



UPPSALA
UNIVERSITET

Jakten på åldrandets grunder

en översikt av aktuella åldrandeteorier

Simon Ceder

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2010
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Mycket forskning har gjorts kring åldrande. Från antikens synvinkel att åldrande orsakas av tid har fokus skiftat till att identifiera en universell molekylär mekanism som orsakar vad vi kallar för åldrande. Fokus har ofta legat på att studera cellers åldrande *in vitro*, men svårigheter finns fortfarande i att förena de molekylära processerna med vad som händer i organismen i stort. Vi har lärt oss mycket om åldrandefenomenet på senare tid, men det är sannolikt en mycket invecklad process utan en enda enkel förklaring. Ett antal evolutionära teorier har tagits fram som ger en inblick i hur åldrande har blivit en sådan universell egenskap i djurriket. I senare år har mycket av det klassiska tänkandet runt varför vi åldras ruckats och en rad nya forskningsmål uppenbarar sig. Är det möjligt att uppskjuta åldrande? Om ett orsakssamband från en specifik process till åldrande kan finnas är det kanske möjligt att skapa ett "åldrandevaccin". Utifrån diverse teorier kring åldrande har olika åldrandevaccin föreslagits och ett antal har givit lovande resultat i studier med möss.

Inledning

Åldrande är något vi ser som självklart. Alla åldras vi och alla dör vi. Nu finns det många olika sätt att dö på och alla ska vi förr eller senare dö, men – måste vi åldras? Är åldrande ett programmerat förlopp eller en följd av att leva i en oxiderande, entropisk (kaotisk) miljö? Kan det vara så att det helt enkelt inte är möjligt för kroppen att underhålla sig själv? Eller kan det vara så att kroppen *väljer* att inte underhålla sig själv? Som den franske biologen och Nobelpristagaren François Jacob sade: ”det är i sanning häpnadsväckande att en komplex organism som formats genom en extraordinär process av morfogenes, är oförmögen att klara av den mycket enklare uppgiften att underhålla det som redan finns.”

Det är ett välkänt faktum att celler i kultur inte kan växa hur mycket som helst (Hayflick 1964). Har detta betydelse för kroppens åldrande? Åldras kroppen på grund av att de individuella cellerna och vävnaderna åldras? Går det att peka ut en orsak till varför kroppen åldras och går det att förhindra detta från att ske?

Först ett par definitioner. Jag använder ordet ”åldrande” som liktydigt med engelskans *senescence*, vilket betyder funktionsnedsättning på grund av ålder. Ett mått på detta är hur mycket dödligheten ökat till följd av organismens livslängd. Detta är ej att förväxla med kronologiskt åldrande vilket helt enkelt är ett mått på hur länge en organism har levt. En biologiskt odödlig organism åldras kronologiskt men åldras inte i den betydelse jag använder ordet.

Cellens Åldrande

Telomerer och Hayflickgränsen

1964 publicerade Leonard Hayflick en rapport om hur celler åldras *in vitro* och så småningom förlorar förmågan att replikera sig. Det visade sig så småningom att detta åldrande inte var knutet till kronologisk tid utan till antalet delningar cellen genomgått. Varje kroppscell har ett maximalt antal gånger den kan dela sig och detta tal kallas för *Hayflickgränsen*, cirka 50 gånger i mänskliga fibroblaster.

Eukaryoters kromosomer är linjära och stöter därför på särskilda replikationsproblem: kromosomen krymper för varje replikation. Problemet mildras genom att varje kromosom flankeras av en repetitiv domän som kallas för *telomer* – TTAGGG i de flesta djur, undantaget rundmaskar och leddjur. Denna är nödvändig för att ändarna på kromosomen inte ska tolkas som en dubbelsträngat brott (eng *double-stranded break*) men krymper för varje replikation. (Gomes *et al* 2010).

Förekomsten av telomerer har känts till länge men det dröjde till 1971 innan deras funktion och koppling till Hayflickgränsen klarades (Olovnikov 1971, ref av Olovnikov 1996). Frågan kvarstod hur stamceller och könsceller undviker Hayflickgränsen tills *telomeras*, ett enzym som bygger upp telomerer, upptäcktes i *Tetrahymena* av Greider och Blackburn 1985. Blackburn, Greider och Szostak delade 2009 års Nobelpris i fysiologi till följd av deras forskning på telomerer och telomeras.

Anledningen till att telomerer och Hayflickgränsen existerar kan vara för att förhindra cancer.

Eftersom celler behöver ”träffas” av flera mutationer för att bli cancerceller och mutationer oftast inträffar vid replikation så skulle en gräns för hur många gånger en enskild cell replikeras kunna minska risken för cancer. Det är dock tveksamt om detta förhållande gäller för andra djur än människor. Tillexempel så har hummer telomerasaktivitet i alla kroppens celler men mycket låg cancerincidens, medan möss med telomerasgenen utslagen kan leva och fortplanta sig i flera generationer (Gomes *et al* 2010).

Wright och Shay (2000) föreslår att det endast är i långlivade däggdjur som människor som telomerer utvecklats till att bli ett cancerförhindrande system. I lägre djur föreslår de att telomerernas funktion helt enkelt är att göra det enklare att flytta kromosomerna i position under meios. En annan funktion som fylls av telomerer är som en sköld för oxidativ skada (Wright & Shay 2002).

Om telomerer inte är en universell molekylär klocka, vad orsakar då Hayflickgränsen? Tkemaladze och Chichinadze (2010) föreslår att centrioler skulle kunna fylla en liknande funktion, med RNA som dels signalerar cellens differentiering, dels fungerar som en generationsräknare och -begränsare. Wright och Shay (2002) påpekar att många klassiska experiment som har betraktats som stöd för Hayflickgränsen kan förklaras genom syretoxicitet: kulturerna har odlats i atmosfäriska (20%) koncentrationer syre, medan cellernas syrekoncentration *in vivo* är 2-5%.

Fria radikaler

I varje levande cell produceras syreradikaler även kallade ROS (*reactive oxygen species*). Radikaler har en oparad elektron och är mycket reaktiva. De angriper ofta lipiderna i cellmembranet och skadar dem. Även makromolekyler kan skadas av radikaler. De motverkas av *antioxidanter* som är lätta att oxidera vilket betyder att de oxideras innan andra molekyler (Atkins & Jones 2008).

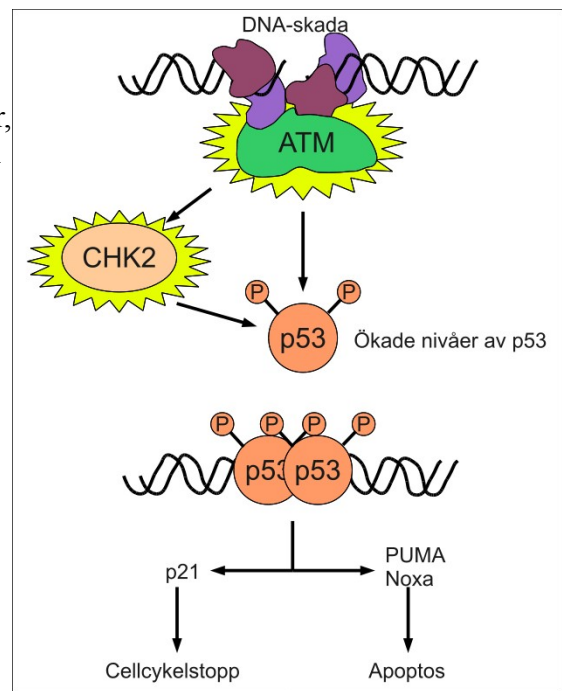
1956 påstod Harman att ROS skulle kunna vara en huvudorsak till åldrande. Detta var kontroversiellt eftersom de flesta ansåg att ROS förekom i mycket låga doser i celler och i sådana fall kom utifrån. De första beläggen för att ROS spelar en betydande roll i celler kom 1969 då McCord och Fridovich upptäckte ett enzym som hade som funktion att bryta ned superoxidradikaler ($O_2^{\cdot-}$). 1971 lyckades Loschen *et al* visa att H_2O_2 , en ROS, produceras av mitokondrier som ett led i metabolismen. Detta innebar att varje levande cell producerade ROS som en funktion av sin metabolism, vilket antydde att ROS var betydelsefulla *in vivo*. Den universella förekomsten av mitokondrier gav också trovärdighet åt Harmans idé om ROS som den universella åldraren.

Circa 1-2% av allt O_2 som utnyttjas av mitokondrierna omvandlas till ROS och produktionen av ROS varierar därför med syrehalten (Boveris & Chance 1973).

Apoptos och Cellcykelstopp

Skadat DNA kan uppstå på grund av yttre faktorer som strålning, inre faktorer som ROS eller förlust av telomerer (en kromosom utan fungerande telomerer tolkas som ett DSB). En cell med skadat DNA utgör en risk för organismen eftersom den kan utvecklas till en cancercell.

DNA-skada i cellen aktiverar proteinkinaser ATM och CHK som fosforilerar p53. Detta stabiliserar p53 vilket leder till ökad halt av p53 i cellen. p53 stimulerar transkription av en rad gener, inklusive p21 vilken inhiberar Cdk, vilket leder till att cellcykeln avstannar. Andra gener som stimuleras av p53 är PUMA och Noxa, vilka orsakar apoptos. p53 kan alltså leda till antingen cellcykelstopp eller apoptos beroende på mängden stimulering. Se figur 1. (Cooper & Hausman 2007).



Figur 1: p53-systemet. Omritat efter Cooper och Hausman (2007).

Organismens åldrande

Livshastighet (rate-of-living)

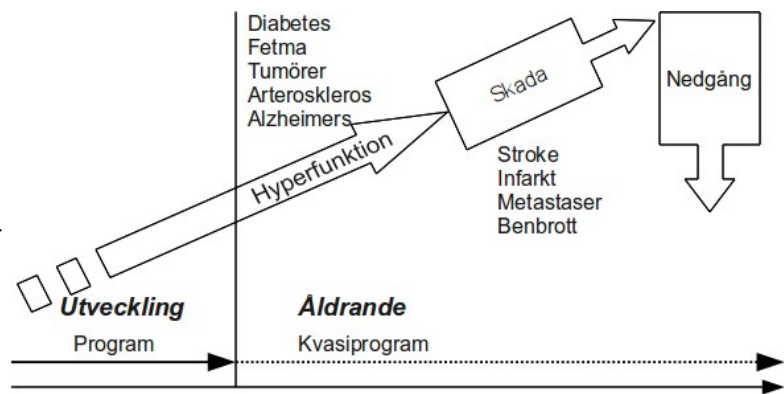
Under den industriella revolutionen föddes den intuitiva uppfattningen att något som har högre effekt förbrukas snabbare, och dessutom traditionen att förklara biologiska system genom analogier till mekaniska sådana. Därför var det inte taget ur luften då Raymond Pearl 1928 framförde idén att en organisms livslängd är knuten till dess metaboliska hastighet. Varje organism har en viss mängd ”liv”, analogt till bränslet i en motor, och förbränningshastigheten avgör hur länge den lever.

MFRTA

Den klassiska teorin för hur kroppen åldras kallas för MFRTA, eller den mitokondriska fria radikalteorin för åldrande. Enligt MFRTA orsakas åldrande av skada från fria radikaler som endast delvis kan repareras av kroppen. De fria radikalerna skapas främst av mitokondrierna och agerar som en biologisk klocka. Teorin presenterades först av Denham Harman (1956) och utvecklades till att innefatta mitokondrier av densamme (1972).

Hyperfunktion

En alternativ teori har förts fram av Blagosklonny (2006). Den bygger på att de processer som hjälper till att bygga upp organismen inte deaktiveras eller inhiberas på ett korrekt sätt då organismen vuxit färdigt. Blagosklonny kallar detta för ett *kvasiprogram*, vilket innebär att det inte är något som är direkt programmerat (det kan inte vara



Figur 2: Utvecklingens program övergår i åldrandets kvasiprogram. Omritat efter Blagosklonny (2006).

direkt programmerat eftersom det inte ger någon fördel) men som är resultatet av att ett tidigare program inte avslutats korrekt. Ett exempel som ges är ett program för att skapa ett glas varmvatten. Det kan gå till så här: Fyll en kastrull med vatten, ställ den på spisen, slå på

spisen. Då vattnet är varmt, fyll ett glas från kastrullen. Programmet slut. Om programmet inte bryr sig om vad som händer efter programmets avslut (varför skulle det?) resulterar detta i ett kvasiprogram: kastrullen kokar ur och spisen skadas. Det var inte någons avsikt att skada spisen, därför är detta ett kvasiprogram.

Blagosklonnys kvasiprogram handlar om hur vissa celler kontinuerligt får mitogenisk stimulans, även då de förhindras från att replikera sig. Detta leder till att vissa delar i cellcykeln går på tomgång medan andra står still: cellen växer utan att delas. Detta leder till hypertrofi och hyperfunktion. Blagosklonny pekar särskilt ut proteinet mTOR (mammalian target of rapamycin) som en kritisk agent i signalkedjan som leder till hyperfunktion. mTOR stimulerar celltillväxt och insulinresistens. ROS kan även inducera mTOR vilket till viss grad knyter ihop teorin med MRFTA. Genetiska experiment visar att minskad mTOR-aktivitet ökar livslängden hos rundmask, leddjur och möjligtvis däggdjur.

Aldrandets evolution

Alla organismer åldras inte nödvändigtvis. Ett välkänt exempel är *Hydra*, ett genus av nässeldjur som inte åldras överhuvudtaget i de flesta fall: i en studie av Martínez (1998) följdes tre hydrakohorter under fyra år utan att uppvisa en ökad dödlighet eller minskad fruktbarhet på grund av ålder. Kan detta betyda att *Metazoa*:s förfäder var ett djur som inte åldrades, och att åldrande har uppkommit senare? Och isåfall, vilka fördelar kan åldrande ha inneburit som gjort att det selekterats eller åtminstone inte selekterats bort?

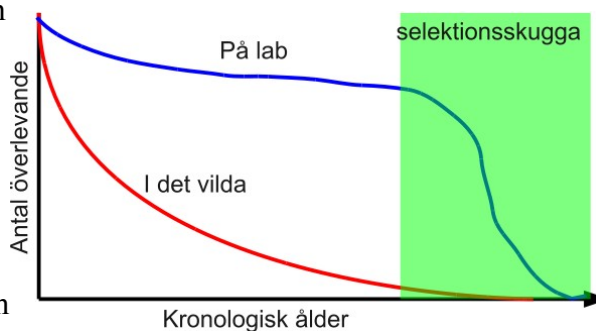
Åldrande är dock ett oerhört utspritt fenomen – till och med bakterier åldras (Stewart *et al* 2005), och åtminstone vissa hydror åldras då de induceras till att föröka sig sexuellt (Yoshida *et al* 2006). Seymour & Doncaster (2007) påstår att utbreddheten av åldrandet gör det osannolikt att vi har en icke-åldrande förfäder. Samma studie visade även att icke-åldrande selekteras i trångbodda habitat och Vaupel *et al* (2004) demonstrerade att rent av negativt åldrande kan selekteras ifall individerna växer och ökar sin fortplantningsframgång under hela sin livstid.

En sak man måste inse när man studerar åldrande är detta: de flesta djur blir inte gamla. I det vilda är det vanliga att djur dör av yttre faktorer långt innan de åldras markant. Detta har den viktiga följden att eftersom den gamla delen av populationen är ytterst liten, finns det mycket litet selektionstryck på att uppskjuta åldrande (detta kallas *selektionsskugga*, se figur 3). Detta kan leda till att mutationer som ger negativa effekter då organismen blir gammal inte rensas bort och på så sätt ackumuleras i genomet. En något mer sofistikerad modell kallas för *pleiotropi* och föreslår att det finns alleler som har en positiv effekt tidigt i organismens livstid men leder till åldrande sent i organismens livstid (Williams 1957). Detta tillåter positiv selektion till skillnad från passiv ackumulering eftersom de positiva effekterna skulle dominera de negativa i en population där de flesta ändå dör vid tidig ålder. Ett exempel på pleiotropi är Blagosklonnys kvasiprogram.

En relaterad teori presenterades av Kirkwood (1977). Denna föreslår en ”umbärlig kropp” (eng. *disposable soma*) som är oviktig i förhållande till könscellerna. Man investerar enbart så mycket energi på att uppskjuta åldrande så att flesta dör av yttre orsaker innan de dör av åldrande. Antag att det finns ett djur där endast en tiondel överlever varje vinter. Om detta djur investerar energi på att uppskjuta åldrande såpass länge att det kan leva två år gynnar detta enbart en tiondel av individerna. Detta är kanske försvarbart, men om det till exempel investerar energi på att kunna leva fyra år så gynnar denna investering bara vart tusende individ och energin skulle ha kunnat spenderas bättre på att öka fortplantning eller

överlevnadschans under de första åren.

Ett extremt exempel på den umbärliga kroppen hittar vi i de djur som endast fortplantar sig en enda gång, till exempel lax eller vissa bläckfiskar. Det har ibland påståtts att dessa organismer är ett exempel på programmerad död men detta är osannolikt: snarare är det ett extremt fortplantningsbeteende. Det gynnar dem inte att dö, utan det är en följd av de strapatser de går igenom för att försäkra sig om reproduktiv framgång (Kirkwood 2005).



Figur 3: Skillnad i överlevande mellan vilda och skyddade populationer. Den lilla överlevnaden i det vilda ger upphov till en selektionsskugga. Omritat efter Kirkwood & Austad (2000)

Alla dessa teorier förutspår att djur som har stor risk att dö av yttre faktorer tenderar att ha kort livslängd eftersom detta leder till en åldersfördelning som medger att mutationer ackumuleras vid tidiga åldrar och energi hellre spenderas på fortplantning än upprätthållande av befintliga system. Tvärtom kommer djur med liten yttre risk att leva länge på grund av motsatta anledningar. Detta ser vi också i verkligheten: möss löper stor risk att dö av yttre faktorer och lever kort tid medan människor skyddas av sitt intellekt, fåglar av sina vingar och sköldpaddor av sitt skal, och alla dessa lever betydligt längre än de flesta djur.

Ricklefs (1998) fann en positiv korrelation mellan liten yttre dödlighet och lång livslängd hos fåglar. Däremot fann Reznick *et al* (2004) det motsatta då de gjorde en laboratoriestudie på guppyfiskar från områden med låg och hög predation. Detta antyder att verkligheten inte är fullt så elegant som teorin och man måste ta hänsyn till andra faktorer såsom trängsel. Vidare måste ett bättre system för att kvantifiera åldrande tas fram (Bronikowski 2005).

Diskussion

Åldrande i celler och kropp

Att förena åldrande i cellkulturer med åldrande *in vivo* är inte utan svårigheter. Odling *in vitro* är en abnorm miljö för cellerna och de agerar ofta annorlunda i kultur än i kroppen. Till exempel är tarmepitelceller, som delas ofta i kroppen, mycket svåra att odla i kultur, medan fibroblaster, som Hayflick baserade sin forskning på, delas mycket sällan i kroppen (Rubin 2002).

Utvärdering av åldrandeteorier

Efter att telomerer och telomeras upptäckts låg det nära till hands att anta att om telomerer begränsar cellers tillväxt *in vitro* kanske de begränsar organismers livslängd *in vivo*? Dock har man ofta funnit organismer med långa telomerer och hög telomerasaktivitet leva kort tid och vice versa (Rubin 2002). Telomerer mäter i nuläget inte heller AFAR (Amerikanska förbundet för åldersforskning)'s kriterium för att räknas som en biomarkör för åldrande (Mather *et al* 2010). Jaskelioff *et al* (2011) lyckades dock visa en tillbakagång i flera åldrandesyndrom hos möss som saknade telomeras (vilket fick dem att uppvisa ålderssyndrom tidigare) och därefter återfick telomerasaktivitet.

Livshastighet är den äldsta av de teorier som diskuterats i denna sammanfattning, och det lär knappast komma som en förvåning att den är bristfällig på många sätt. Det finns visserligen en korrelation mellan livslängd och metabolism, men detta kan också förklaras av djurens kroppsstorlek. Dessutom används energiförbrukning vid vilotillstånd som är ett dåligt mått på faktisk energiförbrukning, och livslängd som är ett bristfälligt mått på åldrande.

Livshastighetsteorin i sin ursprungliga form saknar dessutom en mekanism – en begränsad ”livssubstans” föreslås, men inget talar för att en sådan finns. Däremot är det tänkbart att teorin inspirerade Harman att formulera sin teori, MFRTA, vilket är en oändligt mycket elegantare teori som dessutom förklarar den data som tagits fram som stöd till livshastighetsteorin.

MFRTA har fram tills för några år sedan varit den mest allmänt accepterade åldrandeteorin. Dock så har MFRTA stött på mycket svårigheter genom åren. Vissa studier har gett stöd åt teorin (Balaban *et al*, 2005) medan andra verkar gå rakt emot den (Lapointe & Hekimi, 2010). Resultaten i allmänhet varierar enormt mellan olika arter och det är endast undantagsvis de motsvarar vad som förutsägs av MFRTA.

Det är ett faktum att oxidativ skada ökar i kroppen ju äldre man blir. Problemet uppstår när man, som MFRTA, påstår att ROS är den singulara universella åldrandemekanismen. Detta finns det massvis med experimentella data som motbevisar. ROS har helt enkelt inte de egenskaper man kan kräva av en universell åldrare. Den oxidativa skadan som orsakas av ROS kan snarare ses som ytterligare ett ålderssyndrom, eller en biomarkör av rent kronologiskt åldrande. Däremot finns det indikationer på att ROS har betydelse som signalsubstans i cellen (Hamanaka & Chandel 2010).

Försvaret av MFRTA som åldrandeteori har stundvis tagit rent löjliga uttryck. Tag till exempel Brys *et al* (2007)'s sammanfattning av ROS-forskning i *C.elegans*: ”MFRTA förutspår att utökad livslängd är länkad till minskad ROS-produktion”. Därefter finner de att ökad livslängd är länkad till *ökad* ROS-produktion i *C.elegans* ”detta kan dock förklaras av en ökad tolerans mot ROS och stöder därför fortfarande teorin”. Vi förutspår A. Om vi finner att A stöder detta teorin men om vi finner inte A stöder detta också teorin. Sedan har vi guldkorn som ”MFRTA förutspår att utökad livslängd är länkad till *långsamt åldrande* ... detta visar sig stämma ... detta stöder teorin”. Nog om detta. MFRTA är en elegant teori som dock inte stämmer med verkligheten hos de modellorganismer vi studerat. Det innebär inte att det inte finns ett djur som främst åldras av oxidativ skada, men för djur i allmänhet är det en ytterst bristfällig teori.

Jag är av uppfattningen att hyperaktivitetsteorin/mTOR är en mer attraktiv teori av flera anledningar. För det första är den mer enkel. MFRTA var till en början en mycket enkel teori men i takt med att motstridiga data upptäcktes utökades den tills den blev så pass komplicerad att två motsatta utfall av ett experiment båda kunde tolkas som stöd för teorin. För det andra är den mer uttrycksfull, det vill säga den kan användas för att förklara data som inte kan förklaras genom MFRTA utan att offra enkelhet. Man finner ofta att det finns en korrelation mellan ROS och åldrande, men inget orsakssamband – se till exempel Van Raamsdonk och Hekimi (2010) eller Sanz *et al* (2010). Men observera att ROS inducerar mTOR! Kan dessa resultat förklaras genom mTOR/hyperaktivitetsteorin? För ett mer djuplodande argument för mTOR se Blagosklonny (2008).

Det finns dock en tredje anledning varför jag föredrar mTOR som ”åldrandemolekyl”: den förutspår en rad metoder för att bromsa in åldrande. Ett ”åldrandevaccin”.

Jakten på ett åldrandevaccin

Ett "åldrandevaccin" är ett medel som kan uppskjuta åldrande. Med detta menar jag att det uppskjuter åldersrelaterade sjukdomar. Kronologiskt åldrande är inte ett problem, åldersrelaterade sjukdomar är problemet. För att få kallas åldrandevaccin räcker det inte med att ett medel kan behandla ett eller ett fåtal åldersrelaterade sjukdomar utan det måste uppskjuta den fundamentala processen som leder till att sådana sjukdomar uppkommer. Till exempel kan strålningsbehandling bota cancer men inte diabetes.

Ett sådant "åldrandevaccin" innebär dock inte att de som tar det kommer att bli odödliga. Det är med största säkerhet så att det finns mer än en mekanism bakom åldrande. Med vår moderna industriella livsstil blev vi av med "åldrandemekanismen" yttre dödlighet. Om vi med hjälp av ett åldrandevaccin skulle bli av med den åldrandemekanismen som i dagsläget ger oss rynkor, diabetes, och hjärtfel, skulle vi kanske leva i hundra år till – men sedan skulle vi råka på en helt ny kategori av åldersproblem som vi inte drabbats av tidigare.

Telomerasinduktion

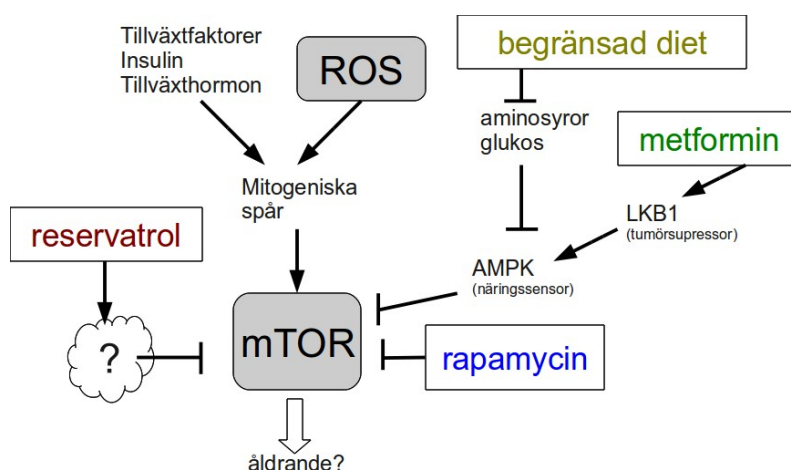
Jaskelioff *et al* (2011)'s framgång med möss som saknade men återfick telomerasaktivitet antyder att telomerasinduktion skulle kunna vara en behandling för åtminstone några åldersrelaterade sjukdomar. Bland de undersökta var anolfi (förlust av luktsinne) och hjärndegradering. Dock finns en nackdel med en sådan kur: eftersom telomeraserna är ett cancerskyddssystem hos människor, så ökar den cancerrisken markant.

Antioxidanter

MFRTA blev en mycket populär teori dels för att den var elegant – den lyckades förklara många aspekter av åldrande med en gemensam orsak, nämligen fria syreradikaler – dels för att den innebar att åldrande skulle kunna uppskjutas med hjälp av läkemedel, det vill säga antioxidanter. Studier med antioxidanter som kosttillskott har inte ledit till signifikant minskning i åldrande eller åldersrelaterade sjukdomar och har i flera fall fått avbrytas i förtid på grund av dödsfall (Howes 2006).

Rapamycin

Hyperaktivitetsteorin förutspår att åldrande signaleras av mTOR. mTOR motverkas av rapamycin, därav namnet. Rapamycin ges rutinmässigt vid transplantationer och har många av de effekter som förespås av teorin: patienter som får rapamycin har lägre incidens av cancer, autoimmunitet, osteoporosis och artrosklerosis än patienter som får andra läkemedel. Däremot är det svårt att säga hur mycket av denna effekt som kommer av rapamycinet och hur mycket som kommer av det transplanterade organet. Eftersom rapamycin dock redan är godkänt för



Figur 4: Åldrandevaccin som förutspås av mTOR-mekanismen. Omritat efter Blagosklonny (2006).

kliniskt bruk är det en lovande kandidat för ett åldersvaccin (Blagosklonny 2006).

Metformin

Metformin är ett läkemedel som används för att behandla diabetes av typ II genom att återställa insulinkänslighet genom att verka på enzymet AMPK. Intressant nog har patienter som behandlas med metformin även en lägre risk för cancer (Evans *et al* 2005). Särskilt effektivt är det mot bröstcancer och studeras nu som tillskott till klassisk terapi vid behandling av bröstcancer (Goodwin *et al* 2009). I studier på möss har metformin visats öka medellivslängden med 38% och den maximala livslängden med 10%. Dock förhindrades inte cancer och det fanns inte en signifikant skillnad i insulinhalt mellan den behandlade gruppen och kontrollgruppen (Anisimov *et al* 2008). Metformin verkar alltså kunna uppskjuta några åldersrelaterade sjukdomar men inte alla, och förmodligen heller inte åldrandet som sådant.

Begränsad diet

I alla organismer som studerats leder begränsade dieter till ökad livslängd. Det vanligaste är att helt enkelt minska antalet intagna kalorier till 50%-70% av vad man äter då man har obegränsad tillgång till mat. Detta ökar livslängden med 20%-50%. Ökad livslängd har också påvisats då möss matats antingen med ett annorlunda näringsinnehåll eller varannan dag istället för varje dag, även då antal kalorier varit konstant (Kennedy *et al* 2007). Varför blir kineser och georgier så gamla? Kanske för att de äter mindre mat. Det finns dock en nackdel med dietbegränsning som ålderskur: det är mycket obehagligt. Vill man leva åttio år och äta vad man vill eller hundra år vid svältgränsen? Även att fasta varannan dag har upplevts som obehagligt av människor, även om det har liknande effekter som att äta mindre varje dag (Heilbronn 2005).

Reservatrol

Reservatrol är ett naturligt förekommande ämne som bland annat finns i druvor och rödvin. Hos möss har reservatrol liknande effekter som dietbegränsning (Barger *et al* 2008) och hos möss som får en högkaloridiet återställer reservatrol deras värden till liknande möss med standarddiet (Baur *et al* 2006). Hos människor finns färre studier, men drickande av rödvin har visats leda till en signifikant minskning av risken för demens (Truelsen *et al* 2002). Världens äldsta människa var fransyska. Kan detta ha med den franska vinkulturen att göra? Rödvin lär i varje fall vara mer populärt än fasta för de flesta.

Framtidsperspektiv

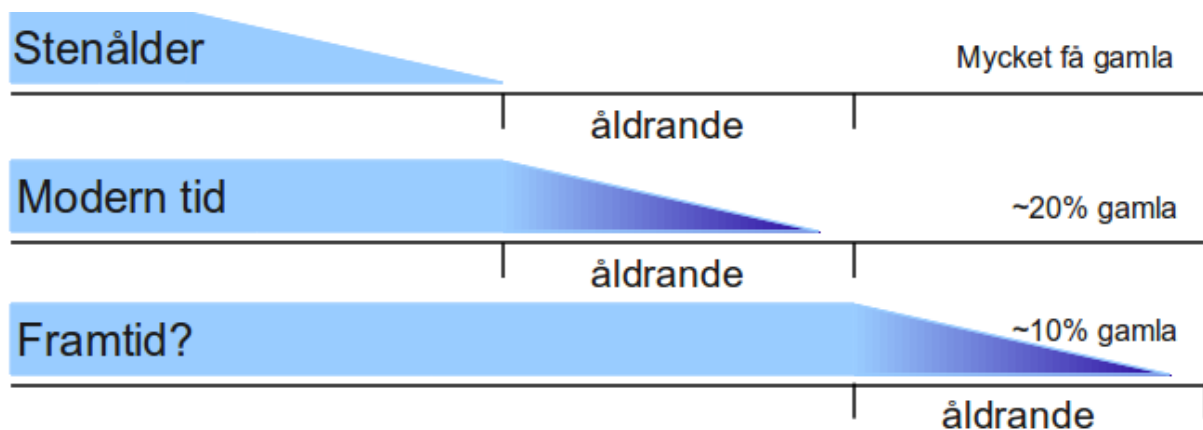
Synen på åldrande har skilt sig mycket åt genom historien. De äldre har omväxlande betraktats med vördnad och fiendlighet. I antiken sågs åldrande på många håll som en förfinande process som gav den äldre vishet och dygd, och Konfucius framhäver betydelsen av att leva så länge man kan för att kunna utgöra en moralisk kompass för den yngre generationen. Taoisterna skulle senare påstå att allt åldrande är en följd av brott mot de oskrivna universella lagarna och att en person som lever i fullkomlig harmoni med sin omgivning kan leva hur länge som helst. I väst var inställningen till åldrande mer kritisk. Grekerna äcklades av äldre män som tog yngre älskare och Aristoteles påstod att människan står på sitt livs höjd under medelåldern. Under renässansen började man avbilda livets förlopp som en trappstege där man som barn klättrar uppför den ena sidan, står på toppen under sin medelålder och därefter klättrar nedför den andra sidan. Attityden till åldrande idag är nog för de flesta fiendlig: åldrandet är något negativt som man helst vill slippa, så till den grad att man i vissa fall talar om dödshjälp för att ”dö med värdighet”.

Vad är åldrande? Som jag sade tidigare så är åldrande en minskning i överlevnad och reproduktiv framgång som funktion av kronologisk livslängd. Men det är inte den kronologiska åldern som gör att vi dör. Istället kan man definiera ålder som summan av de åldersrelaterade sjukdomar man lider av vid en given tidpunkt. Hade vi inte fått några åldersrelaterade sjukdomar hade vi inte dött. Frågan om det finns en universell åldersmekanism är därför den samma som om alla åldersrelaterade sjukdomar har en universell orsak.

Orsakas diabetes av samma sak som orsakar demens, hjärtproblem och rynkor? Det kan vara svårt att tänka sig, även om teorier som Blagosklonnys hyperaktivitetsteori försöker knyta ihop dem alla med varandra. Men föreställ dig för ett ögonblick att alla åldersrelaterade sjukdomar vi känner till har en gemensam nämnare och vi lyckas hitta denna åldersmolekyl och ett sätt att inhibera den. Då skulle vi möjligtvis leva i hundra år till, men därefter skulle vi stöta på en ny kategori av sjukdomar, denna gång skulle det kanske orsakas av oxidativ skada eller något som vi inte ens stött på än eftersom vi inte levt länge nog.

Åldrande är alltså sannolikt en komplex process. Kan lösningen ligga i en vaccinboxtail? Kommer vi att kunna hitta en kombination av preparat som uppskjuter åldrande effektivt utan att ge biverkningar som är värre? Ett problem är att det idealiska läkemedlet måste agera specifikt på vissa vävnader: alla åldras inte i samma takt, och vissa kan möjligtvis ta skada av åldersbromsning.

Hayflick (2000) påstår att det inte finns något att vinna på att uppskjuta åldrande och att bromsat åldrande borde ses på samma sätt som bromsad utveckling, det vill säga som en sjukdom. Åldrande är dock knappast en utveckling: det finns inget fördelaktigt med åldersrelaterade sjukdomar utan allt det som är fördelaktigt med högre ålder kommer med kronologiskt åldrande och ökad erfarenhet vilket man inte går miste om då man bromsar åldrandet. Vidare påstår Hayflick att ett åldersvaccin skulle öka andelen äldre och belasta äldrevården ytterligare. Där verkar han ha förväxlat åldrande med kronologisk åldrande.



Figur 5: Livslängdsökning kontra åldersinbromsning.

Det är inte så konstigt. Man förknippar intuitivt livslängdsökning med mycket gamla personer som inte kan uträtta något utan hjälp. Den livslängdsökning som har ägt rum från stenåldern till nu har ju varit inriktad först och främst på att minska dödligheten vid låg ålder, för det andra på att behandla symtomen av åldrande. Under stenåldern lär åldrande ha varit ett nästan okänt begrepp. Folk levde helt enkelt inte länge nog, därför selekterades också ålderstakten som den gjorde. Alltså resulterade denna första livslängdsökning i att människans åldrande

uppenbarades och att mängden gamla, det vill säga som behöver hjälp för att klara sig, individer ökade från nära noll till såpass höga nivåer att det idag betraktas av vissa som ett samhällsproblem. En sann åldersinbromsning, till skillnad från en behandling av symtomen, skulle leda till en mycket mindre andel åldrade individer dels eftersom en relativt mindre del av den totala livslängden skulle spenderas i denna tid, dels eftersom en uppskjutning av den ålder då man behöver vård skulle leda till att fler dog av yttre orsaker innan de nådde den punkten. Se figur 5.

Det är klart värt att undersöka möjligheten att bromsa åldrande: även undantaget rent humanitära anledningar så kostar äldrevården samhället massvis med pengar och ett sätt att skjuta på åldrandet är ett sätt att spara samhället pengar och öka produktiviteten oerhört i alla världens länder.

Tack

Till alla som gett mig värdefull återkoppling under kursens lopp.

Referenser

Anisimov VN, Berstein LM, Egormin PA, Piskunova TS, Popovich IG, Zabezhinski MA, Tyndyk ML, Yurova MV, Kovalenko IG, Poroshina TE, Semenchenko AV. 2008. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice . *Cell Cycle* **7**:2769-2773.

Atkins P, Jones L. 2008. *Chemical principles: the quest for insight*. 4:e uppl. WH Freeman and Company, New York.

Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. 2005. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* **120**:483-495.

Barger JL, Kayo T, Vann JM, Arias EB, Wang J, Hacker TA, Wang Y, Raederstorff D, Morrow JD, Leeuwenburgh C, Allison DB, Saupe KW, Cartee GD, Weindruch R, Prolla TA. 2008. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. *Public library of science one* **3**:e2264.

Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopes-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. 2006. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* **444**:337-342.

Blackburn EH, Greider CW. 1985. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* **43**:405-413.

Blagosklonny MV. 2006. Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition. *Cell Cycle* **5**:2087-2102.

Blagosklonny MV. 2008. Aging: ROS or TOR. *Cell Cycle* **7**:3344-3354.

Boveris A, Chance B. 1973. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide: general properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochemical Journal* **134**:707-716.

Bronikowski AM, Promislow DEL. 2005. Testing evolutionary theories of aging in wild populations. *Trends in ecology and evolution* **20**:271-273.

Brys K, Vanfleteren JR, Braeckman BP. 2007. Testing the rate-of-living/oxidative damage theory of aging in the nematode model *Caenorhabditis elegans*. *Experimental Gerontology* **42**:845-851.

Cooper GM, Hausman RE. 2007. *The cell: a molecular approach*. 4:e uppl. ASM Press, Washington DC.

Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. 2005. *British Medical Journal* **330**:1304-1305.

Gomes NMV, Shay JW, Wright WE. 2010. Telomere biology in *Metazoa*. *Federation of European Biochemical Societies Letters* **584**:3741-3751

Goodwin PJ, Ligibel JA, Stambolic V. 2009. Metformin in breast cancer: time for action.

Journal of clinical oncology **27**:3271-3273.

Hamanaka RB, Chandel NS. 2010. Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signaling and dictate biological outcomes. Trends in biochemical sciences **35**:505-513.

Harman D. 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. Journal of Gerontology **11**:298-300.

Harman D. 1972. The biologic clock: the mitochondria?. Journal of the American Geriatrics Society **20**:145-147.

Hayflick L. 1964. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. Experimental Cell Research **37**:614-636.

Hayflick L. 2000. The future of ageing. Nature **408**:267-269.

Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. 2005. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. The American journal of clinical nutrition **81**:69-73.

Howes RM. 2006. The free radical fantasy: a panoply of paradoxes. Annals of the New York Academy of Sciences **1067**:22-26.

Jaskelioff M, Muller FL, Paik J, Thomas E, Jiang S, Adams AC, Sahin E, Kost-Alimova M, Protopopov A, Cadiñanos J, Horner JW, Maratos-Flier E, DePinho RA. 2011. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. Nature **469**:102-107.

Kennedy BK, Steffen KK, Kaeberlein M. 2007. Ruminations on dietary restriction and aging. Cellular and molecular life sciences **64**:1323-1328.

Kirkwood TBL. 1977. Evolution of ageing. Nature **270**:301-304.

Kirkwood TBL, Austad SN. 2000. Why do we age? Nature **408**: 233-238.

Kirkwood TBL. 2005. Understanding the odd science of aging. Cell **120**: 437-447.

Lapointe J, Hekimi S. 2010. When a theory of aging ages badly. Cellular and Molecular Life Sciences **67**:1-8.

Loschen G, Flohé L, Chance B. 1971. Respiratory chain linked H₂O₂ production in pigeon heart mitochondria. FEBS letters **18**:261-264.

Martínez DM. 1998. Mortality patterns suggest lack of senescence in *Hydra*. Experimental Gerontology **33**:217-225.

Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, Christensen H. 2010. Is telomere length a biomarker of aging? A review. Journal of Gerontology: Biological Sciences Medical Sciences doi:10.1093/gerona/gdq180

- McCord JM, Fridovich I. 1969. Superoxide dismutase: an enzymatic function for erythrocyte hemoglobin (hemocuprein). *The Journal of Biological Chemistry* **244**:6049-6055.
- Moody HR. 2009. *Aging: concepts and controversies*. 6:e uppl. Pine Forge Press, Newbury Park.
- Olovnikov AM. 1971. Principles of marginotomy in template synthesis of polynucleotides. *Doklady Akademii Nauk SSSR* **201**:1496-1499.
- Olovnikov AM. 1996. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Experimental Gerontology* **31**:443-448.
- Pearl R. 1928. *The rate of living: being an account of some experimental studies on the biology of life duration*. AA Knopf, New York.
- Van Raamsdonk JM, Hekimi S. 2010. Reactive oxygen species and aging in *Caenorhabditis elegans*: causal or casual relationship? *Antioxidants & Redox Signaling* **13**:1911-1953.
- Reznick DN, Bryant MJ, Roff D, Ghalambor CK, Ghalambor DE. 2004. Effect of extrinsic mortality on the evolution of senescence in guppies. *Nature* **431**:1095–1099
- Ricklefs RE. 1998. Evolutionary theories of aging: confirmation of a fundamental prediction, with implications for the genetic basis and evolution of life span. *The American Naturalist* **152**:24-44.
- Rubin H. 2002. Promise and problems in relating cellular senescence *in vitro* to aging *in vivo*. *Archives of Gerontology and Geriatrics* **34**:275-286.
- Sanz A, Fernández-Ayala DJM, Stefanatos RKA, Jacobs HT. 2010. Mitochondrial ROS production correlates with, but does not directly regulate lifespan in *Drosophila*. *Aging* **2**:200-223.
- Seymour RM, Doncaster, CP. 2007. Density dependence triggers runaway selection of reduced senescence. *Public Library of Science Computational Biology* **3**:2580-2589
- Stewart EJ, Madden R, Paul G, Taddei F. 2005. Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetrical division. *Public Library of Science Biology* **3**:295-300.
- Tkemaladze J, Chichinadze K. 2010. Centriole, differentiation, and senescence. *Rejuvenation research* **13**:339-342.
- Truelsen T, Thudium D, Gronbaek M. 2002. Amount and type of alcohol and risk for dementia. *Neurology* **59**:1313-1319.
- Vaupel JW, Baudisch A, Dölling M, Roach DA, Gampe J. 2004. The case for negative senescence. *Theoretical Population Biology* **65**: 339-351
- Williams GC. 1957. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* **11**:398-411.

Wright WE, Shay JW. 2000. Telomere dynamics in cancer progression and prevention: fundamental differences in human and mouse telomere biology. *Nature Medicine* **6**:849-851.

Wright WE, Shay JW. 2002. Historical claims and current interpretations of replicative aging. *Nature Biotechnology* **20**:682-688.

Yoshida K, Fujisawa T, Hwang JS, Ieko K, Gojobori T. 2006. Degeneration after sexual differentiation in *Hydra* and its relevance to the evolution of aging . *Gene* **385**:64-70.