najde věda, ježímž základním posláním je nejen prohloubit poznání, ale i učinit život komfortnější, odpověd na lidskou touhu po nesmrtelnosti, nebo alespoň výrazně dlouhověkosti?

Používání antibiotik, sulfonamidů a vakcín průměrnou délku života za uplynulých 200 let téměř ztrojnásobilo. To způsobilo, že stále delší závěrečný úsek života prožijeme v chátrajících tělesných schránkách. Narůst chyb v DNA rotující osudovou ruletu a velká část z nás se dříve či později stane onkologickými pacienty. Ti, kdo tímto minovým polem projdou díky chemoterapii či moderní biologické léčbě, se ani neohřejí a už se začínou ládovat betablokatory, aby se jim ulevilo od vysokého tlaku hrozcivému roztrhnout jejich srdce vedví při každém kýchnutí.

Analýzy supercentenariánů – těch, kdo se ve zdraví dožijí sta a více let – dospívají k závěru, že i když technologický pokrok prodlužuje život, jeho maximální délka je daná fyziologickou hranicí okolo 120 let. Takový závěr je obtížné exaktně ověřit. Navíc je zřejmé, že ani není v našem zájmu dosahovat extrémního věku za cenu chronické nemohoucnosti a přežívání v temných komnatách demence.

Přirozenou délku života stanovuje vztah reprodukčních a evolučních mechanismů – u druhů, jenž se přestává pohledně rozmnožovat, řeckněme po 40. roce věku, neexistuje evoluční tlak na zdokonalování mechanismů bránících degenerativním změnám v pozdějším věku. Evolučně, jež je ve svém plánu slepá, měřila každému druhu jinak, a to v závislosti na prostředí a životních strategiích. Zatímco myši se nedožijí ani tří let, jim přibližně u podobné veliké druh hlodavců rypos lysý žije průměrně desetkrát déle.

Elixír mládí

Nikde na světě není boj se stárnutím lítější než ve slunné Kalifornii. Touha po nesmrtelnosti se stala průmyslovým odvětvím a v kraji hroznů a hněvu vyrostly tisíce klinik plastické chirurgie, center pilates či jiných rejuvenačních (omlazovacích) fabrik. Kalifornie však není pouze místem hysterické věčného mládí, sídlí zde i nejlepší univerzity a vědecké instituce světa. Zejména na Stanfordské univerzitě se těmto omlazování věnují špičkové vědecké týmy.

Nedávno jeden z nich pod vedením Anny Brunetové zjistil, že absence jisté

ho genu významně prodlužuje život malého červíka hádátka obecného. Původ této dlouhověkosti se skrýval v narůstu určitého typu tuků, jež se ve velkém množství nalézají i v potravinách, jako je avokádo, ořechy a semena, rostlinné oleje, olivy či tmavá čokoláda. Vědci s překvapením zjistili, že i normální červíci s dietou obohacenou o tyto tuky žili mnohem déle.

Dalším zajímavým modelovým organismem používaným jiným stanfordským týmem je ryбка halančík tyrkosový. Ta žije v afrických periodicky vysychajících tůňkách; aby v takových náročných podmínkách přežila, byla evolucí dotlačena k velmi krátkému životnímu cyklu. Žije pouze čtyři až šest měsíců; těsně před vyschnutím rodné louže nakladá vejčka, která jsou obalena ochrannou blánou zabraňující vyschnutí. S příchodem deště se tůně opět naplní, halančíci se vylhnou a cyklus se opakuje.

nu TIMP2, jež je zodpovědná za její omlazující efekt. Starým myším, jimž byla tato bílkovina injikována, se zlepšila paměť i schopnost se učít. Naopak u myši, jimž byla tato bílkovina z krve odstraněna, výrazně poklesla kvalita těchto mozkových činností. Právě takové pionýrské experimenty slibující spojit kvalitu a kvantitu života slibují i velmi slušný byznys.

Jednou z nich je společnost Ambrosia jednatřicetiletého Jesseho Karmazina, která nabízí zájemcům, že za osm tisíc dolarů zařadí do klinického výzkumu, v jehož rámci do nich napichají rejuvenanční sérum z dvacetiletých dárců. Problémem operace je, že není jasné, jak omlazování pozorovat, a projekt spíše působí jako podomní prodej lektvarů na odstranění plešky. Další a výrazně serióznější projekt je firmy Alkaios, který studuje vliv rejuvenančního séra na lidi postižené Alzheimerovou chorobou – tento

s arzenálem všemožných modelových zvířat snaží rozlušknout záhadu stárnutí. Je-li takový recept, jehož nepřehlédnutelnou složkou je izolace od vědecké komunity tohoto světa, správný, ukáže čas, a ten se pro všechny krátí.

Larry Ellison (firma Oracle) a Peter Thiel (internetový platební systém PayPal) se soustřeďují spíše na podporu a motivace akademiků, kteří hledají cestu k dlouhému životu, i když se zdá, že Thiel zajímá i zmíněná omlazující krev. Jeff Bezos, zakladatel Amazonu, vložil peníze do společnosti Unity Biotechnology, která se zaměřuje na omladnutí pomocí odstranění senescentních buněk z těla. Několik dalších společností se soustřeďuje na u vztah hladovění a dlouhověkosti.

U nižších organismů, jako jsou kvasinky, se prokázalo, že hladová dieta jim výrazně prodloužila život. Dlouho se zdálo, že velký potenciál skýtá resveratrol, jež

docílil změnou životosty – omezení kouření, alkoholismu, nezdravých stravovacích návyků. Studie ve významném medicínském časopise Lancet vidí nárust délky života v budoucnu optimisticky. Jihokorejské ženy by dokonce měly v roce 2030 překonat hranici 90 let. Stejná studie ale naznačila, že muži v České republice si moc nepomůžou – což nejspíš odkazuje na náš bohémský způsob života.

Narůstá počet seniorů, a tím i těch, kdo trpí dosud špatně léčitelnými chorobami pozdního věku, což se stává lidským i společensko-ekonomickým problémem. Pro budoucnost by tedy mělo být zásadně důležité maximálně omezit počet závažných chorob stáří a prodloužit co nejvíce trvání „zdravého“ stáří. Takový progres by pravděpodobně otevřel naplnu otázku eutanazie jako zásadní výhry lidského rozumu nad náhodností osudu.

Je třeba si uvědomit, že stárnutí jsme začali soustavně zkoumat teprve před několika desítkami let a že výzkum i v tomto odvětví moderní biologie postupuje nesmírně rychle. Je realistické očekávat, že během několika příštích desetiletí budeme výrazně zpomalovat stárnutí a prodloužovat život v relativním zdraví, řeckněme na úrovni dnešních průměrných šedesátníků.

Výrazně prodloužení průměrného aktivního věku bude mít ovšem značné společenské důsledky, o nichž lze zatím jen spekulovat. Již dnes ale můžeme celkem kvalifikovaně odhadnout, jaké společenské důsledky lze očekávat od posunu maxima populační křivky k vyššímu věku. Nepochybně vzroste vliv seniorů na politiku.

V moderních demokratických společnostech k volbám chodí především lidé v postproduktivním věku, jejichž prefer



Volba starších. Prezidenta USA, 71letého Donalda Trumpa, jehož žena Melanie je o 24 let mladší, volili především Američané nad padesát. FOTO TKT



Pokusné zvířátko. Firma Calico Labs s rozpočtem 1,5 miliardy dolarů, již založil Google, zkoumá stárnutí na ryposi lysém. FOTO SHUTTERSTOCK

Výzkum této rybky vedl k objevu několika genů zodpovědných za zkrácení jejího života. Pozoruhodné je, že tyto geny jsou soustředěné na pohlavních chromozomech, což naznačuje úzkou vazbu mezi délkou života a rozmnožovacími strategiemi. V roce 2005 tým Thomase Ronda spojil krevní oběh mladé a staré myši, což vedlo u staré k omlazení opotřebovaných jater a svalů. Navazující články popisovaly rejuvenanční vliv mladé krve i na mozkovou činnost a obnovu kostí.

Tyto experimenty vybízely k frontálnímu útoku na odhalení svatého grálu tohoto vědeckého odvětví – jakéhosi elixíru mládí. Zatím nejlépe se k tomuto cíli přiblížil tým Tonyho Wyse-Coreye. Tito badatelé se soustředili především na omlazení hipokampu, části mozku zodpovědné za krátkodobé uchování informací a prostorovou orientaci. Právě degenerace hipokampu je zodpovědná za většinu problémů lidí s Alzheimerovou chorobou.

V elegantním experimentu se jim podařilo izolovat z pupečnickové krve bílkovi

klinický výzkum ale bude zdarma s patřičnými negativními kontrolami.

Tomáš Alva Amazon

Kromě hochštaplerů a akademiků je Amerika také zemí bohatých vizionářů. Tito Edisoni prosvětlují ideje a tvoří z nich technologické revoluce. Ukrajují z našeho každodenního pachtního po internetu drobnky a skládají je do monumentálních světů pro sebe. Meziplanetární lety, kolonizace vzdálených světů, digitalizace všeho dění, umělá inteligence nebo boj se smrtí. Té se věnuje hned několik z nich.

Například Larry Page, zakladatel Google, který kousek za San Franciskem vytvořil tajemnou společnost Calico Labs. Z toho mála, co se ví, je jasné, že Calico Labs se „skromným“ rozpočtem 1,5 miliardy dolarů se soustřeďuje mimo jiné na zmíněného ryposa. Ošklivé zvířátko, jež se pod zemí dožije desítek tolik co jeho myší přibuzní (vynecháme-li Jerryho). Page nalákal do Calika nejlepší z nejlepších a v jeho útrobách se sto vědců

obsahuje například červené víno a navozuje stav podobný hladovění. Ani Francouzi ale věčně nežijí a resveratrol posléze zapadl do škvíry laboratorních stolů.

Korunou nad tím vším je touha vymánit se z našich umírajících těl, a to transcendentně lidské mysli do přístrojů. Toto šílenství už překonalo hranice Hollywoodu a například Google se touto myšlenkou přinejmenším zabývá. Je pravda, že už nežijeme v době, kdy Windows dlouho startovaly a rychle padaly, ale představa přenesení našeho já do virtuálního prostoru je zatím spíše tématem tabletkové subkultury (tabletky plná psychedelických radostí).

Demografické plody vědy

Prodloužení průměrné délky života během uplynulých staletí je dáno především drastickým poklesem kojenecké a dětské úmrtnosti, zlepšením hygienických podmínek, vakcinací proti nakažlivým chorobám a účinnými antibiotiky. Dalšího významného zlepšení by se dalo

Nikde není boj se stárnutím lítější než v Kalifornii. Touha po nesmrtelnosti se stala průmyslovým odvětvím a v kraji hroznů a hněvu vyrostly tisíce klinik plastické chirurgie či fabrik na omlazování.



reance získávají politické strany hájící jejich zájmy. Zároveň budou jejich hlasy cílem marketingu parazitických politických sil toužících po moci z finančních a nezákonných pohutek. Tento proces se již dnes výrazně podílí na tom, jak náš svět vypadá. Je složitě a jistě nedostatečně minimalizovat analýzy výsledků voleb věkovým rozložením elektorátu, ale zároveň je to nepřehlédnutelný fakt.

Inverzní forma anarchismu

Prezident USA Donald Trump byl zvolen především lidmi staršími 50 let. Volilo ho dokonce o 20 procent více bělochů starších 65 let než Hillary Clintonová. V některých rozhodujících státech (třeba na Floridě) byl tento rozdíl ještě extrémnější. Z evropského soudku: 58 procent Britů starších 55 let hlasovalo pro opuštění Evropské unie, u nás 66 procent občanů starších 60 let pro Miloše Zemana.

Tato čísla jsou v kontrastu s výsledky u věkové skupiny do 44 let. Většina produktivní generace hlasy těmto extrémním či zdiskreditovaným politickým subjektům nedala a volila spíše status quo. V důsledku demografického vývoje tedy vyhrává volba starších neproduktivních částí společnosti, jejichž motivem je nezdravá sentiment. Tato inverzní forma anarchismu – sentimentalismus – zakládá politický názor na modelu z minulosti, který málo odpovídá současnosti.

Západní společnost stárne – podle určitých modelů se pravděpodobně v USA do roku 2050 počet lidí starších 65 let ztrojnásobí, zatímco počet 40letých zůstane stabilní. Vzhledem k tomu lze očekávat, že se do politiky bude dostávat stále více extrémistů. V takovém případě by mělo smysl buď omezit volební právo starších občanů, či uvolnit volební právo od 15 let. Jak varoval americký politolog Francis Fukuyama před naší obvládnou dlouhým životem: aby svět za chvíli nepřipomínal obrovský domov důchodců...

Autoři působí v Ústavu molekulární genetiky Akademie věd České republiky