

AKTUALITÁSOK A GERIÁTRIÁBAN

Az öregedés patofiziológiája

Koller Ákos

**Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar,
Morfológiai és Élettani Intézet**

2024. május 03.

Fogalmak

Gerontológia: (görögből: Géron = „szürke“, „öregember”, logos = „tudomány“) a normális öregedés biológiai, pszichológiai és szociális aspektusaival foglalkozó tudomány.

Geriátria: az orvostudománynak az az ága, amely az idősek jellegzetes betegségeit, vagy a már fiatal korban kezdődő betegségek korfüggő változásaival foglalkozik.

Biogerontológia: a gerontológiának az öregedés biológiai folyamataival foglalkozó ága. Interdiszciplináris kutatás, ami a biológiai **öregedés okait, hatásait és mechanizmusait** vizsgálja, a humán öregedés jobb megértése érdekében. A fejlett (nyugati) országokban az idős lakosság rendkívüli növekedése miatt a biogerontológia, az egyik leggyorsabban fejlődő kutatási irány.

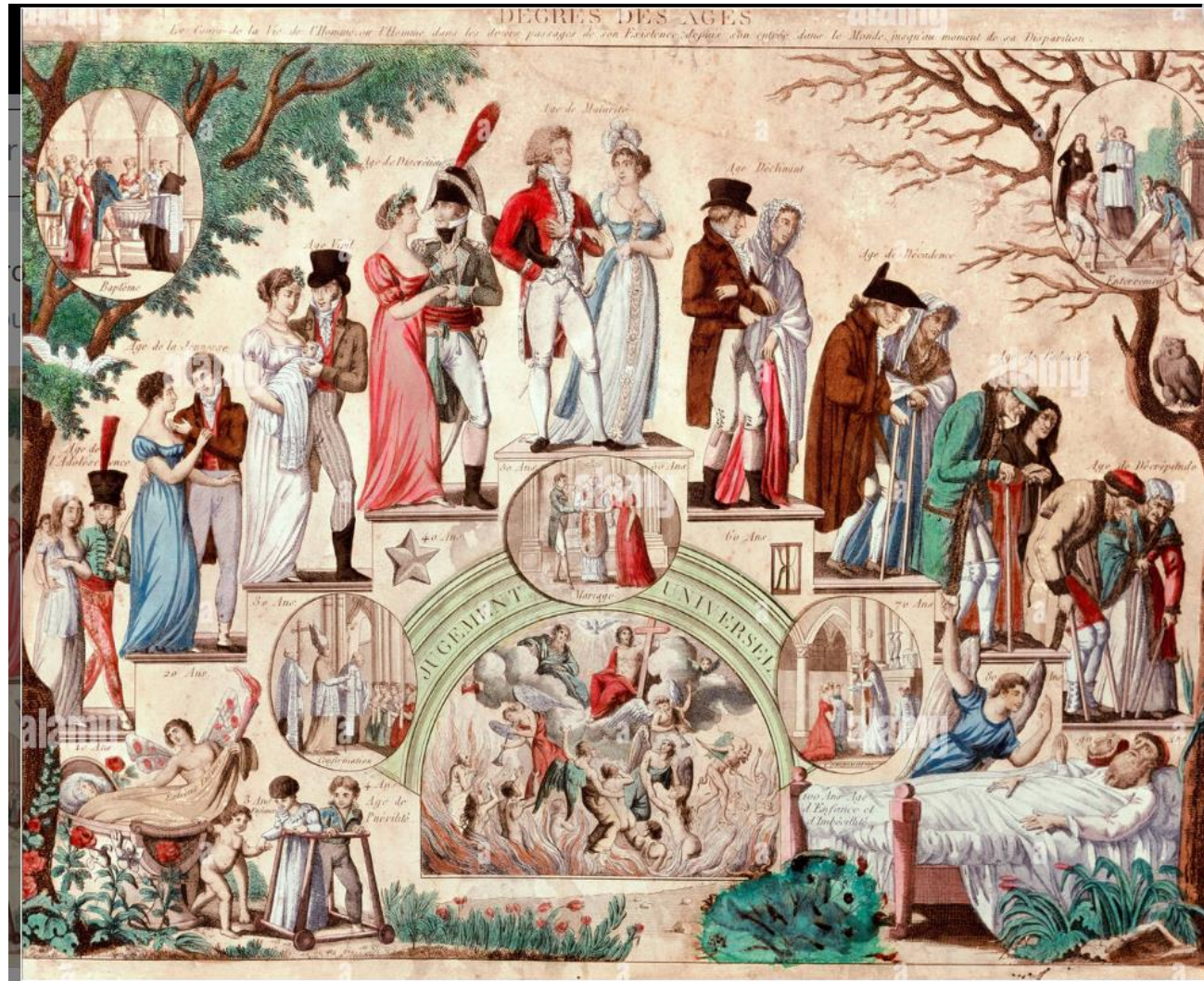
Az öregedés élettana/kórélettana

- Az öregedés egy **természetes** élettani folyamat, összetett mechanizmusok sorozata, amikor visszafordíthatatlan folyamatok károsítják a különböző **molekulákat, sejteket, szerveket** és az egész szervezetet, ami **halállal** végződik.
- Ezt a folyamatot számos mechanizmus, tényező befolyásolja: **lassítja vagy gyorsítja.**

Az öregedés élettana/kórélettana

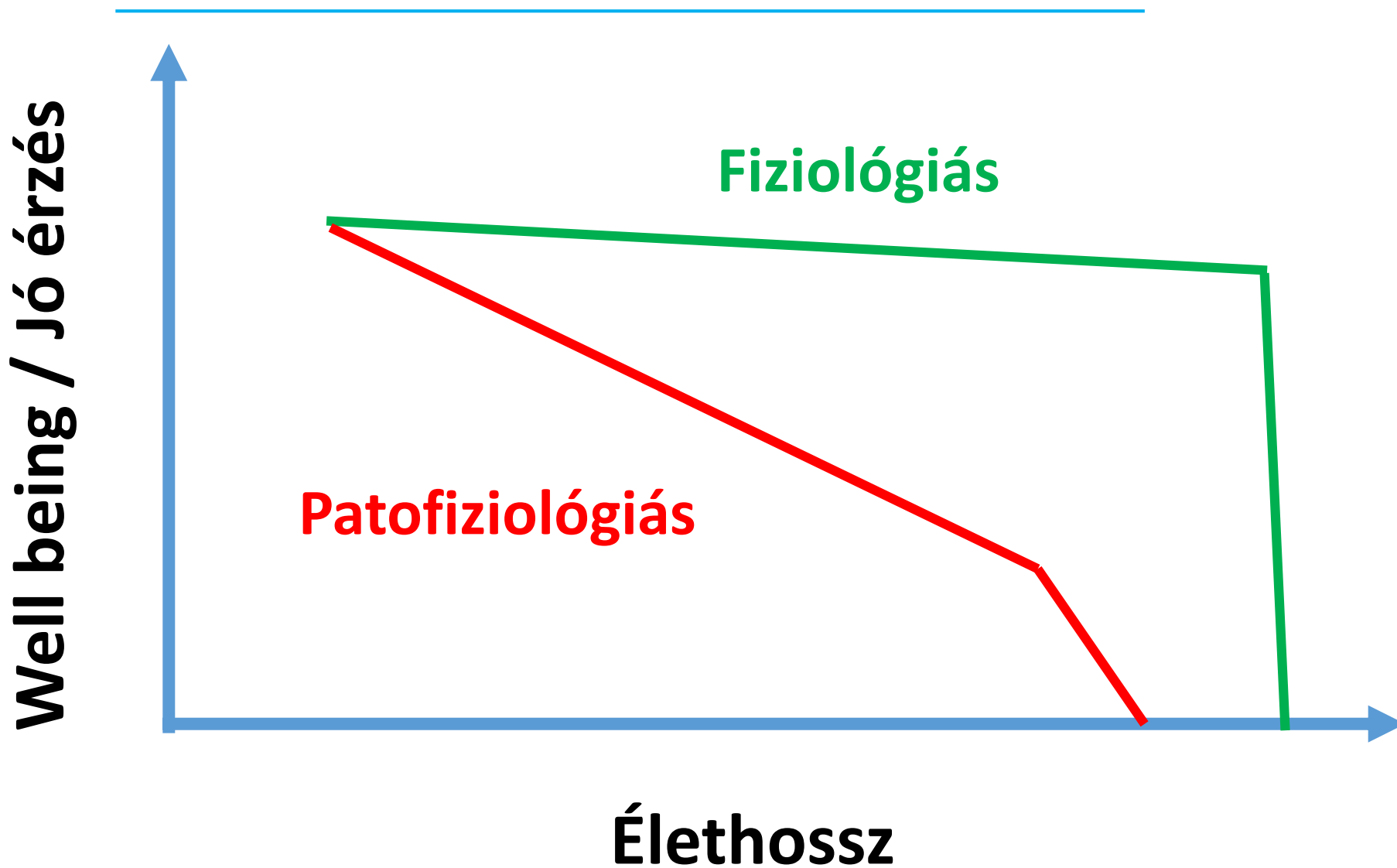
- Az egészséges öregedést meg kell különböztetni **a kóros, felgyorsult öregedéstől** amit a gyakori betegségek okoznak.
- **Cél: egészséges öregedés**

Az életút



People, allegory, course of life from birth to death, engraving by Jean, Paris, circa 1790,

Az öregedés élettana/kórélettana



Az öregedés élettana, kórélettana

- **Egészséges öregedés: 0-120 év**
- Kóros, felgyorsult öregedés: 0- 45, -55, -65, -75, stb. év.
- A kóros öregedést gyakran **öröklött és/vagy szerzett** betegségek okozzák.

Az ifjúság kútja



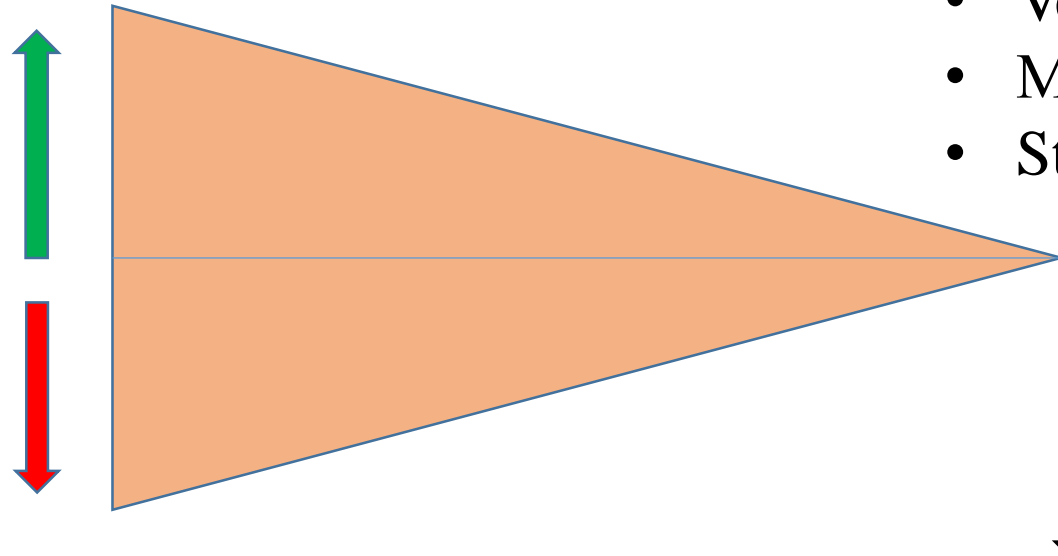
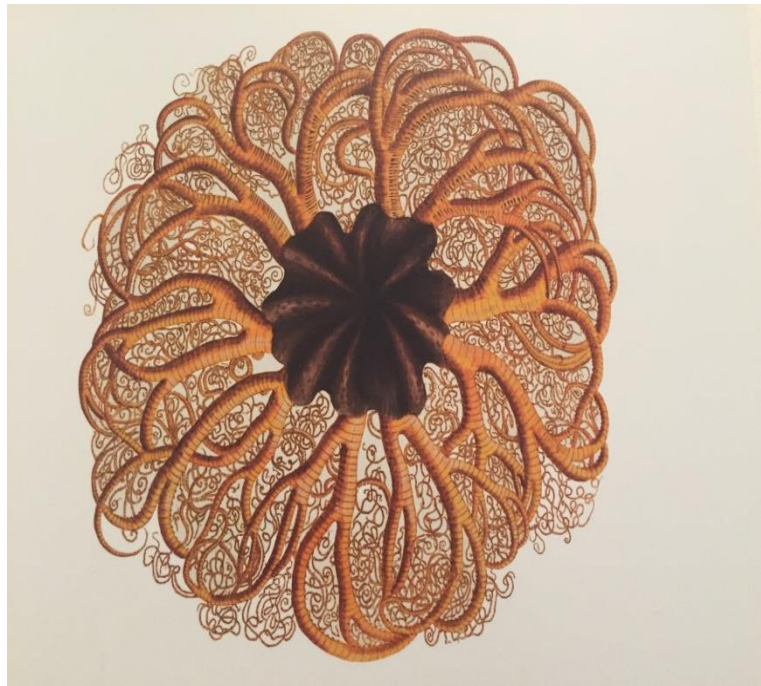
The Fountain of Youth is an oil-on-panel painting in 1546 by Lucas Cranach the Elder.

Az öregedés folyamata

- Az öregedés egy **összetett folyamat**, melyet számos mechanizmus (természetes, ép, kóros) működése hoz létre.
- A folyamat során fokozatosan visszafordíthatatlan változások, **károsítják a molekulákat**, az anabolikus és katabolikus enzimátikus folyamatokat, a **sejtek, szervek és az egész szervezet** működését.
- A homeosztatisz szabályozási tartományok folyamatosan **beszűkülnek**, mely a rendszer szétesésével, sokszor **véletlenszerű** események következtében, halállal végződik.

Az öregedés folyamata

Ha az optimális tartomány csökken a rendszer szétesik!

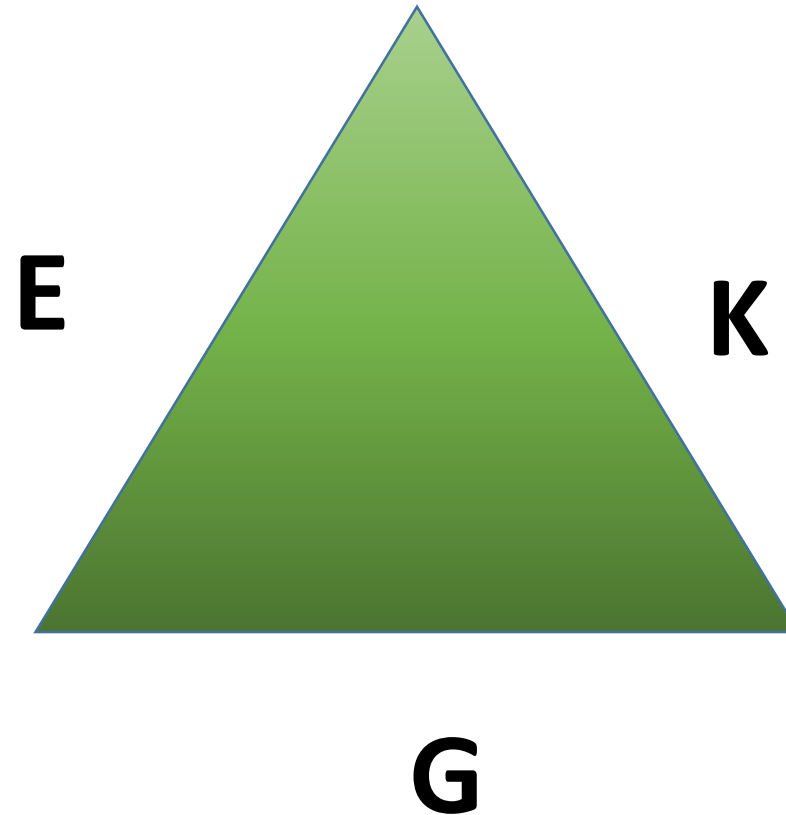


- Vérnyomás
- Vércukor
- Vese
- Mozgás
- Stb.

HALÁL

AZ ÖREGEDÉS MECHANIZMUSAI

- **Genetikai**
- **Epigenetikai**
- **Környezeti**



Ezek interakciója okozza a normális, késleltetett, vagy felgyorsított öregedést.

Genetika, epigenetika, és a környezet kapcsolata határozza meg a zenét (az életet)



Genetika: zongora

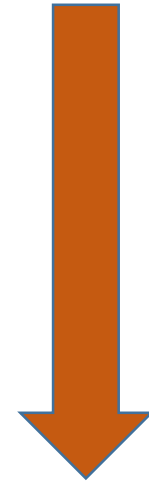
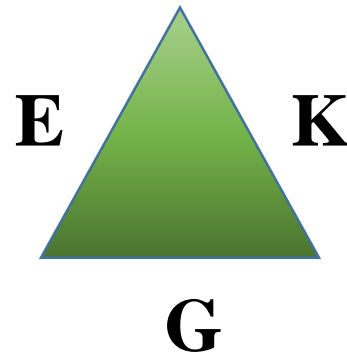
Epigenetika: Liszt Ferenc

**Környezet: hallgatóság,
terem, hőmérséklet,
páratartalom, stb.**

Az öregedési folyamat mechanizmusai

- A „programozott” öregedés (korfüggő változások molekuláris és sejtszinten – ami manifesztálódik a szervekben stb.)

- Genetika
- Epigenetika
- Környezet



Ikrek!

Ezek interakciója okozza a normális, késleltetett, vagy felgyorsított öregedést.

A genetika szerepe az öregedésben

Bizonyítékok a genetikai / programozott öregedésre

**Fajra jellemző
maximum élethossz**



3,500 év



150-200 év



120 év

Betegségekre asszociáló gének:

- **ApoE 4 and Alzheimer betegség (AD)**
- **ApoE 2 és a hosszú élet (longevity)**
- **Többszörös mutációk állatokban növelik az életkort (gerontogenes)**

Gén-mutációk gyorsuló öregedést okoznak: progeria



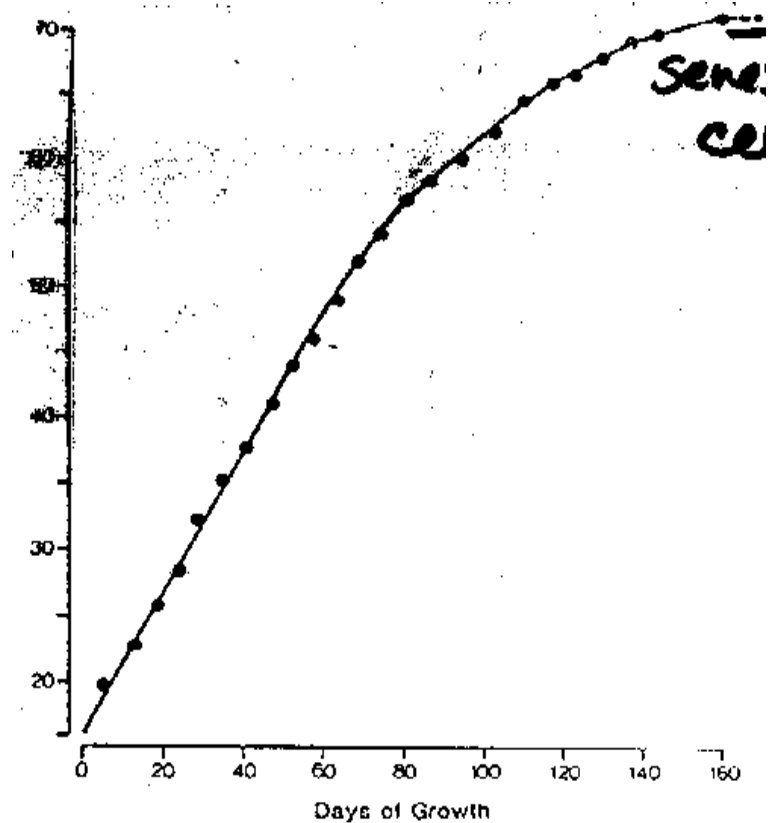
Hutchinson-Gilford progeria



Werner-syndroma

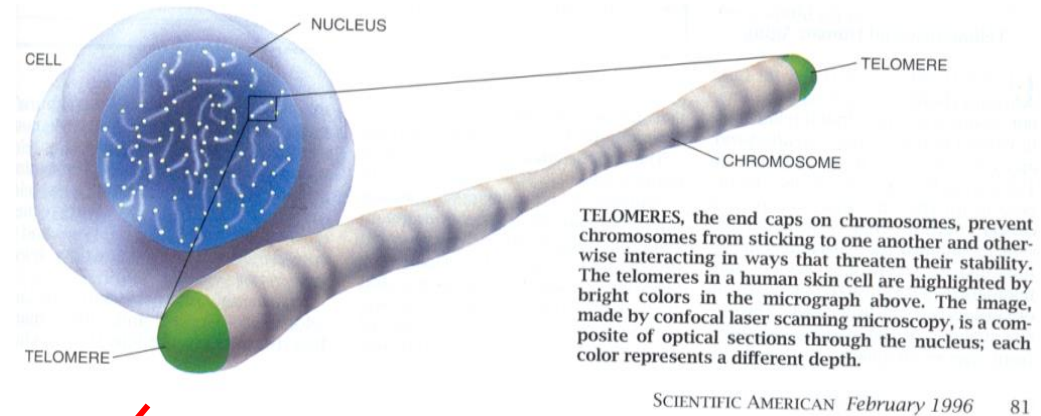
A sejtek a kultúrákban csak egy adott számig tudnak osztódni – „cellular clock” vagy „Hayflick limit”.

Hayflick limit

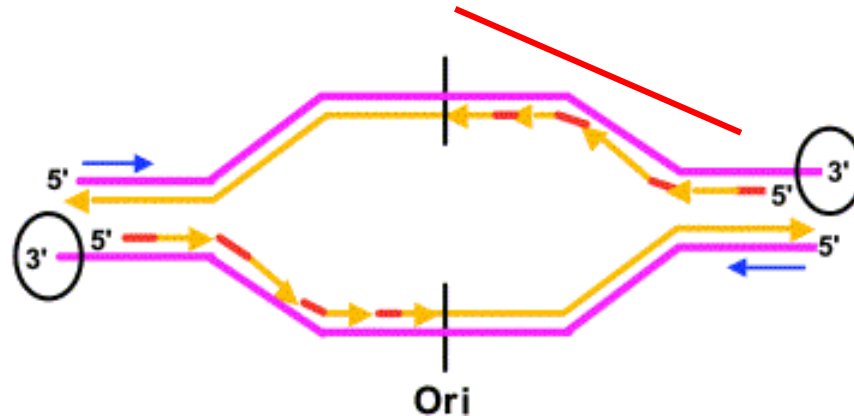


Hayflick limit: cellular clock alapja

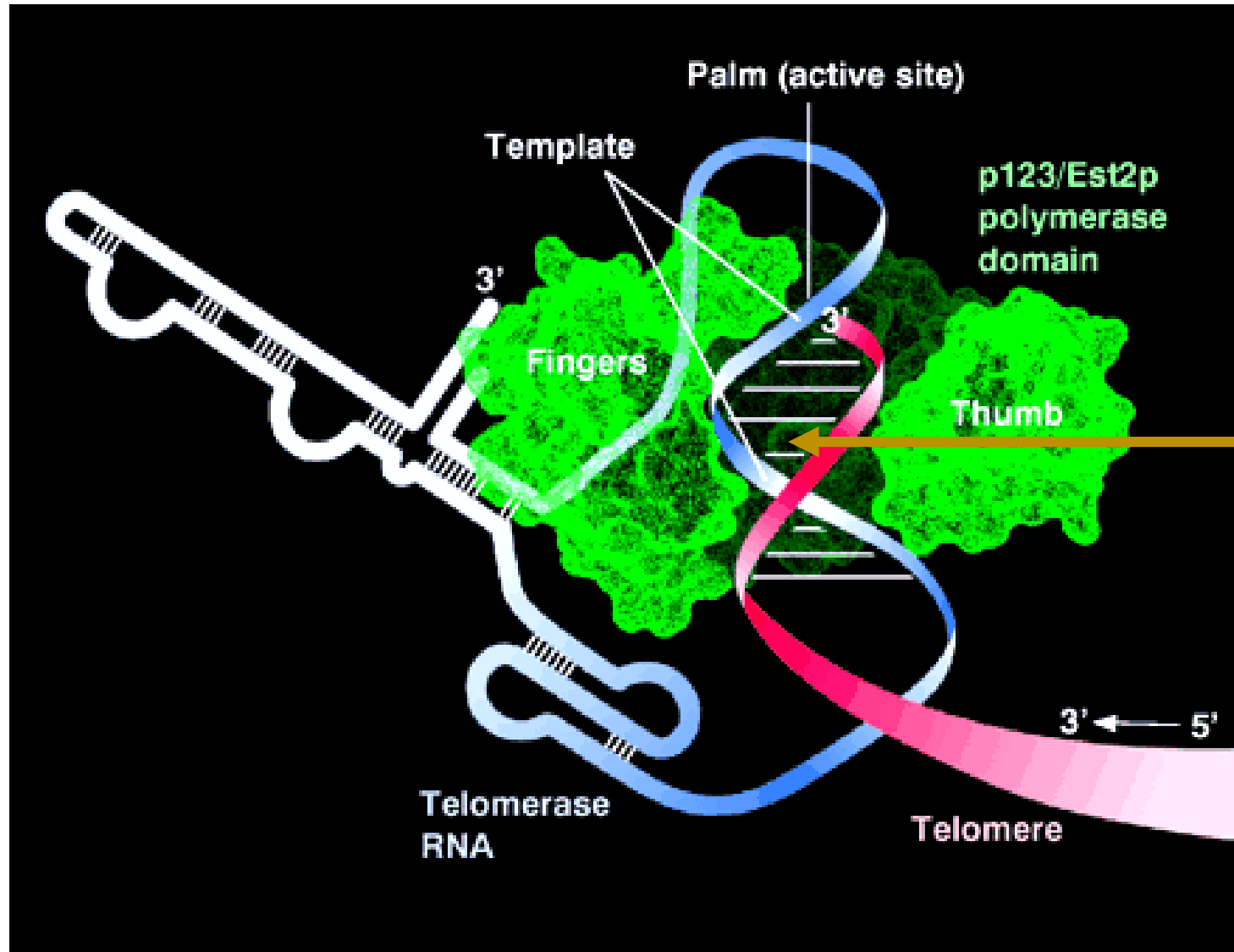
Telomer elmélet



A kromoszómák végrégiói (telomerek) minden sejtosztódáskor elvesznek (a DNS-polimeráz nem tud új DNS-t létrehozni a kromoszómák legvégén)



Elmélet: a telomerase aktivitás csökkenése



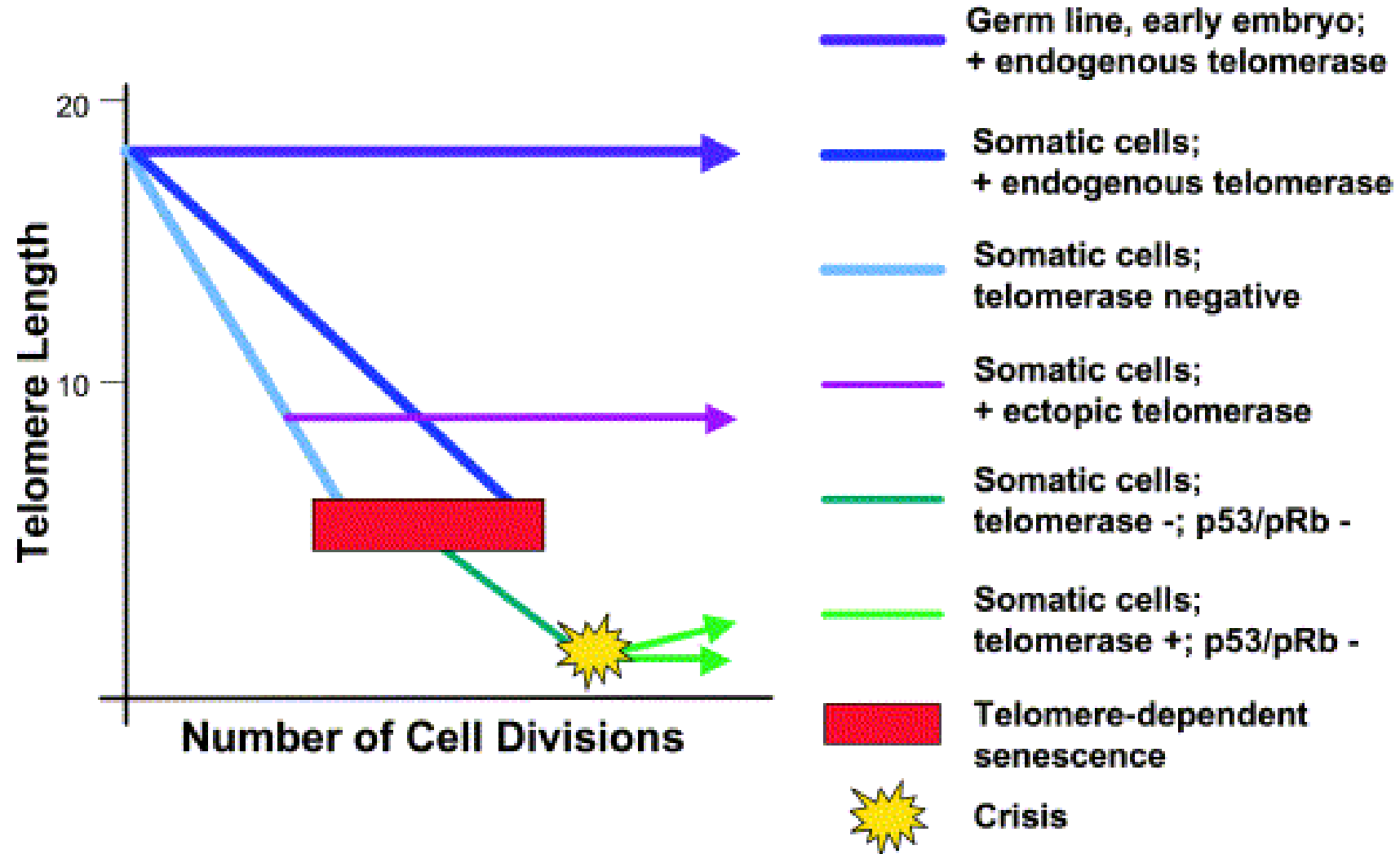
A kromoszómák
végén a telomér
rövidül

DNS

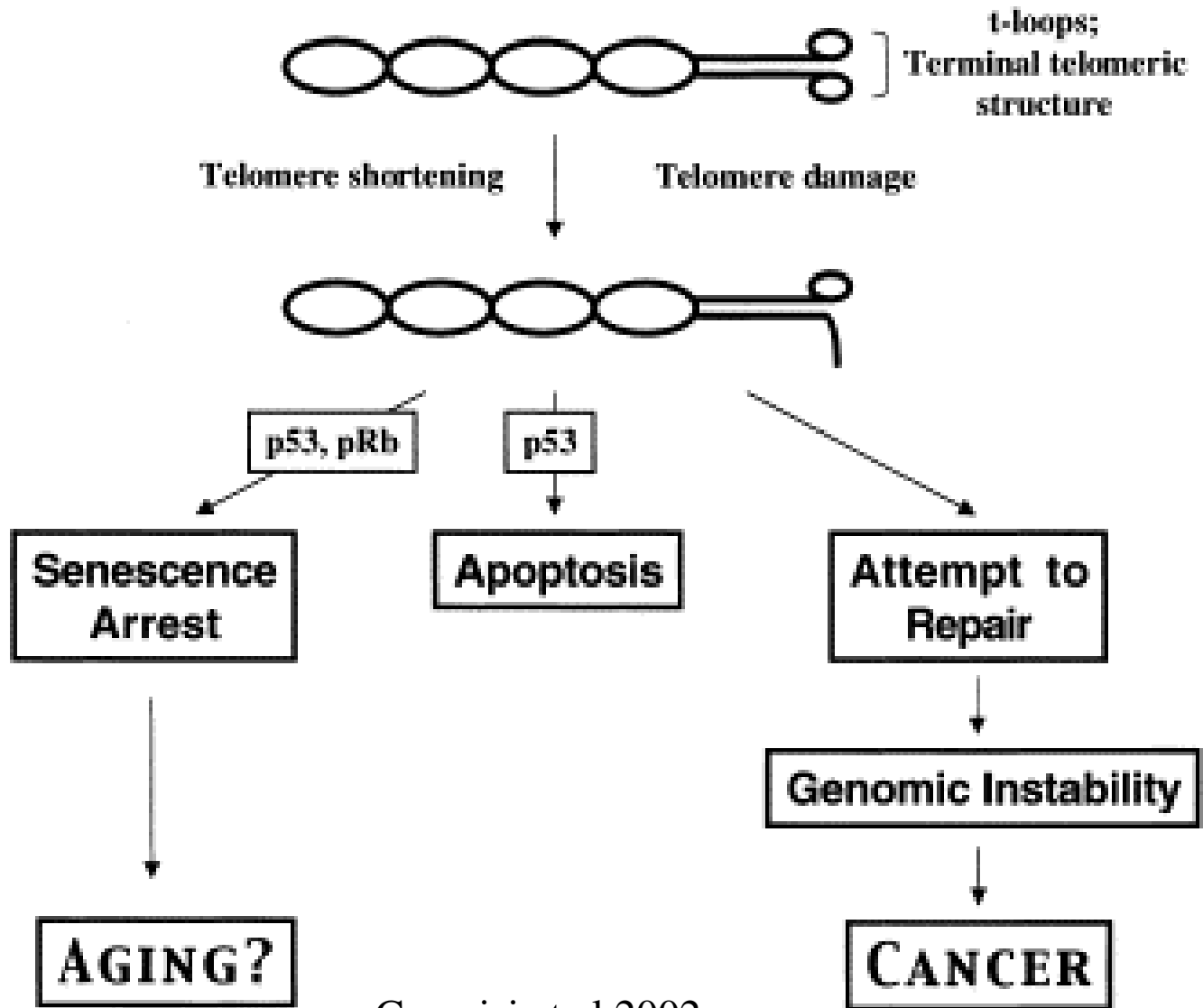
A sejt öregedés: A kromoszómák végén a telomér rövidül

- Az átlagos testi sejtek 50-70-szer osztódhatnak, mielőtt kromoszómaik telomerje elfogyna (Hayflick-korlát), ami után a sejtosztódás megáll.
- Az aktív telomeráz viszont lehetővé teszi ezen korlát megkerülését, ami az őssejtek és a tumorsejtek számára egyaránt esszenciális.
- A telomeráz egyaránt működik az embrionális és felnőtt kori őssejtekben (bőr- és bélbolyhok sejtjei, vérképző sejtek, ivarsejtek) is, viszont a legtöbb testi sejtben inaktív.

Telomere length declines



Loss of telomeres results in loss of cell division (cell senescence) or apoptosis



Campisi et al 2002

- A telomere rövidülésének problémájára és egy esetleges kompenzációs mechanizmus létezésére először Alekszej Olovnyikov orosz biológus mutatott rá 1973-ban.
- Az enzimet 1984-ben találta meg az amerikai Carol W. Greider és Elizabeth Blackburn a Tetrahymena csillós egysejtűben.
- Ők ketten és Jack W. Szostak **2009-ben orvostudományi Nobel-díjat** kaptak a felfedezésért.

Az epigenetika alapjai

Az epigenetikai módosítások (**gének ki és bekapcsolása**) közé tartozik a **DNS metiláció**, a hiszton módosítások és a mikro-RNS-k, amelyek mindegyike befolyásolja a **gének kifejeződését (expression)**.

Az epigenetika azt tanulmányozza, hogy külső hatások (pl. életmód, betegségek, vaccina, stb), hogyan befolyásolja DNS- és RNA-ben lévő gének ki és be kapcsolását, ami **megváltozott fehérjeszintézis** okoz.

Az epigenetika szerepe az öregedésben

- A **DNS metilációs** mintázatok alapján meghatározható a biológiai életkor (epigenetikai-óra). (túl vagy alul metiláció). **Metil csoport CH₃**-
- Ha a kronológiai életkorunk 40, de anyagcsere betegségekkel küzdünk, mint pl. a 2-es típusú cukorbetegség, a biológiai életkorunk nagy valószínűséggel 8-10 évvel több.
- **Pozitív epigenetikai változásokat okozhat:** a rendszeres testmozgás, a jó minőségű alvás, a tápanyagokban gazdag táplálkozás, a stresszoldó technikák, a tanulás (nem csak lassíthatják, de vissza is fordíthatják a biológiai órát és szerveink, szervrendszereink öregedését).
- **Negatív epigenetikai változásokat okozhat:** a mozgáshiány, a krónikus stressz, a cigaretta, az alkohol, a gyógyszerek vagy a tápanyagokban szegény étrend (felgyorsítják a biológiai órát).

A környezeti tényezők hatása

- **Sugárzás (háttér, aktív)**
- **Dohányzás, alkohol, stb, stb.**
- **Mérgező kémiai anyagok**
- **Vegyszerek**
- **Permetező anyagok**
- **Tartósítószer**
- **Fém ionok**
- **Szabadgyökök**
- **Pszichés tényezők (munkahely, házasság, egyedül lét)**
- **Anyagi helyzet**
- **Stressz, annak megélése**
- **Betegségek**
- **Stb.**

Az öregedés kórélettana

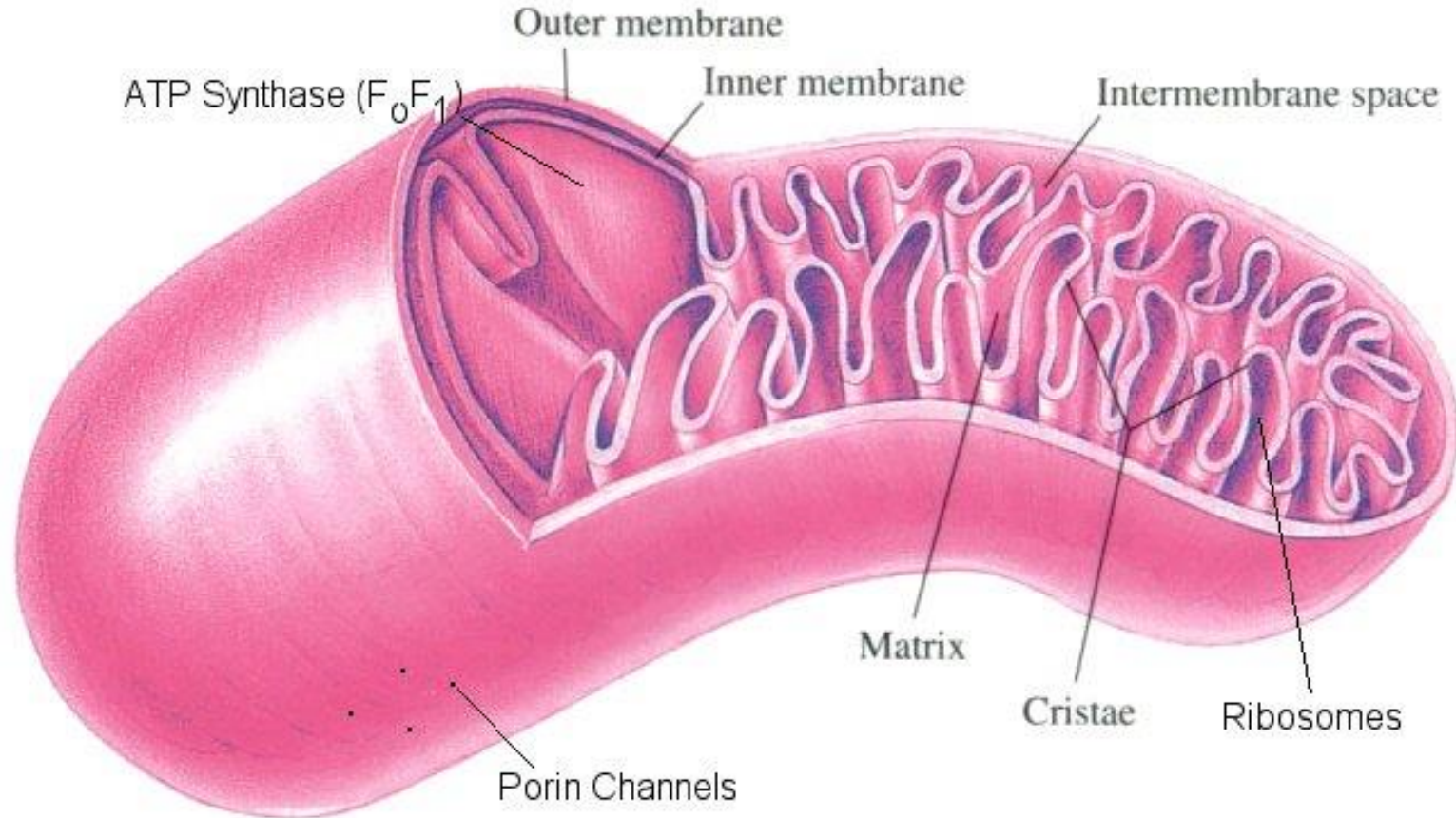
**Az élő szervezetet sorozatosan apró károsodások érik.
A sejtszintű károsodások érintik a sejtek minden alkotóelemét:**

- **az örökítő anyagokat,**
- **a sejtmembránt felépítő alkotórészeket,**
- **az energiatermelésben részt vevő fehérjéket,**
- **stb.**

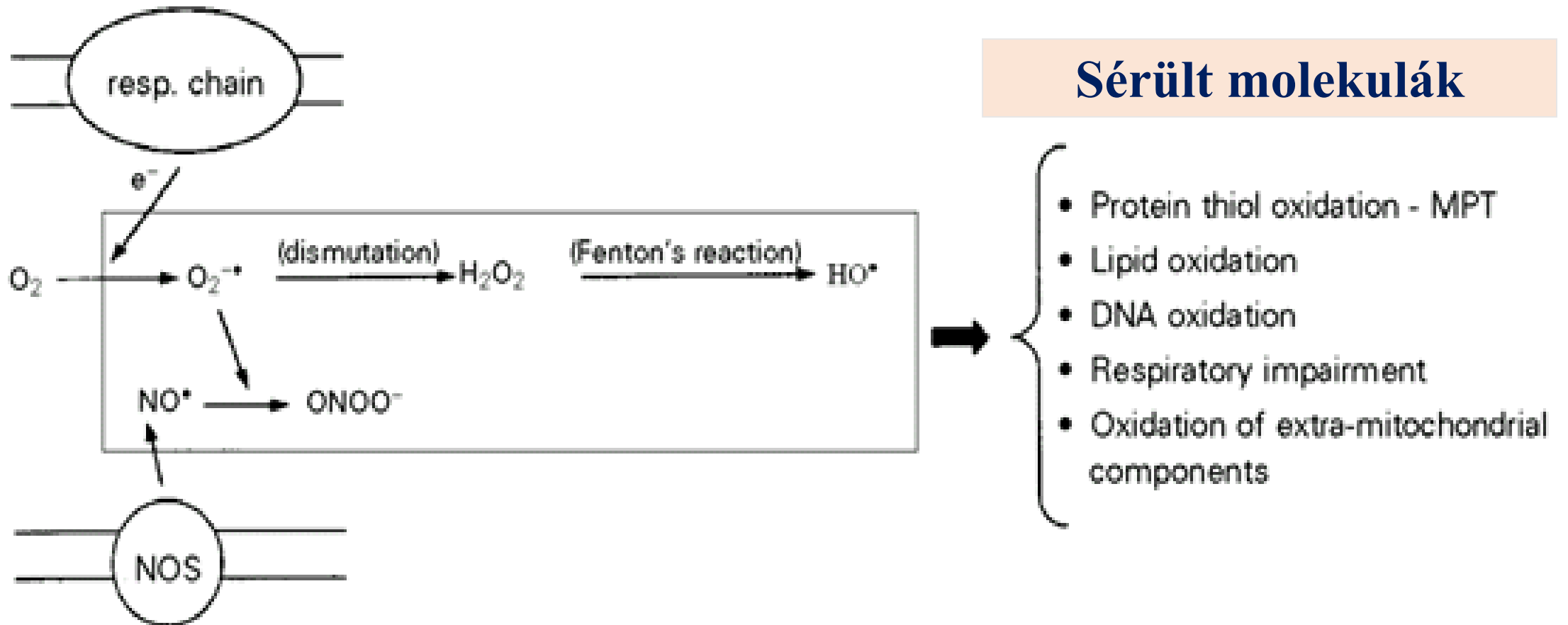
Az öregedés kórélettana

- A sejtkárosodás legfontosabb kiváltója a szabad gyökök jelentette oxidatív stressz (szuperoxid, hidrogén peroxid, hidroxil gyök, stb.)
- A reaktív oxigén molekulák rákapcsolódnak az alapvető fontosságú fehérjékre, „építőanyagokra” és elrontják a sérüléseket javító mechanizmusokat is.
- Az antioxidáns mechanizmusok gyengülnek (szuperoxid diszmutáz, kataláz, glutácion, stb.)

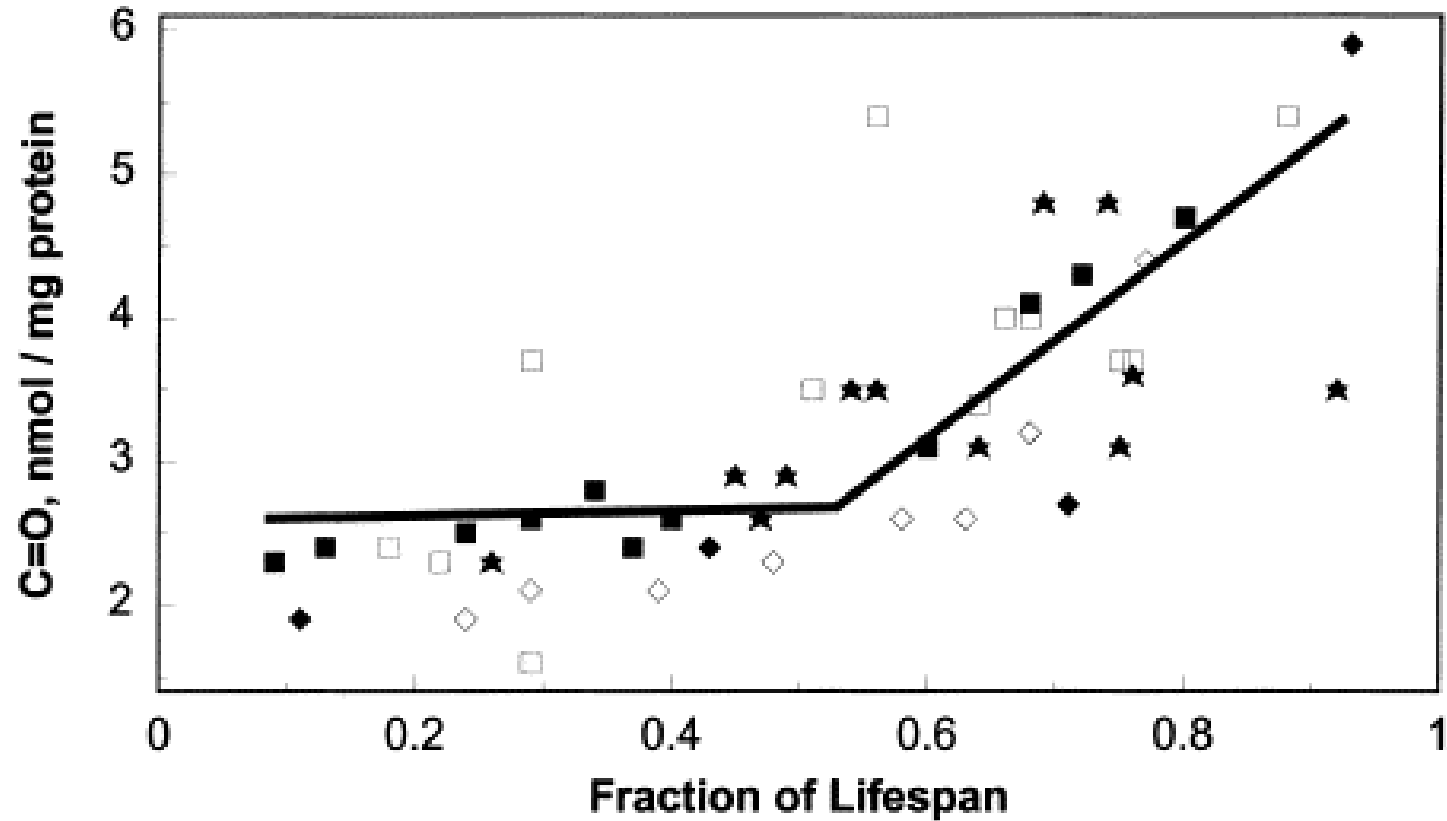
Mitokondrium



A mitokondriumok termelik a ROS-t



A sérülés akkumulálódik idővel és korral

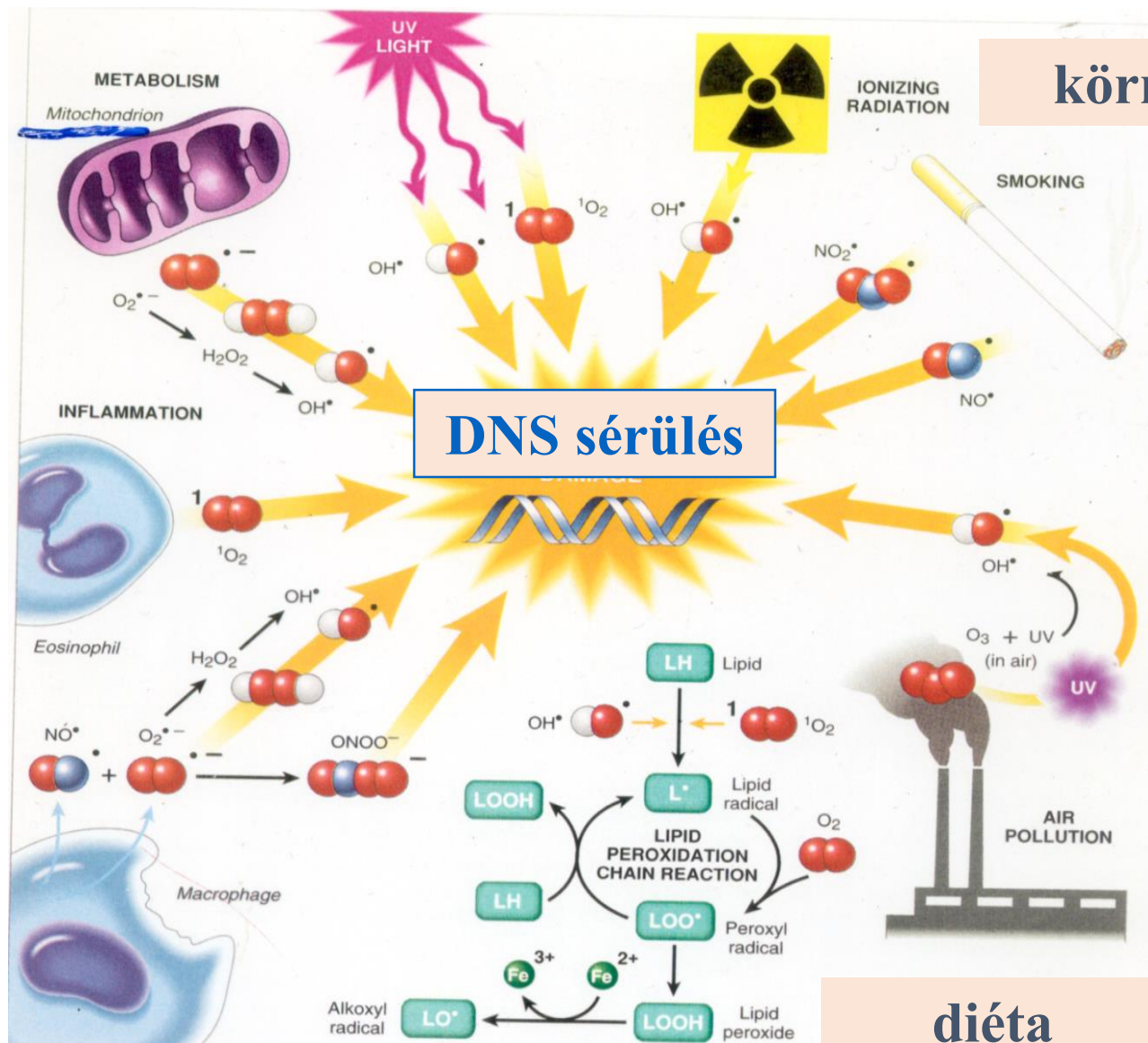


Oxidált fehérjék sejtekben (bőr, szemlencse, agy).

Levine and Stadtman 2002.

Oxigén szabad gyökök, reaktív molekulák

sejt metabolizmus



környezet

életmód

fertőzések

légszennyeződés

diéta

Az öregedés kórélettana

Nincs specifikus „program” az öregedésre, de azok a gének fontosak, melyek a sejteket fenntartják és a **hibákat kijavítják.**

Az öregedés kórélettana

A sorozatos károsodások:

A kardiovaszkuláris rendszer korai megbetegedéséhez vezetnek: érrelmeszesedés, szív-érrendszeri betegségek, stb.

Légzési rendszer működésének romlása

Rosszindulatú daganatok fokozott megjelenésében.

Ezek együttesen a felgyorsult öregedéshez vezetnek.

Az öregedés kórélettana

A korai vaszkuláris öregedést már elismert szindróma:

EVA

Early Vascular Aging

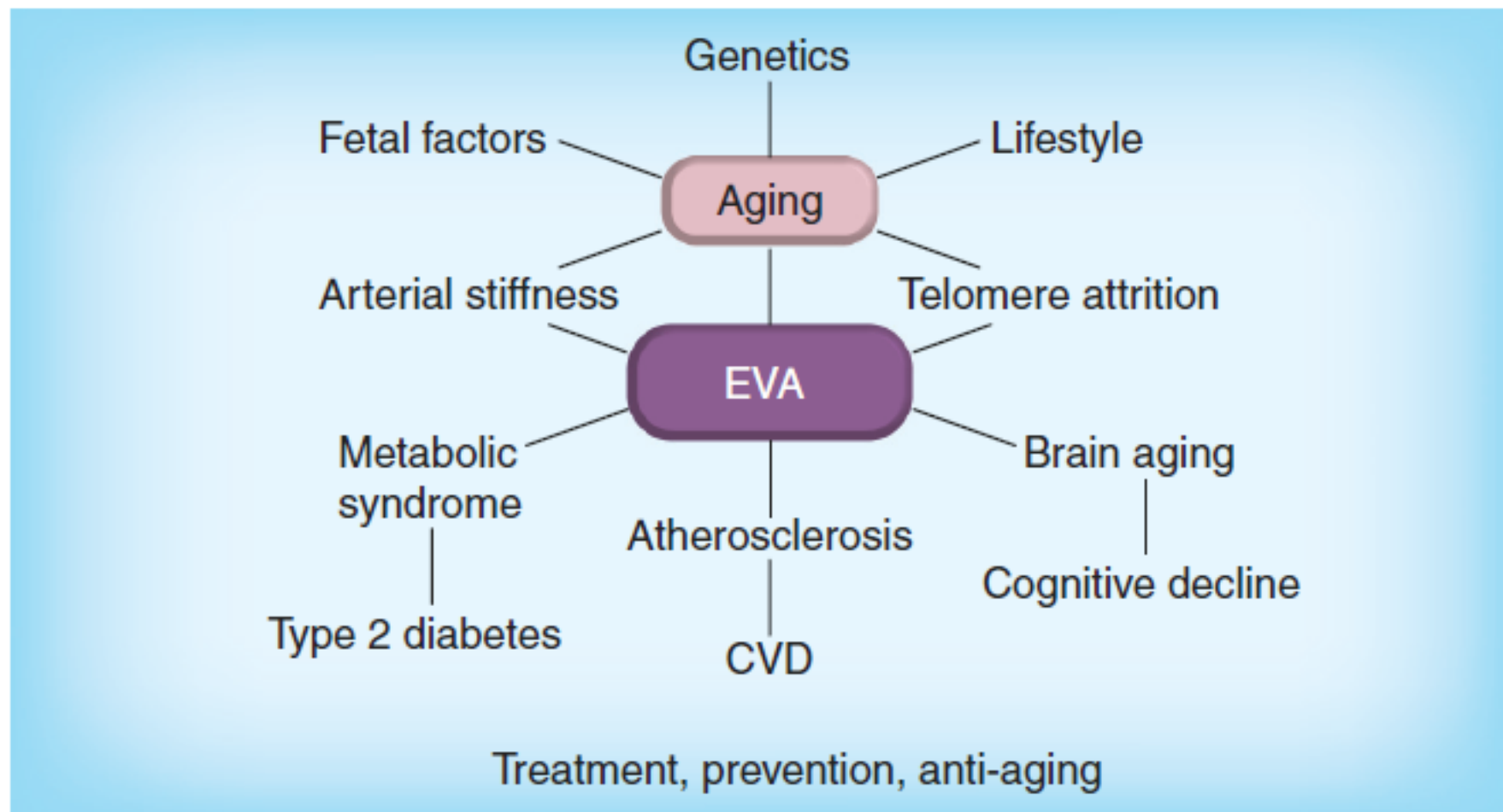


Figure 1. The early vascular aging concept.

CVD: Cardiovascular disease.

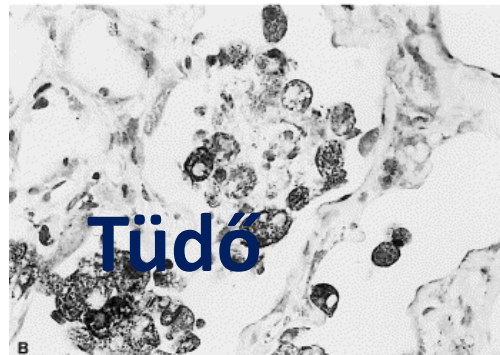
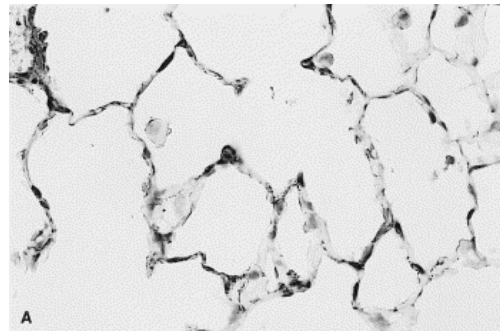
Öregedésnél a fehérjékhez glukóz kapcsolódik: „glikálódnak”

AGE:
Advanced
Glycation
End-product

Normalis protein, kollagén



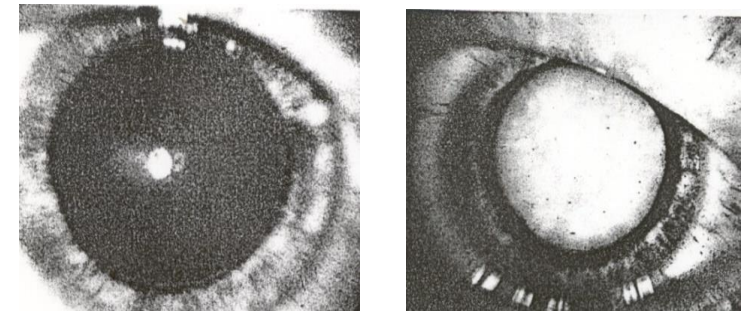
AGE felhalmozódás eredménye



Tüdő



Csípő ízületi felszín



katarakta

Az öregedés és halál

A homeosztatisz szabályozási tartományok folyamatosan beszűkülnek, mely a rendszer szétesésével, sokszor **véletlenszerű** események következtében halállal végződik. **Példa:**

1. Egyensúlyszabályozás, vagy vérnyomákszabályozási bizonytalanság, beszűkülés

2. Elesés (utcán, ágyból való felkeléskor, létráról, stb.)

3. Femur nyak törés, kórház, fekvés

4. Tüdőpangás, tüdőgyulladás, láz, sepsis, a keringés összeesése

5. Halál

Az öregedés követése

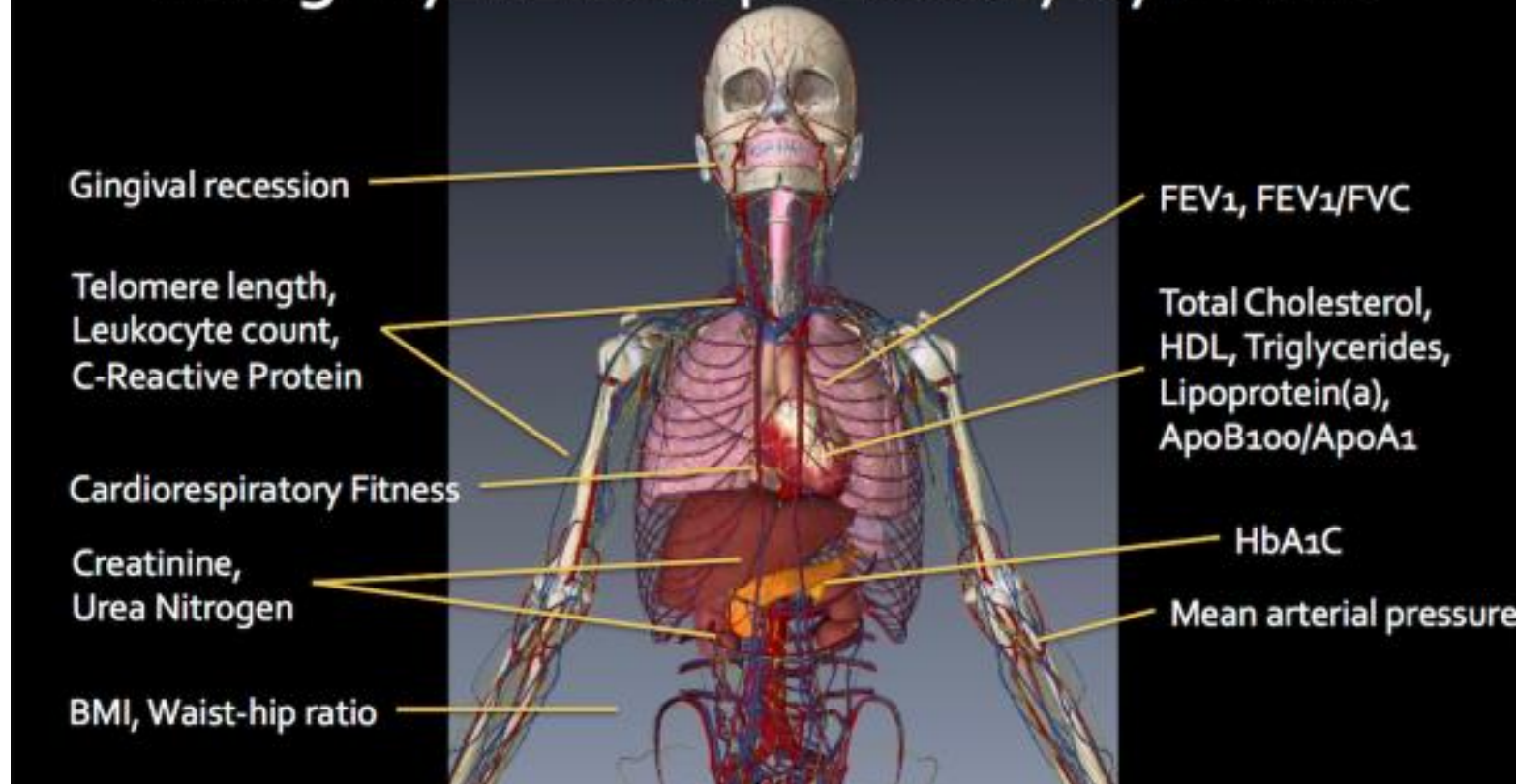
Azok az öregedési változások, amelyek összefüggésben vannak a generalizált mortalitás növekedésével (de nem egy konkrét betegség miatt), **az öregedés biomarkereiként** lehet használni.

Segítenek a biológiai életkor és a kronológiai életkor (az idő múlása) megkülönböztetésében.

18 biomarkers track physiological integrity in multiple bodily systems

Az öregedés biomarkerei

Vajon az értékek normalizálva vannak-e **korra, nemre, földrajzi régiókra, stb.**



GCB's Avshalom Caspi and Terrie Moffitt and colleagues have identified multiple health factors that may be combined to determine whether people are aging faster or slower than their peers. Using data collected from the Dunedin Study, a longitudinal study that has followed more than 1,000 people in New Zealand from birth to the present, the authors found that study participants who were "biologically older" than their peers had exhibited signs of aging as indicated in tests such as HDL cholesterol, cardiorespiratory fitness, telomere length, dental health, and other biomarkers. Moffitt, Caspi, and their collaborators hope to eventually refine these multi-factorial measurements of aging to identify areas in which medicine could slow the aging process and extend quality of life and activity levels in adults. Listen to first author Dan Belsky discussing the research on BBC Newshour, read about it in the Wall Street Journal, read the PNAS paper, or humorous coverage in The Onion.

Az idősek segítése

Az öregedéssel kapcsolatos multidiszciplinárisan megoldandó feladatok: szűrés, követés, megelőzés, rehabilitáció, gyengeség, fizikoterápia, mobilitás, diéta/ táplálkozás, beszédnyelv-patológia, nyelés, ápolás, orvosi ajánlások (guide lines), idősek bántalmazása, joga, eutanázia, stb.

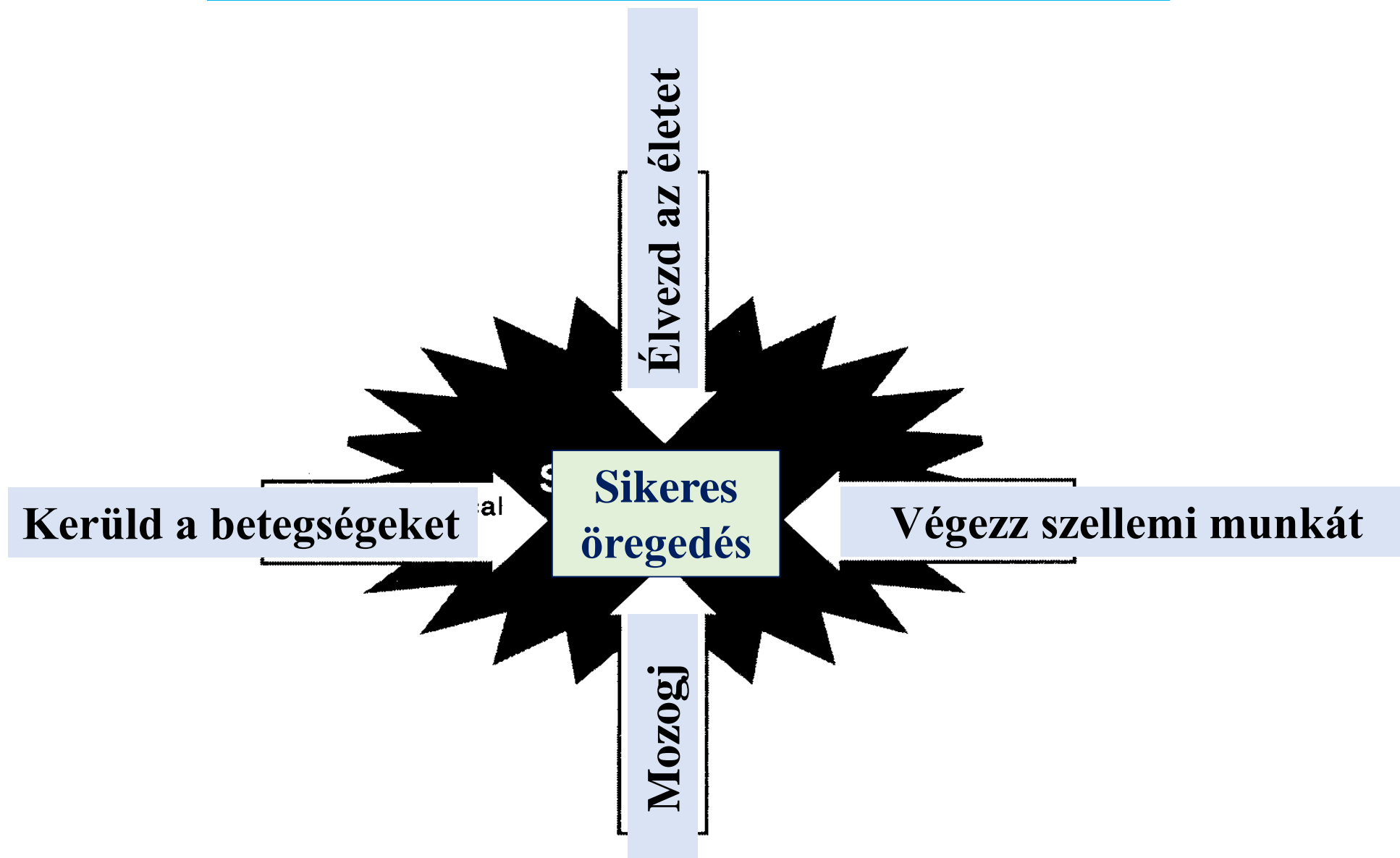
A Mesterséges Intelligencia (MI) szerepe az öregedés kórélettanának megértésében és követésében

A mesterséges intelligencia a prediktív analitika és diagnosztika segítségével a **biomarkereket** felhasználva algoritmusokat dolgozott ki: pl. a Stanford Hospital AI algoritmusai felméri a halálozási kockázatot.

Ez a mélyreható tanulási algoritmus, 2 millió betegnyilvántartásra képezte ki, megjelöli azokat a betegeket, akiknél 75%-os vagy magasabb a halálozási kockázat 3–12 hónapon belül.

Az MI mind a kutatók, az orvosok, betegek tudását növelni fogja.

Sikeres öregedés



Köszönöm a figyelmet!