
Att hitta ungdomens källa eller undvika åldrandets bittra kalk?

JOHN E. ERIKSSON

Är det nödvändigt att åldras? Vi vet intuitivt att det är det eftersom det absoluta flertalet av organismerna i vår omgivning åldras och dör. De flesta djur åldras och dör på samma sätt som vi, via ett gradvist förfall av livsfunktionerna, tills den flämtande livslågan slocknar. På cellnivå är åldrandet och döden dock ingen självklarhet. Organismer som kan betraktas som urformer för allt jordiskt liv, t.ex. bakterier, jäst, amöbor, alger och mögelsvampar, lever ett evigt liv ifall näringstillgången är obegränsad och livsförhållandena optimala. Ju högre upp vi går i evolutionen, dess mer självklart blir det dock att organismer har en begränsad livslängd. Oberoende av hur optimala livsförhållandena är så har alla mer s.k. högre stående djur en strikt given livsram som varierar från individ till individ men som inte överskrider en viss maximilängd.

Om urcellen hade förmågan att leva ett evigt liv, varför förefaller då mera komplicerade organismer besitta ett program för att åldras? I motsats till vad man kunde tro när man granskar olika djurarter med sina strikt angivna existentiella tidsramar så är åldrandet inte genetiskt inprogrammerat. Däremot är köns-mognaden inprogrammerad och evolutionens obönhörliga selektionstryck har valt ut oss för att vi skall klara oss till denna evolutionärt absolut kritiska mållinje under betingelser som var helt annorlunda än de vi har nu. De utvalda (vilkas gener och egenskaper vi nu bär och besitter) har kunnat motstå extrema påfrestningar, svält, törst, infektioner och parasiter. Vi har m.a.o. inte blivit utvalda för att leva länge utan för att fortplanta oss under mer eller mindre karga betingelser. Urvalsmekanismerna som gällde har däremot inte valt ut individer som vore bäst lämpade för ett långt liv med en frisk ålderdom.

Ur urvalssynpunkt har det varit uppenbart oväsentligt hur vi mår och om vi är friska eller sjuka efter att vi uppnått det ur biologisk synpunkt kritiska målet och lyckats fortplanta oss. Varje art har en inbyggd överlevnadsstrategi vars enda målsättning är att individen skall överleva tills den hunnit producera avkomma. Hos de flesta djur i naturligt tillstånd, inklusive människan intill moderna tider, inträffar döden långt innan några tecken på ålderdom kan skönjas. Döden förorsakas av allt mellan köld, svält, sjukdomar, parasiter och predation men inte av ålderdom. Alla

kroppens resurser är inriktade på överlevnad tills köns-mognaden och en väl tilltagen period efter detta så att avkommans säkerhet kan tryggas. Denna evolutionära överlevnads-målsättning uppnås långt innan ålderdomen, hos en mus inom några månader, hos en människa inom 30-40 år. Vad som händer efter det är fullständig ointressant med tanke på artens fortsatta existens, vilket är orsaken till att det inte finns någon selektionsmekanism för urval av gener för ett långt och friskt liv. Istället inleds, efter att överlevnadsstrategin förverkligats, ett gradvist förfall som går snabbare ju äldre vi blir.

Från knapphet till överflöd

Förr gällde principen feast and famine, d.v.s. under flottare perioder tillägnade man sig be-

FÖRFATTAREN

John E. Eriksson är professor i cellbiologi vid Institutionen för biovetenskaper vid Åbo Akademi. Han specialitet gäller överlevnadssignalering i celler. Han är vice ordförande i Åbo Akademi's toppforskningsenhet i molekylärt åldrande och Finlands representant och en av ordförandena i den europeiska samarbetsorganisationen Euro – Bioimaging.

tydande näringsreserver i form av omfattande fettlager. Emellertid förbrukades dessa lager sedan effektivt när den i regel ofrånkomliga svälten och nödperioden infann sig. I den moderna världen kommer de mekanismer som tidigare sett till att ta tillvara effektivt varje smula näring under perioder av välstånd skningslöst att förkovra fettreserverna ända tills vi själv inser att begränsa vårt näringsintag. Någon mekanism för en inbyggd kroppslig mättnadsgräns (som skulle ange att finns tillräckliga fettreserver och matintaget kan minskas) har inte under evolutionens gång varit väsentlig trots att man önskar att en sådan mekanism i moderna tider kunde aktiveras.

Således kommer de fysiologiska egenskaper som är fördelaktiga för artens överlevnad under svåra betingelser att utgöra grunden för individens förfall då överflöd råder. Människor klarar sig genom perioder av extrem svält utan bestående skador, men de är inte konstruerade för att dag efter dag stoppa i sig ett överflöd av fetter och kolhydrater. Vi är konstruerade för att göra mirakel med våra muskler och kroppar men inte för att en hel dag sitta stilla bakom en datorskärm för att sedan hoppa in i bilen, åka hem och slänga oss på soffan efter middagen för att titta på TV med en chipspåse som sällskap ända tills läggdags.

Metabolisk signalering som en nyckelfaktor i åldrandets processer

Rådande konsensus i den gerontologiska forskningen är att vi helt enkelt dör av de processer som håller oss vid liv. Förbränningen av socker med hjälp av syre utgör drivkraften för alla våra celler men är på samma gång ett gift som gör att vi "rostar" som vilken maskin som helst. De allra flesta flercelliga organismer förefaller ha en relativt väl fixerad livslängd som bestäms uttryckligen av hur snabbt dessa nedbrytande mekanismer framskrider. Detta innebär att våra grundläggande livsprocesser är i längden ofördelaktiga och ger bl.a. upphov till mutationer och epigenetiska förändringar (metylering, histonmodifikationer, kromatinrubbningar) i arvmaterialet, hämmad stamcellstillväxt, hämmade mitokondriefunktioner, inhiberad intercellulär kommunikation samt tynande cellandning. Dessa förändringar har mångfaldiga konsekvenser för organismens fysiologiska integritet, t.ex. i form av försämrade organfunktioner, ineffektiv vävnadsregenerering, försvagad muskelstyrka och reducerat antal hjärnceller. Denna metaboliska räcka kommer även att

ha effekter på pro-inflammatoriska processer och proteinmetabolism. Det är väl bekant att vid stigande ålder finns en allt högre tendens till olika slags inflammatoriska sjukdomar, vars härstamning ofta kan kopplas till cellers metaboliska signalräckor. Vidare har celler ett väl utvecklat system för proteinhomeostas (=proteostas) som motverkar bildningen av proteinaggregat vid olika slag av cellstress. Även dessa processer påverkas negativt av de metaboliska räcker som ovan beskrivs.

Knapphetens föryngrande effekt

Med ovan beskrivna bakgrund är det kanske inte överraskande att bland alla cellulära signalmekanismer som studerats för potentiellt ungdomsbefrämjande effekter är det mekanismerna som har med näringsintaget att göra som gett de mest markanta effekterna på livslängd. I de flesta organismer tycks det finnas ett gemensamt genetiskt program som aktiveras av signaler som utlöses då man äter knappt. Detta program har bokstavligen livsförlängande effekt från allt från jäst till däggdjur. Det behövs inte regelrätt svält för att programmet skall aktiveras men det behövs ett begränsat näringsintag. Man antar att idén med programmet är att alla organismer gynnas av ett genetiskt program som aktiveras vid perioder av svält då organismen inte ännu hunnit fortplanta sig och som ser till att organismen hålls vid liv ända tills bättre tider. När sedan mat finns är det huvudsaken att man ser till att skaffa sig en avkomma och detta med förlängd överlevnad blir mindre väsentligt och överlevnadsprogrammet kan stängas för att ge rum åt program som syftar till snabb reproduktion och återväxt. Eftersom överlevnad i perioder av svält varit en gemensam faktor för alla de flesta organismer så har detta program bibehållits praktiskt taget oförändrat genom hela djurriket. Detta är orsaken till att man så framgångsrikt kunnat kartlägga signalräckan (den s.k. mTor-räckan kopplad till insulinreceptorfunktioner och sirtuiner) i enkla organismer som t.ex. spolmaskar.

Celltillväxtens timglas

En uppenbar problematik en flercellig organism måste ta itu med är att reglera sina cellers förmåga att dela på sig. Ifall cellerna inte noggrant hålls i styr får man problem med cancersvulster, ett immunförsvar som löper amok, alltför mycket röda blodkroppar etc. Dylika problem har avgörande betydelse

för individens överlevnad så mekanismer att motverka dem måste ha uppstått i ett mycket tidigt skede av evolutionen. På detta vis uppstod ett intrikat övervakningssystem som hindrar våra celler att dela på sig i all oändlighet. En nyckelfaktor i detta övervakningssystem kan till en del förklara varför vi åldras.

Den inbyggda begränsning till celldelningar som finns inbyggd i däggdjursceller är det telomerbaserade urverk som mäter cellens ålder i antalet redan utförda celldelningar. Längre tänkte man att åldrandet hade något med organismen som helhet att göra och att djurceller hade en inbyggd förmåga dela sig i all oändlighet i likhet med bakterieceller. Emellertid visade den unge biologen Leonard Hayflick redan på 1960-talet att djurceller har en begränsad livslängd och delar sig bara ett visst antal gånger efter att de tagits ut från moderdjuret. Antalet celldelningar motsvarade åldern på det djur varifrån cellerna härstammar. Ju äldre djur, desto färre celldelningar kunde cellerna utföra i provröret. Cellernas urverk kommer med andra ord "ihåg" hur länge de har kvar även om de berövas sin naturliga omgivning och stoppas i ett provrör. Denna mekanism kallas för Hayflicks begränsning och baserar sig på små stumpar av DNA som kallas för telomerer och som finns i ändan av våra kromosomer. Dessa stumpar förkortas vid varje celldelning så att de efter ett visst antal celldelningar har förbrukats, varpå cellens kapacitet att dela på sig har uttömts. Detta är en effektiv säkring mot celler som kunde löpa amok, eftersom klockan tickar lika för alla celler. Emellertid behöver vissa celler dela på sig kontinuerligt, vilket är fallet med t.ex. könscellerna. Ifall könscellerna skulle ha ett telomerbaserat urverk så skulle våra söners könsceller ha mycket mindre delningskapacitet än fädernas könsceller, vilket ju inte alls är önskvärt. I dessa celler finns ett enzym, telomeras, som korregerar de förkortade stumparna till sin ursprungliga längd. Detta enzym utgör en akilleshäla i våra celler eftersom även cancercellerna utnyttjar denna mekanism för att komma över Hayflicks begränsning. Å andra sidan kan störningar i telomerasfunktioner även leda till hämmad stamcellstillväxt, vilket i sin tur har negativa konsekvenser för upprätthållandet av olika vävnader.

Ungdomens källa

Vi lever i medeltal otroligt mycket längre än för femtio för att inte tala om för hundra

år sedan. Kunde vi ytterligare förlänga vår livstid? Vid medelåldern börjar många av oss känna att det blir bråttom ifall man skall ha allt klappat och klart innan den svartklädde mannen pekar på timglaset. Trots detta förefaller å andra sidan en livslängd på låt säga 200 år ganska absurd, för att inte tala om de sociala, etiska, miljömässiga och globala konsekvenser en sådan livstidsförlängning skulle ha. Vi behöver alltså inte nödvändigtvis leva mycket längre men slutet kunde vara muntrare. Det viktigaste i gerontologin är inte att markant förlänga livstiden utan att framförallt stävja den kroppsliga skörhet som inträder under det som Shakespeare kallar för den sjunde åldern "som slutar detta rika skådespel, är barndom på nytt, fullkomlig glömska och utan tänder, syn och smak och allt" (från *Som ni behagar*, övers. Carl August Hagberg). En kompression av denna period till ett minimum är inte gynnsamt enbart för individens livskvalitet utan har ofattbar ekonomisk betydelse eftersom de flesta människor under sina sista och mest kläna livssekvenser förbrukar mera hälsovårdsresurser än under hela resten av sitt liv. Det är uppenbart att forskningsinsatser i att klarlägga åldrandets biologi är välinvesterade pengar med mångfaldig avkastning både ekonomiskt och socialt.

Det känns på sätt vis trivialt att sex och näringsintag har så betydande roll i vår överlevnadsprogrammering men å andra sidan är det trösterikt att man åtminstone med vissa personliga val kan ha en gynnsam effekt på sin livslängd även om det ofta kan krävas en hel del viljestyrka för att hålla sig till knapphetens ungdomliga källa. De gamla sanningarna om sunt leverne gällande moderat och hälsosamt näringsintag gäller alltså fortfarande och ingen mirakelmedicin finns i sikte. I detta avseende ger de negativa förändringarna i nutidsmänniskans näringsintag och levnadsvanor, med övervikt som ett globalt problem, upphov till allvarliga hotbilder.

Gällande rent medicinskt inriktade terapier för att stävja specifika aspekter av åldrandets processer är förhoppningarna stora gällande stamcellsterapier som botemedel mot sjukdomar som beror på cell- och vävnadsförlust, allt från osteoporos till demens. Raska framsteg har gjorts för att hejda inflammatoriska sjukdomar och framtidsutsikterna är positiva. Vid horisonten skymtar även terapier som kunde ha gynnsam effekt på proteostas och telomerasfunktioner.

En sociologisk aspekt av denna problematik är att pensionärer ofta saknar meningsfull sysselsättning, vilket gör att många tynar bort i förtid. Flertalet pensionärer skulle säkert gärna delta med lämpligt engagemang i samfund, samhällen och företag. Engagerande åtgärder i kombination med aktiv livsstil och bättre vårdmetoder (speciellt förebyggande) skulle på livets höst tillföra mera liv till dagarna och även mera dagar till livet.

John E. Eriksson
j.eriksson@abo.fi

John E. Eriksson: Inga bindningar.

Litteraturtips

En mycket förtjänstfull och detaljerad översiktsartikel över åldrandets mekanismer: López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell* 153:1194–217.

Summary

To find the fountain of youth or the bitter taste of ageing?

Ageing is a feature of complex animals that results in deterioration of physiological integrity, impaired bodily functions, and ultimately death; it results from progressive accumulation of molecular damage that is determined by genetic mechanisms for maintenance and repair. This age-related physiological decline is a challenge in regards to modern human health, and includes cancer, numerous immunological disorders, metabolic disturbances, diabetes, cardiovascular disorders, and neurodegenerative diseases. Ageing is controlled by biochemical processes conserved in evolution, ones often linked to metabolic pathways related to nutrient intake. Hallmarks are mitochondrial dysfunction, genomic instability, telomere erosion, epigenetic alterations, loss of proteostasis, deregulated nutrient sensing, cellular senescence, stem cell exhaustion, and altered intercellular communication.