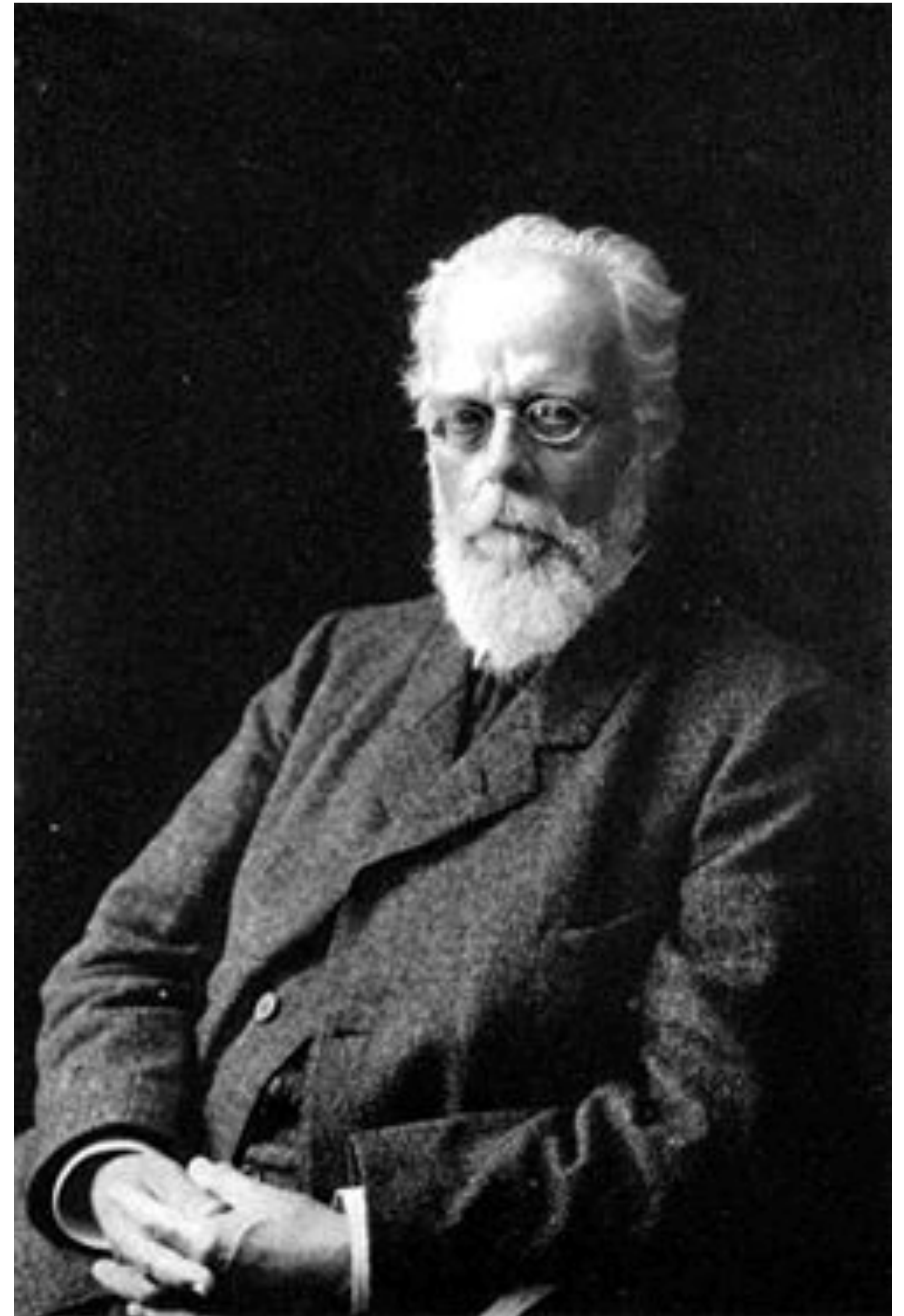


Genetyka człowieka III

Zmiany somatyczne - nowotwory, starzenie

Linia płciowa i soma

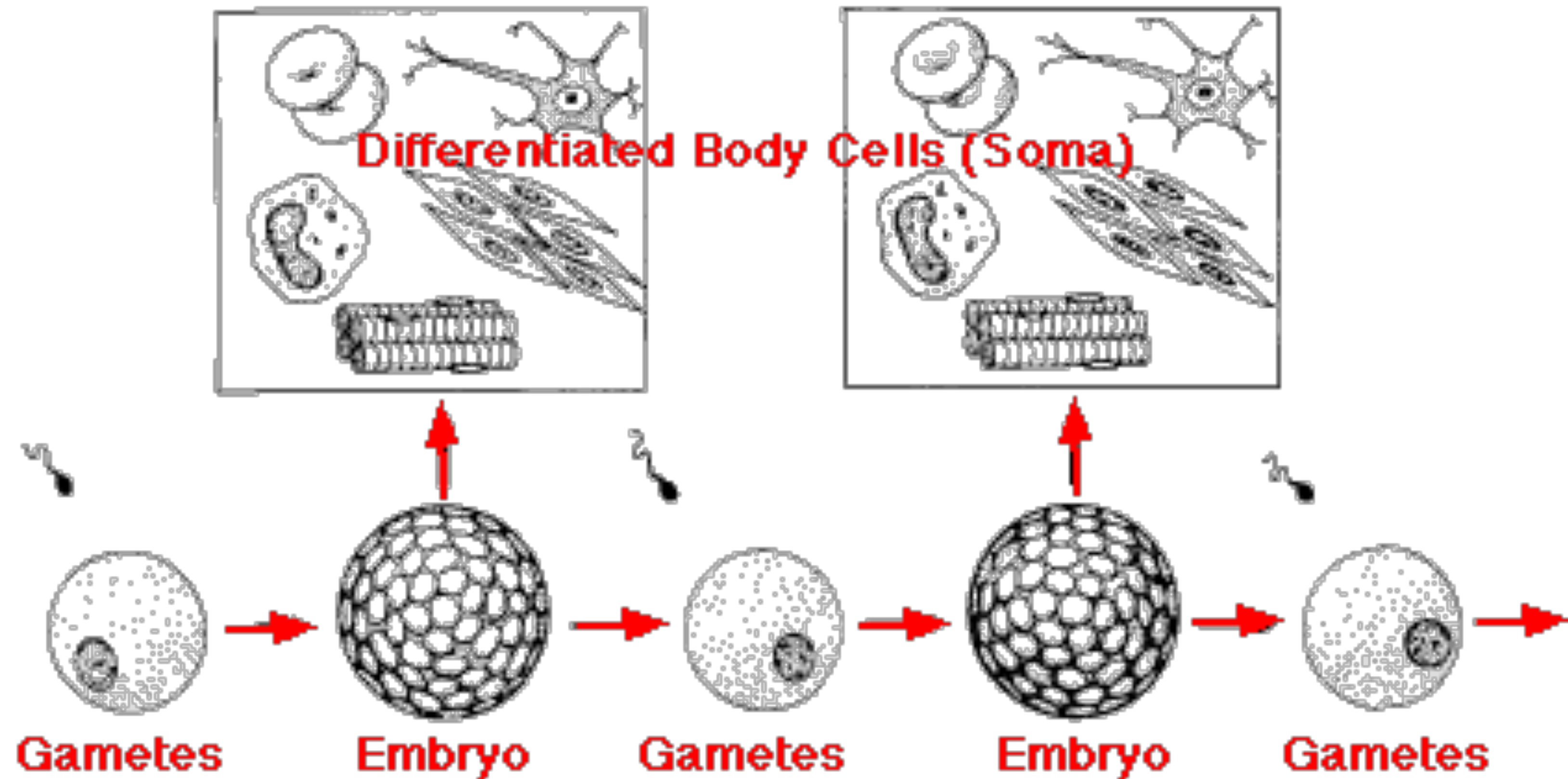
- U zwierząt są dwie grupy komórek
 - somatyczne - budują organizm, ale nie są przekazywane potomstwu
 - linii płciowej (plazmy zarodkowej) – tworzą gamety, ich genom przekazywany jest potomstwu
- Komórki somatyczne mają ograniczoną liczbę podziałów
 - tzw. granica Hayflicka
 - wyjątek – komórki macierzyste (granica zniesiona lub bardzo odsunięta) i **komórki nowotworowe**



August Weismann (1834-1914)

Linia płciowa i soma

- U człowieka embrion płci żeńskiej oddziela komórki linii płciowej w 15 tygodniu od zapłodnienia (pozostają zatrzymane w profazie I)



Choroba nowotworowa

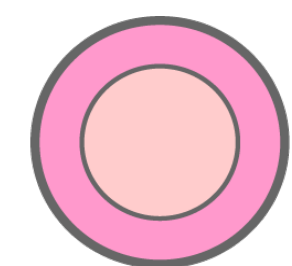
- Niekontrolowana proliferacja komórek
- Przerzuty
 - proliferacja bez przerzutów – nowotwór łagodny

Nie każdy nowotwór to “rak”

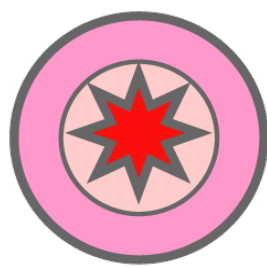
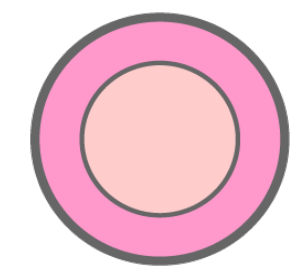
- Rak (*carcinoma*) – nowotwór złośliwy tkanki nabłonkowej
- Mięsak (*sarcoma*) - nowotwór złośliwy tkanki nienabłonkowej (włókniakomięsak, kostniakomiesak itp.)
- Chłoniak (*lymphoma*) - nowotwór złośliwy układu chłonnego
 - białaczka – z zajęciem szpiku
- Potworniak (*teratoma*) - nowotwór złośliwy komórek zarodkowych (pluripotencjalnych)
- Glejak (*glioma*) - nowotwór złośliwy komórek glejowych

Nowotwory są klonalne

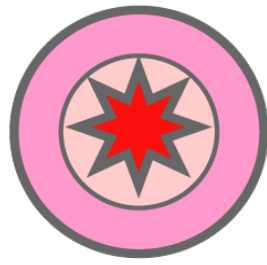
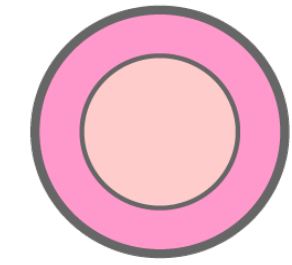
Komórka prawidłowa



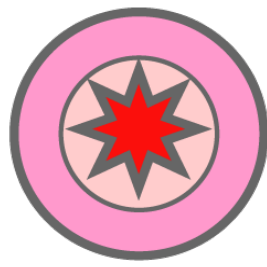
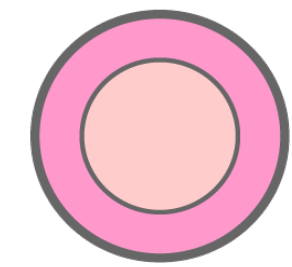
Pierwsza mutacja



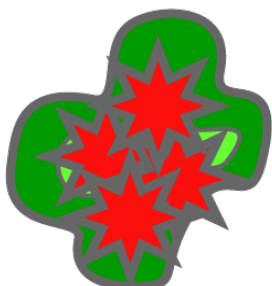
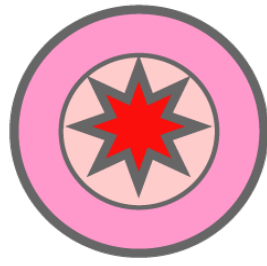
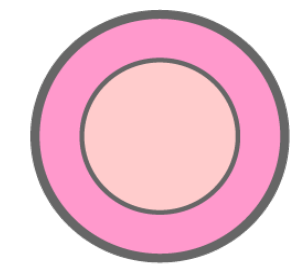
Druga mutacja



Trzecia mutacja



Kolejne mutacje



Komórki nowotworowe



Arrest by James Galt © 2014

Etapy rozwoju nowotworu

- Inicjacja – aktywacja onkogenów, zmiany ekspresji
- Promocja – utrwalenie zmian genetycznych, destabilizacja genomu
- Progresja – namnażanie *in situ*
- Inwazja – angiogeneza, przełamanie błony podstawnej, infiltracja, wejście do krwiobiegu
- Przerzuty – wtórne ogniska
- Nowotwór jest procesem mikroewolucyjnym – komórki konkurują o zasoby organizmu

Kancerogeneza

- Seria kolejnych wydarzeń
 - aktywacja proliferacji – onkogeny
 - dezaktywacja mechanizmów kontrolnych (antyonkogenów)
 - destabilizacja genomu – dalsze mutacje
 - uniknięcie senescencji związanej ze skróceniem telomerów, aktywacja telomerazy
 - zmiana profilu metabolicznego – zmiany w mtDNA
 - dalsze zmiany przy rozwoju guza, angiogeneza, przerzuty itp.
- Konkretna kolejność zdarzeń różna w różnych nowotworach

Niestabilność genomu

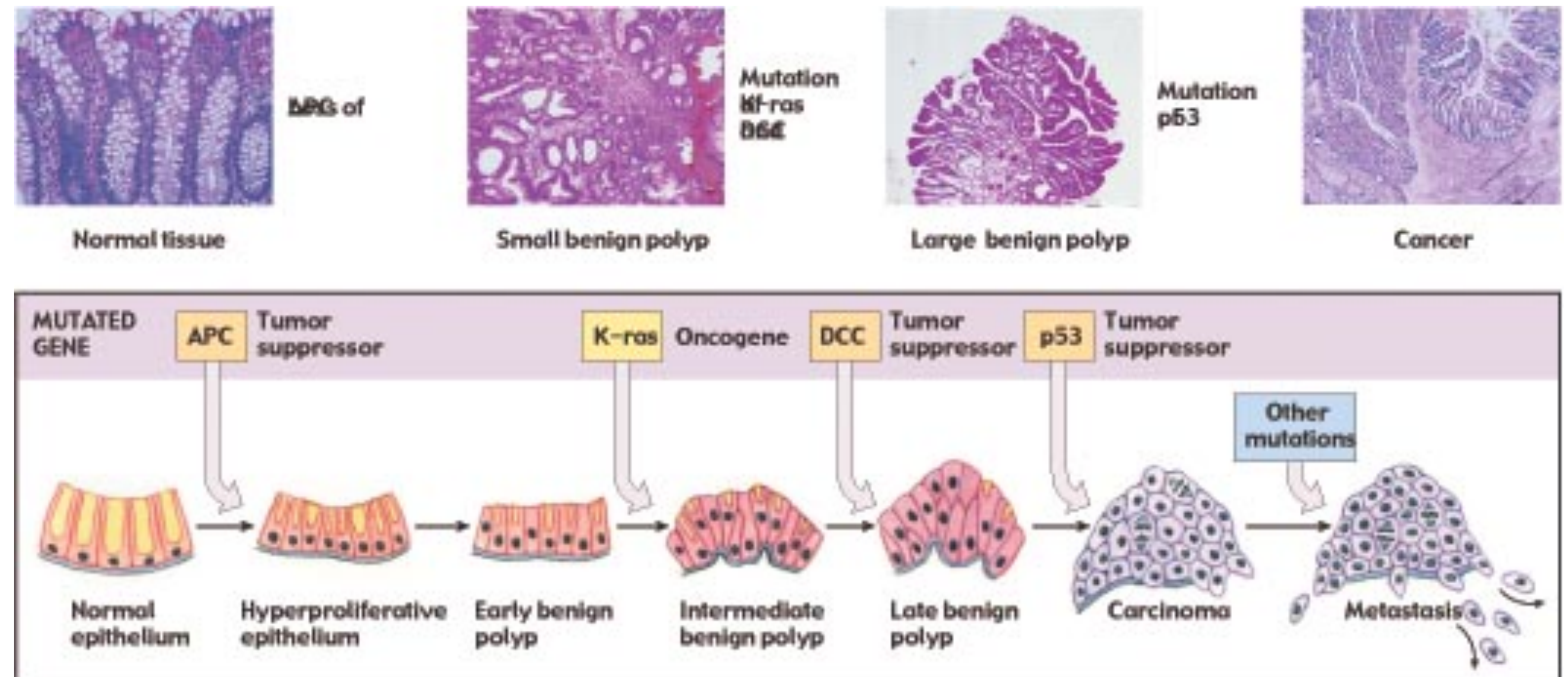
- Dodatnie sprzężenie zwrotne – mutacje zaburzające kontrolę cyklu mogą destabilizować genom, zwiększając prawdopodobieństwo kolejnych zaburzeń
- Niestabilność genomu jest typowym fenotypem komórki nowotworowej
 - rearanżacje chromosomów
 - zaburzenia rekombinacji
 - mobilizacja ruchomych elementów genetycznych
 - osłabienie mechanizmów wykrywania uszkodzeń DNA
 - **utrata mechanizmów zatrzymujących cykl komórkowy przy uszkodzeniach genomu**

Stany przednowotworowe i nowotworowe

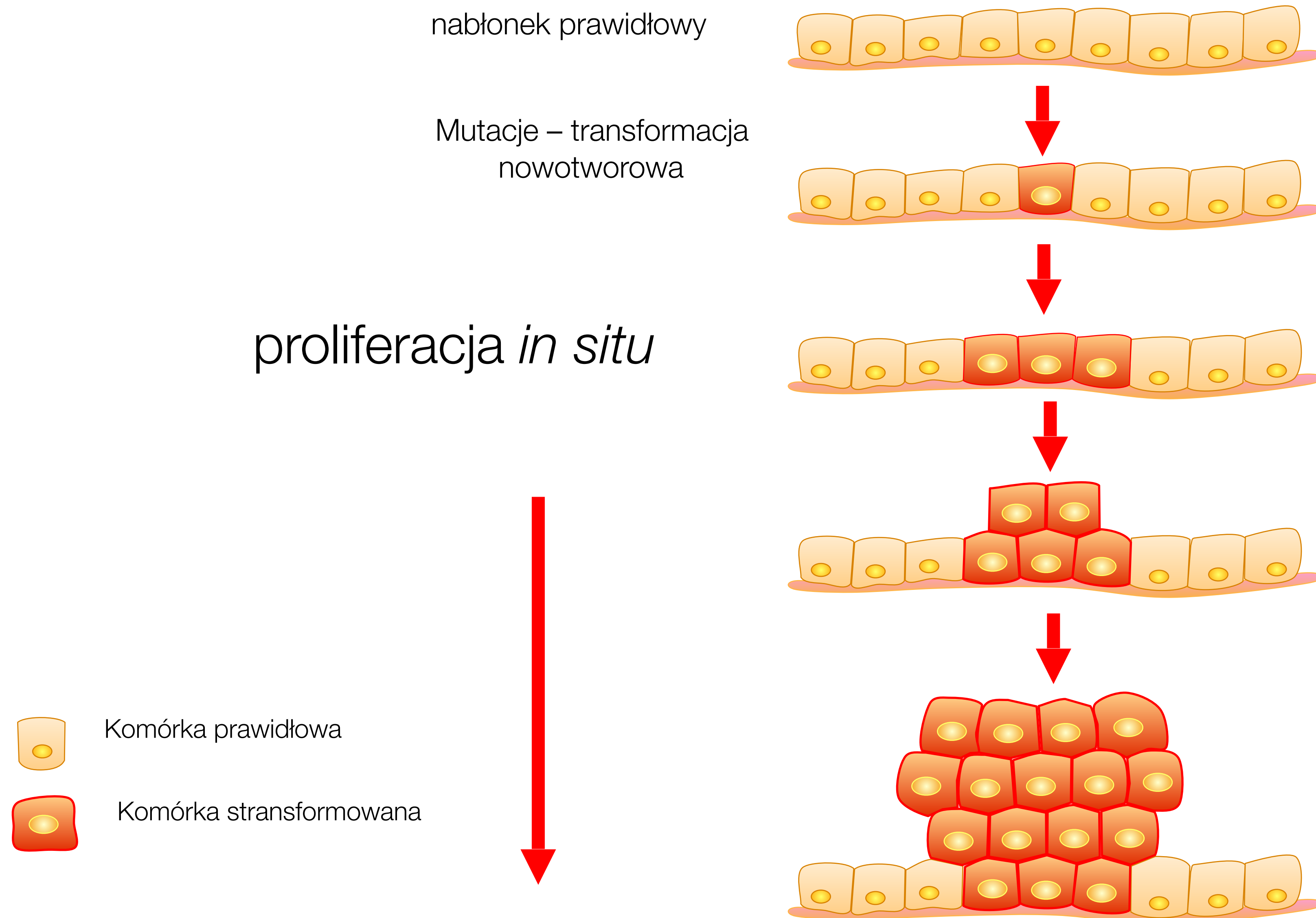
- Mutacja
- Hiperplazja (przerost) – zwiększenie liczby komórek
- Dysplazja - zmiany cytologiczne oraz zaburzenia w architekturze tkanki
- Rak *in situ* (guz)
- Rak przerzutowy (złośliwy)

Rozwój nowotworu

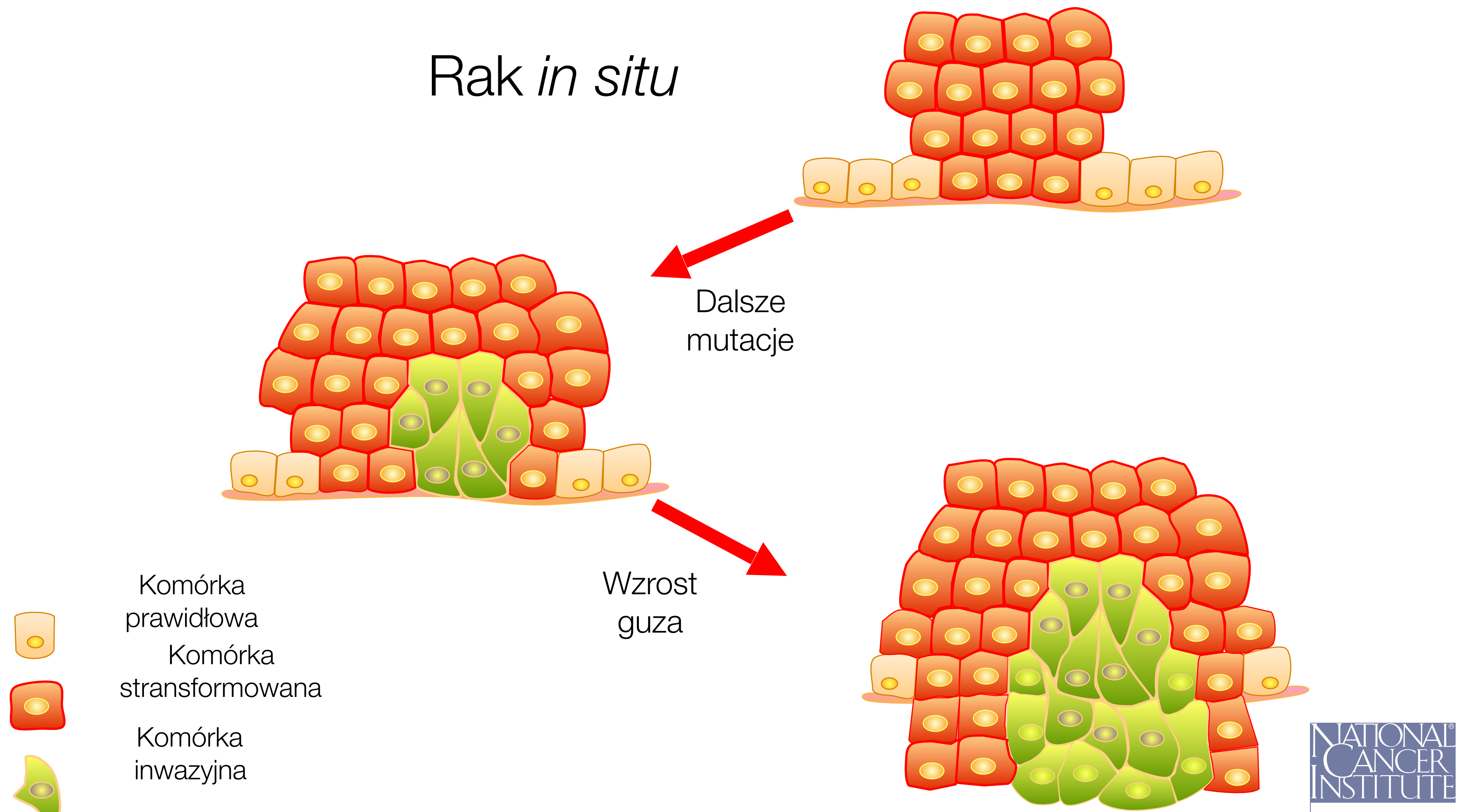
- Jedna komórka zaczyna
- Milion komórek rozwija
 - GUZ 1 mm
- Miliard komórek wykrywa
 - GUZ 1 cm
- Bilion (10^{12}) komórek zabija.
 - GUZ 1 kg



Inicjacja i progresja raka

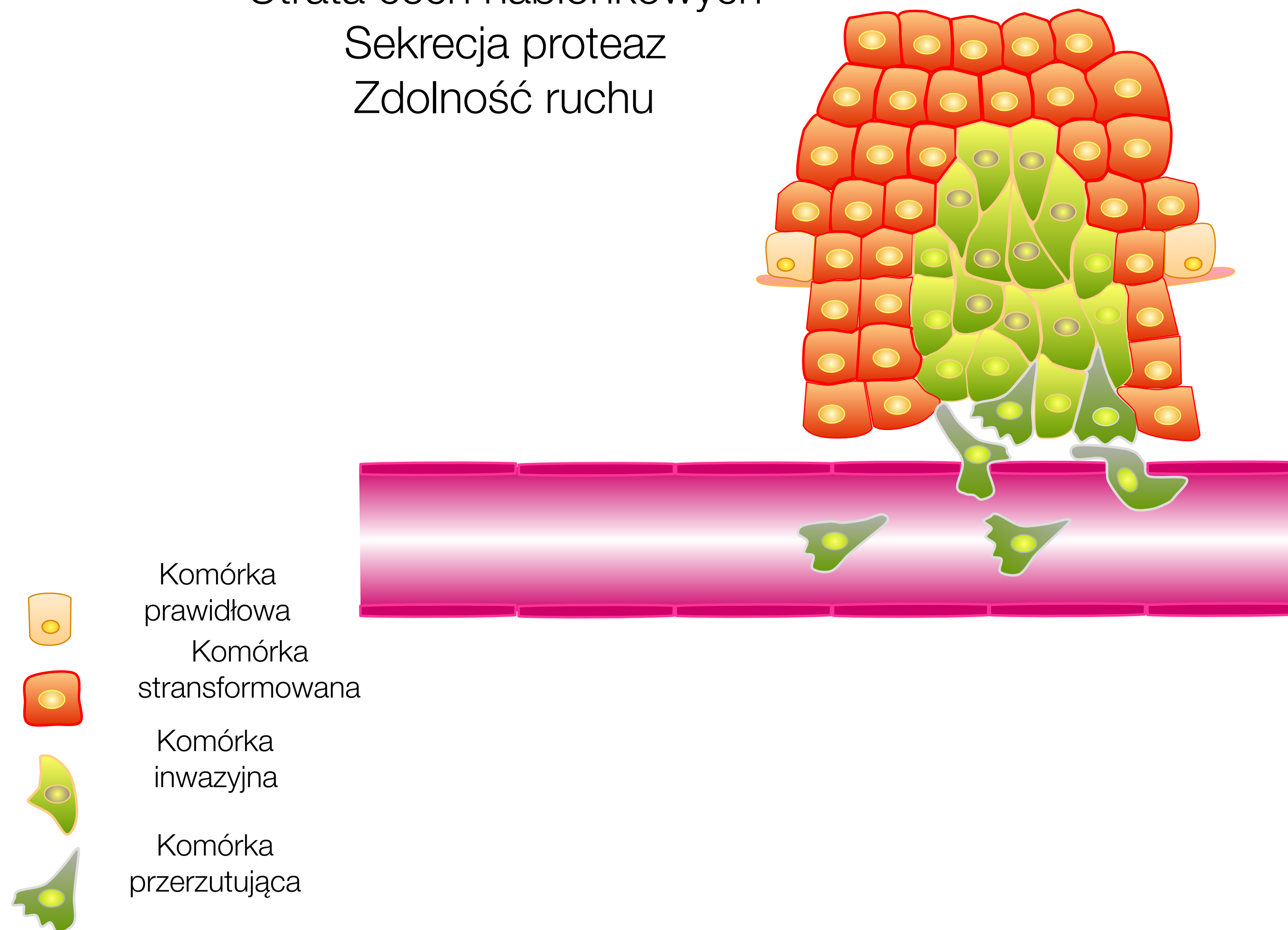


Inwazja raka

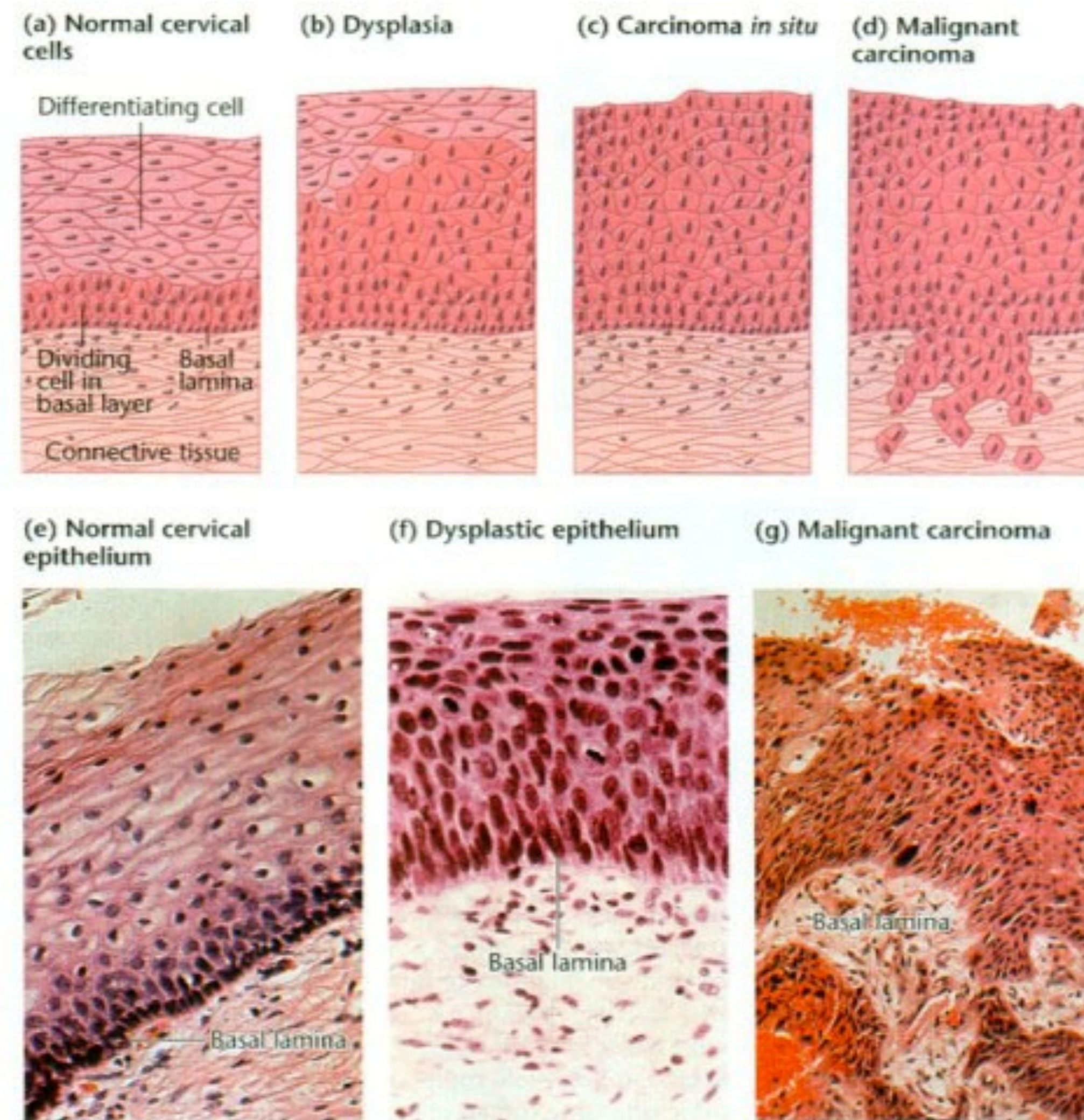


Rak - przerzuty

Oporność na hipoksję
Utrata cech nabłonkowych
Sekrecja proteaz
Zdolność ruchu



Progresja raka szyjki macicy



Nowotwory - genetyka i przyczyny

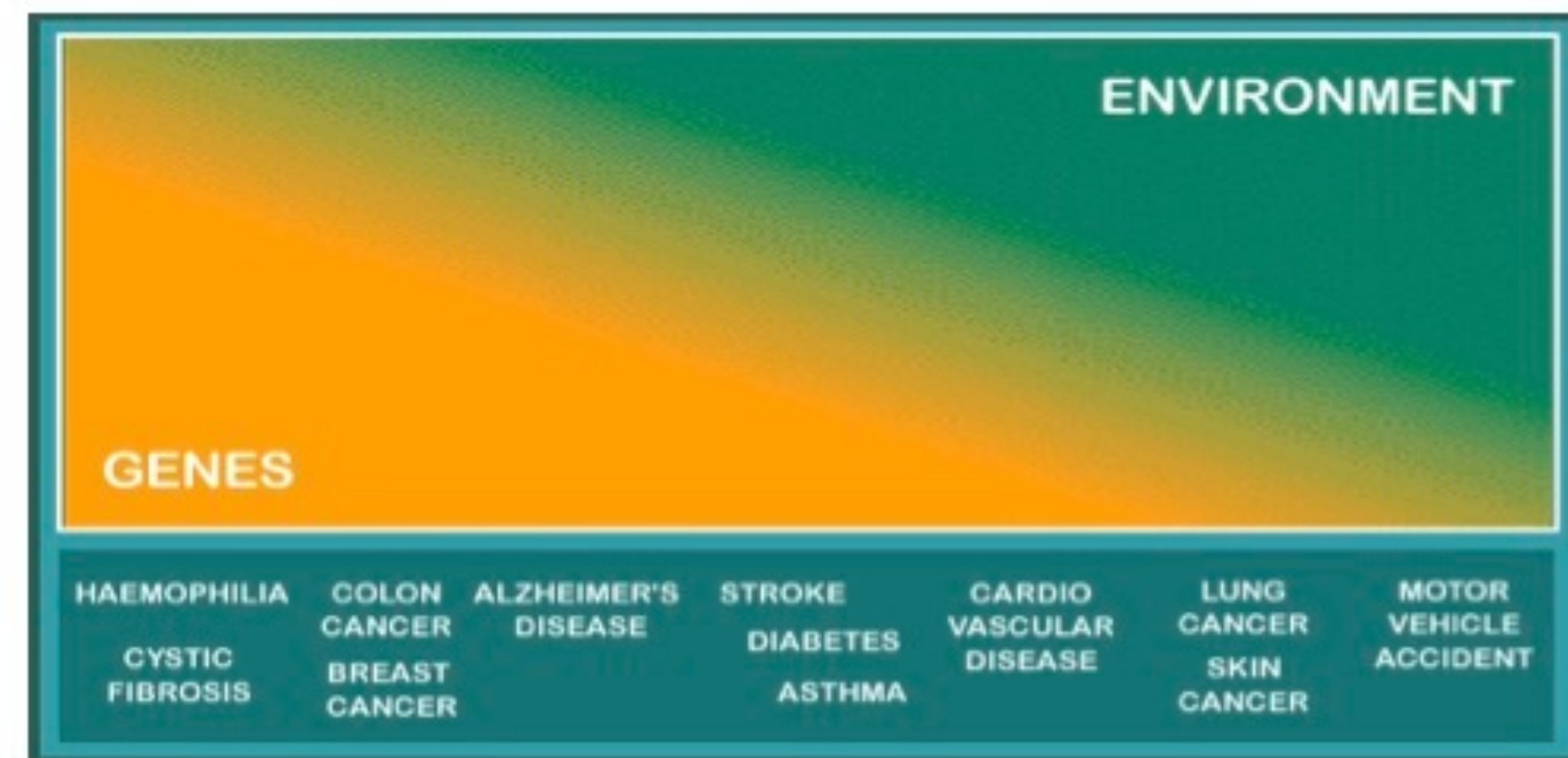
- Mutacje somatyczne – zaburzenie genetyczne, ale nie dziedziczne
 - karcynogeny – przeważnie zwiększają częstość mutacji
- Genetyczne czynniki ryzyka
 - Genotyp wpływa na **ryzyko** zachorowania, ale nie na zasadzie sprawczości
 - Dziedziczenie wieloczynnikowe!
- Dziedziczone zespoły podatności na określone nowotwory
 - Dziedziczne mutacje o wysokiej penetracji (sprawcze)

Nowotwory - genetyka i przyczyny

- Onkogenne wirusy i bakterie
 - różne mechanizmy molekularne
- Procesy fizjologiczne
 - np. przewlekły stan zapalny

Nowotwory - geny i środowisko

- W różnych nowotworach udział czynnika dziedzicznego i środowiskowego jest różny
- Przeważnie środowiskowe:
 - czerniak (UV)
 - rak płuca (zanieczyszczenia powietrza, palenie)
 - rak żołądka (*H. pylori*)
 - rak szyjki macicy (HPV)
- Duży udział genów:
 - rak piersi
 - rak okrężnicy



Czynniki ryzyka - przykłady

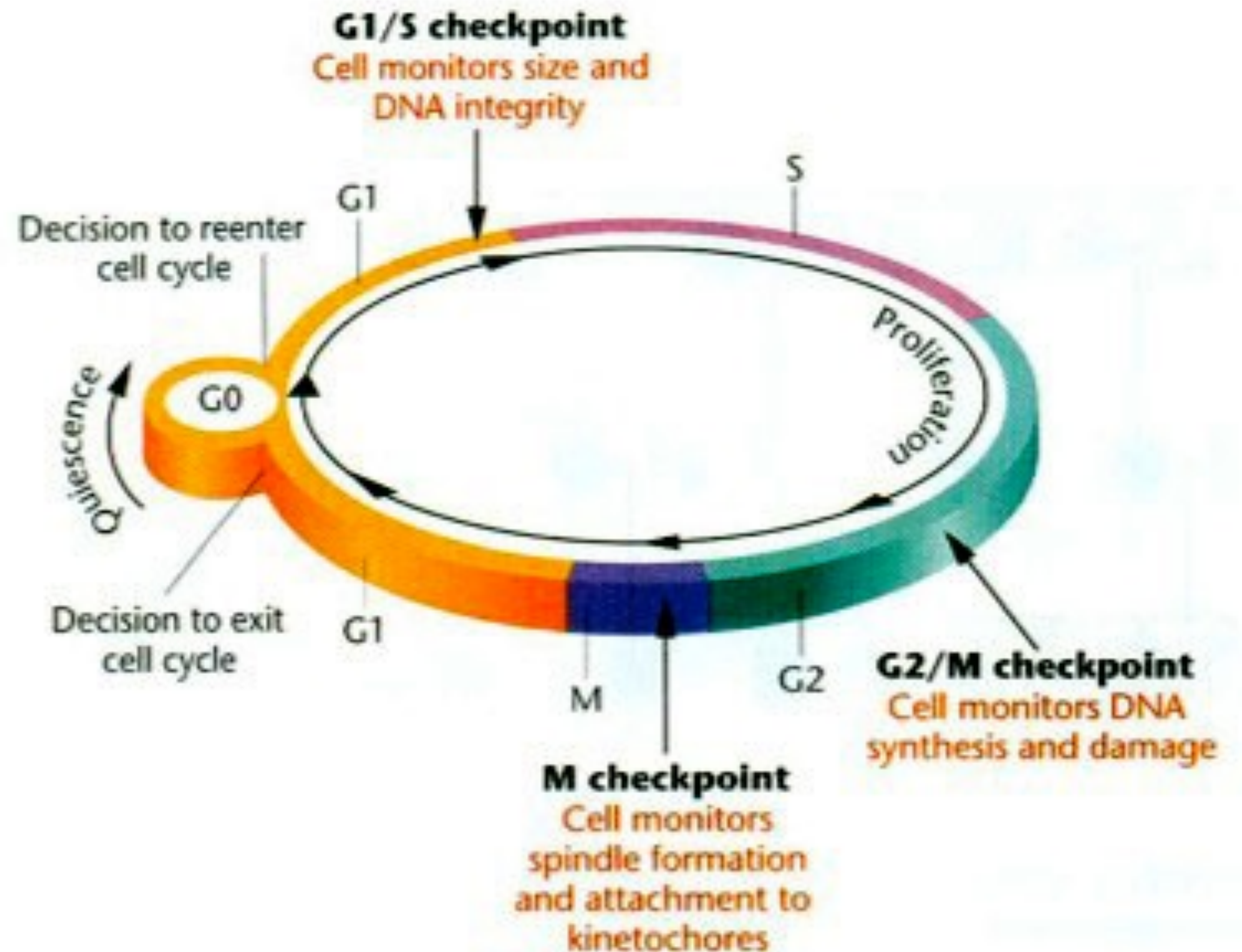
Nowotwór	Czynniki ryzyka
Rak płuca	Dym tytoniowy Radon Azbest itp. Zanieczyszczenia powietrza
Rak trzustki	Palenie tytoniu Cukrzyca Przewlekłe zapalenie trzustki
Rak piersi	Promieniowanie Ryzyko odziedziczne
Rak jelita grubego	Polipy Mutacje spontaniczne Dieta Palenie tytoniu Choroba Crohna
Białaczki	Promieniowanie Chemioterapia HTLV Zespół Downa

Zarys genetyki nowotworów

- Genetyczna kontrola podziałów komórki
 - Czynniki regulacji dodatniej - **protoonkogeny**
 - nowotworom sprzyjają mutacje neomorficzne i hipermorficzne - zmutowane allele to **onkogeny**
 - np. czynniki wzrostu i ich receptory, elementy szlaków przekazywania sygnału (np. kinazy białkowe, białka G), czynniki transkrypcyjne
 - Czynniki regulacji ujemnej – **antyonkogeny (supresory nowotworów)**
 - nowotworom sprzyjają mutacje nullomorficzne i hipomorficzne
 - np. p53, Rb
- Zapewnienie stabilności genomu
 - **naprawa DNA, kontrola rekombinacji**

Zaburzenia kontroli cyklu komórkowego

- Komórki spoczynkowe – faza G0
- Komórki dzielące się – cykl z 3 punktami kontrolnymi
- Większość odróżnicowanych komórek wchodzi w G0
- Komórki nowotworowe nie wchodzi w G0
- Przyczyną jest często zaburzenie kaskady sygnału wzrostu (czynniki wzrostu)



Teoria wirusowa i teoria mutacyjna

- Wirusy onkogenne (np. retrowirusy) – niosą geny zwane onkogenami
- Czynniki mutagenne zwykle są karcynogenami
- Mechanizm molekularny bywa ten sam
 - mutacje w genach kodujących czynniki regulacji zmieniają protoonkogen w onkogen
 - onkogeny niektórych (nie wszystkich!) wirusów są zmutowanymi allelami protoonkogenów gospodarza (retrowirusy)

Onkogeny

- Geny, których produkty stymulują patologiczne podziały komórek
- Zmutowane allele protoonkogenów - genów z genomu komórki
- Geny niesione przez patogeny (wirusy, bakterie)
 - zmutowane allele protoonkogenów
 - onkogeny specyficzne dla patogenów

Wirusy onkogenne

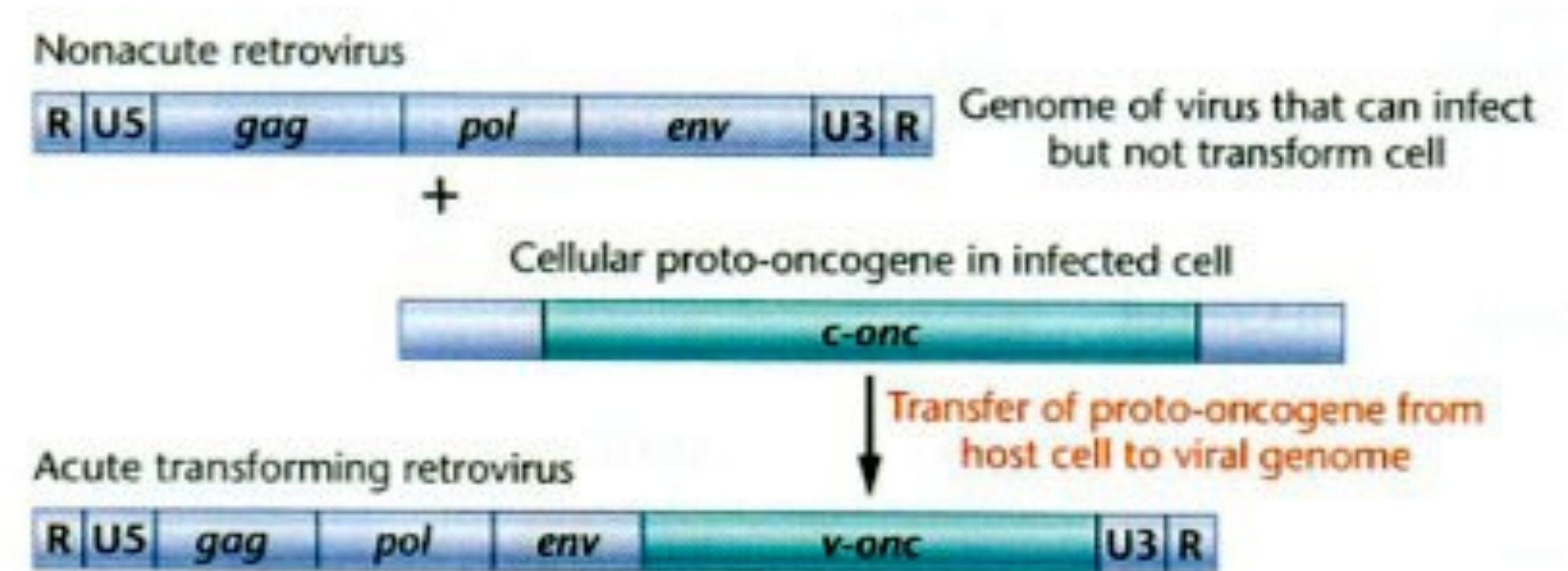
- Retrowirusy (RNA) niosące zmutowany onkogen pochodzenia genomowego – efekt ten sam, jak przy mutacji protoonkogenu
- Inne wirusy RNA i DNA (HPV, EBV, adenowirus itp.) – kodują białka interferujące z kontrolą podziałów
 - aktywują kaskady sygnalizacyjne (np. HBx wirusa zapalenia wątroby C)
 - inaktywują antyonkogeny (np. E6 i E7 wirusa HPV)
 - oddziałują z elementami regulacji podziałów (adenowirus)

Retrowirusy i nowotwory

- Retrowirusy nie są istotnym czynnikiem nowotworzenia u człowieka
- Zwierzęce retrowirusy onkogenne odegrały istotną rolę w odkryciu mechanizmów nowotworzenia
 - 1975 Bishop & Varmus – onkogen Src jest obecny w genomie komórek (Nobel 1989)
 - powiązanie onkogenów z regulacją wzrostu komórek – sis/PDGF; erb-B/EGFR,
 - jeden z pierwszych przykładów wykorzystania porównywania sekwencji i baz danych (Waterfield et al. 1983; Downward et al. 1984)

Retrowirusy onkogenne

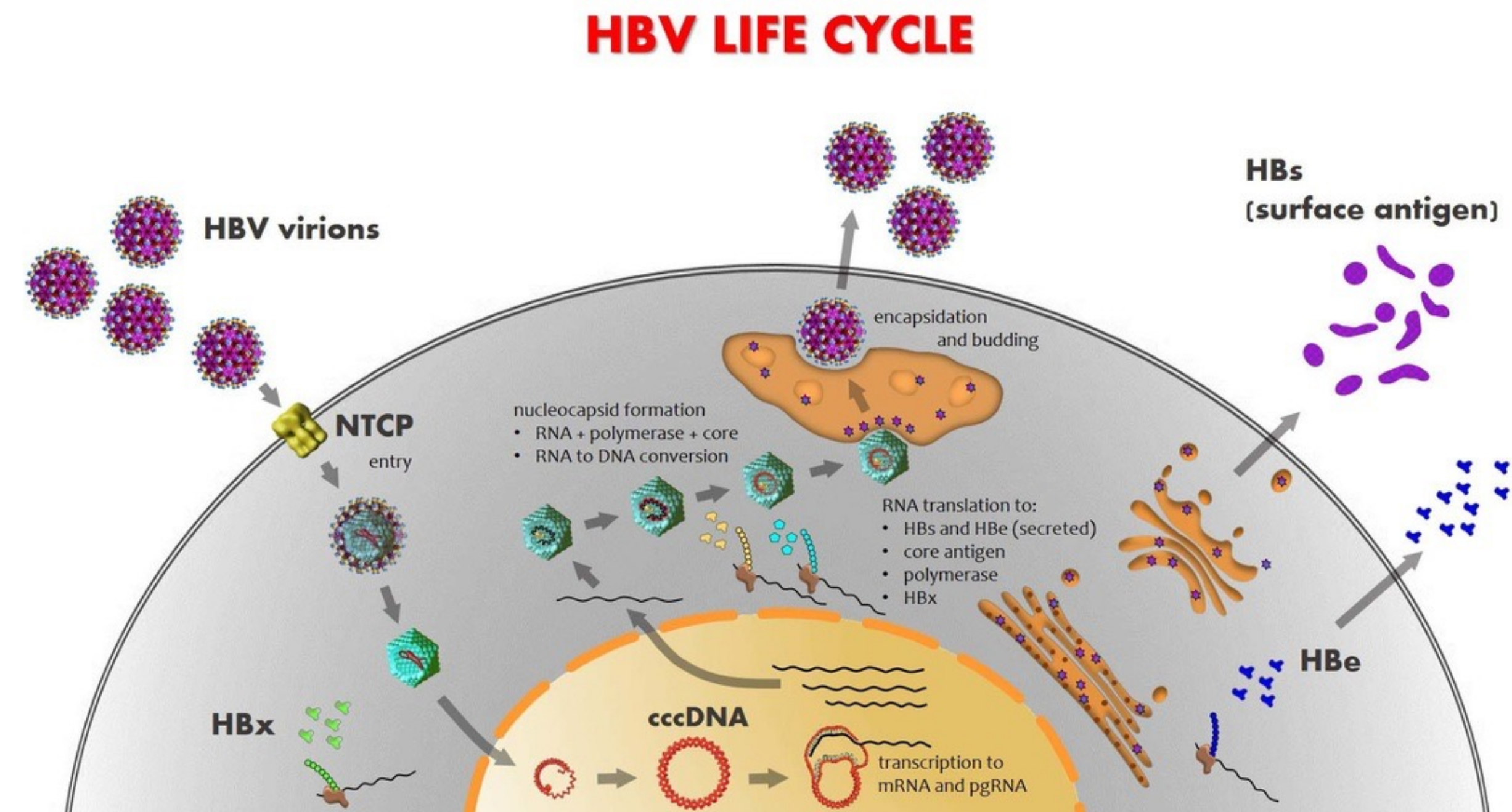
- Onkogen w genomie wirusa - pochodzi od protoonkogenu gospodarza
- Niekiedy wirus nie przenosi onkogenu, wystarcza działanie silnego promotora wirusowego na geny gospodarza
- Występują u wielu zwierząt, ale praktycznie nie u człowieka
 - wyjątki - HTLV-1 i 2 (*Human T-cell Leukemia Virus*) – rzadkie formy białaczek, bardzo długi czas od infekcji do rozwoju choroby



W. S Klug, M.R Cummings "Concepts of Genetics" 8th edition, Prentice Hall, 2005

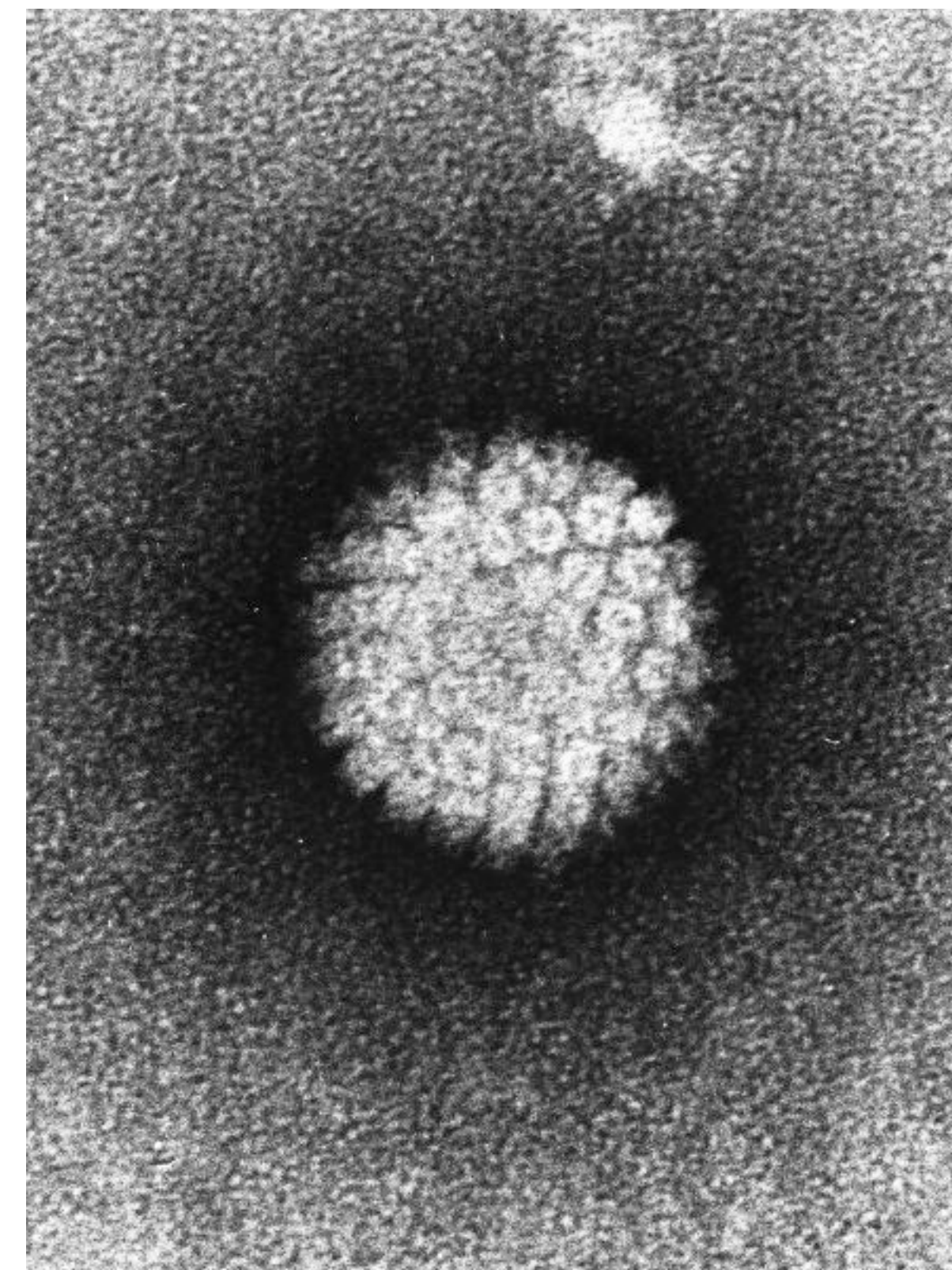
Inne wirusy onkogenne

- HPV - rak szyjki macicy, raki głowy i szyi, raki prącia
- HBV, HCV - rak wątroby
- Wirus Epsteina-Barr - chłoniaki



HPV i nowotwory

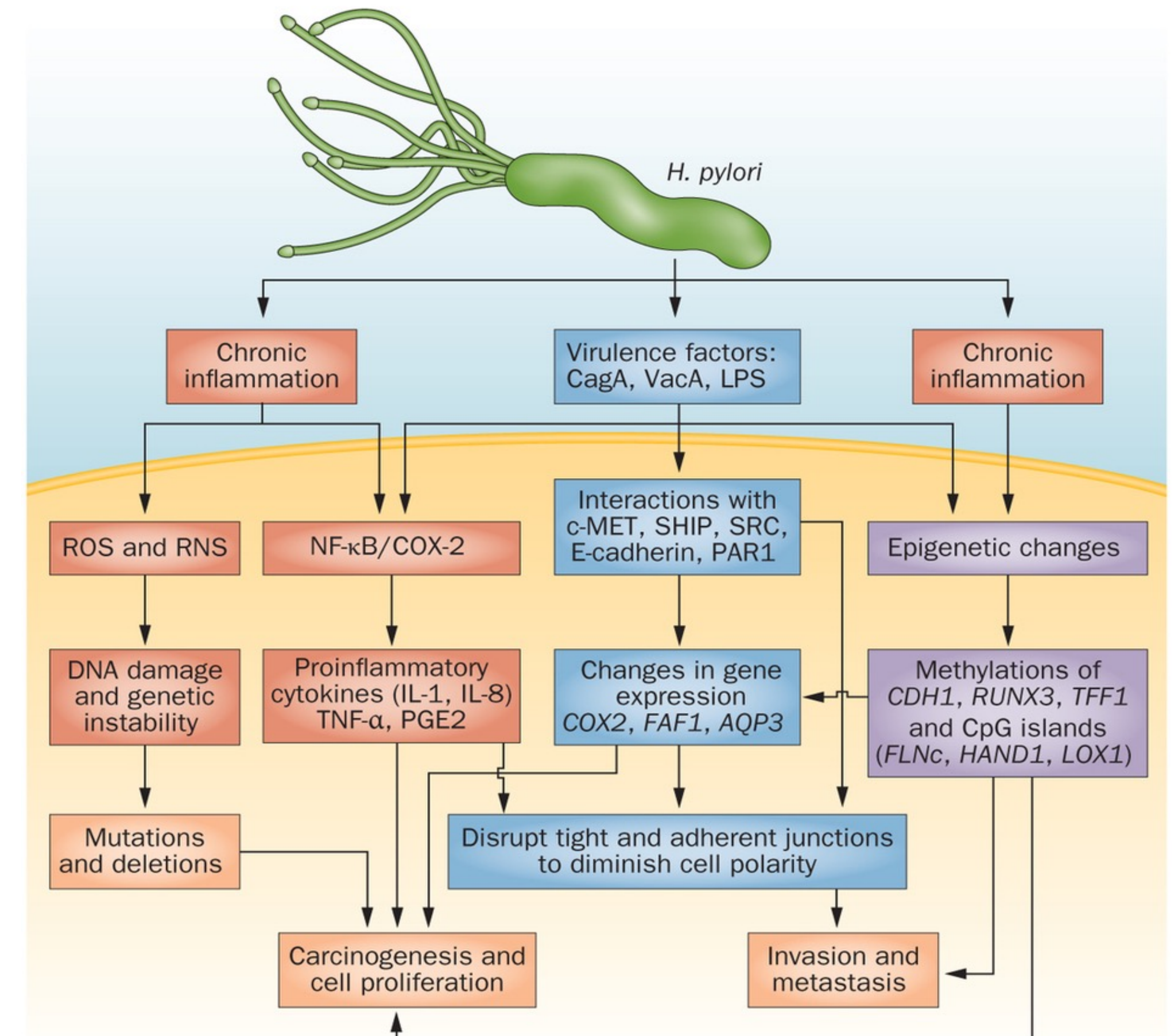
- Wirusy przenoszony drogą płciową
- Najczęstsze infekcje przenoszone tą drogą - ponad 50% dorosłych
- HPV typu 16 i 18 są istotnym czynnikiem ryzyka nowotworów
 - 70% wszystkich przypadków raka szyjki macicy, 85% raka odbytu, raki jamy ustnej
- Od 2006 roku dostępne szczepionki
 - w Polsce dostępne, ale przeważnie nie refundowane



NIH-Visuals Online

Bakteria kancerogenna - *Helicobacter pylori*

- Czynn timer sprawczy wrzodów żołądka
- Karcynogen grupy I



Nobel 2005

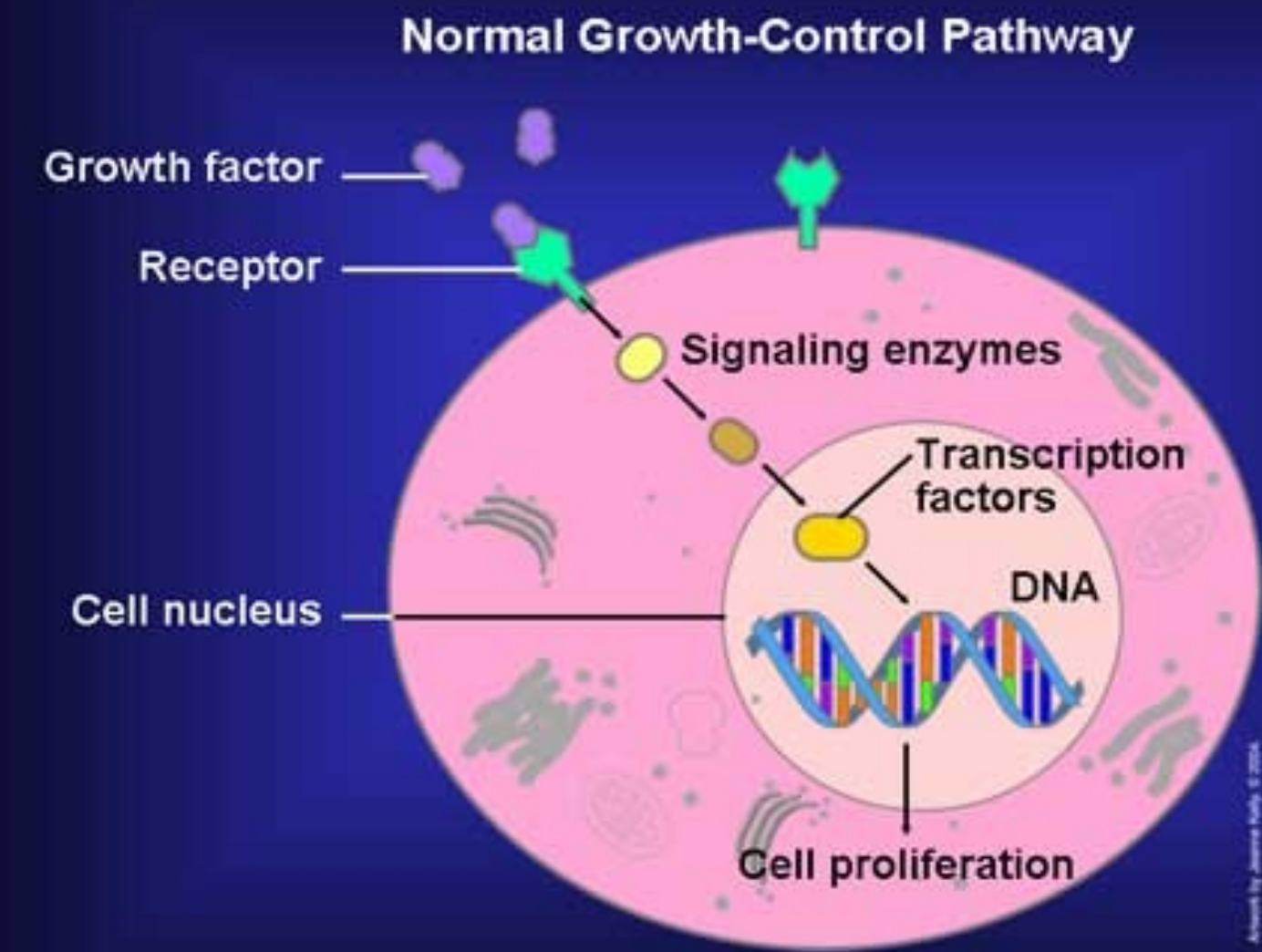
- Barry Marshall & Robin Warren
- Odkrycie roli *H. pylori* w patogenezie wrzodów żołądka



Mechanizmy komórkowe

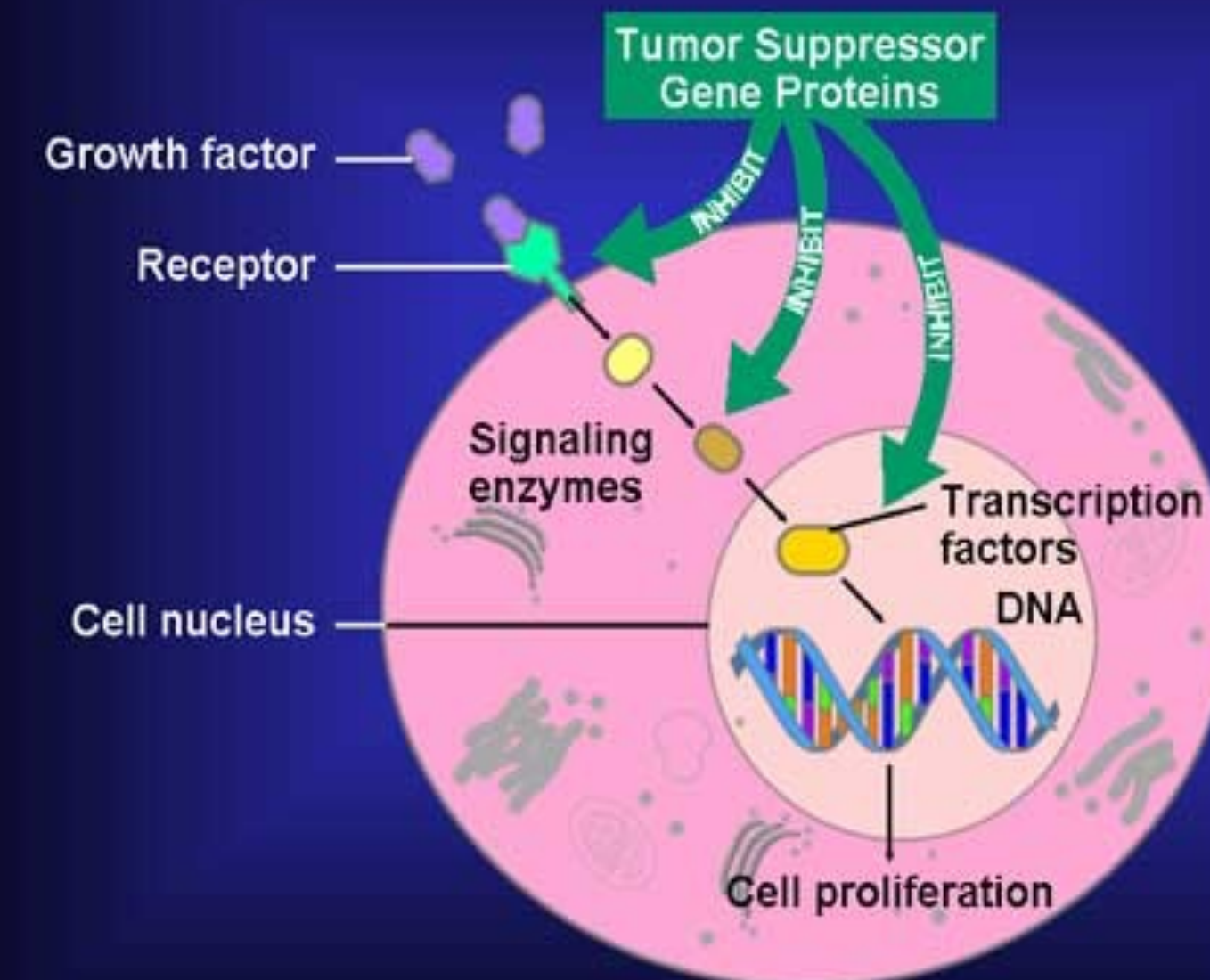
- Czynniki kontroli podziałów
- pozytywnej - protoonkogeny/onkogeny
- negatywnej - supresory nowotworów (antyonkogeny)

Proto-Oncogenes and Normal Cell Growth



NATIONAL
CANCER
INSTITUTE

Tumor Suppressor Genes Act Like a Brake Pedal

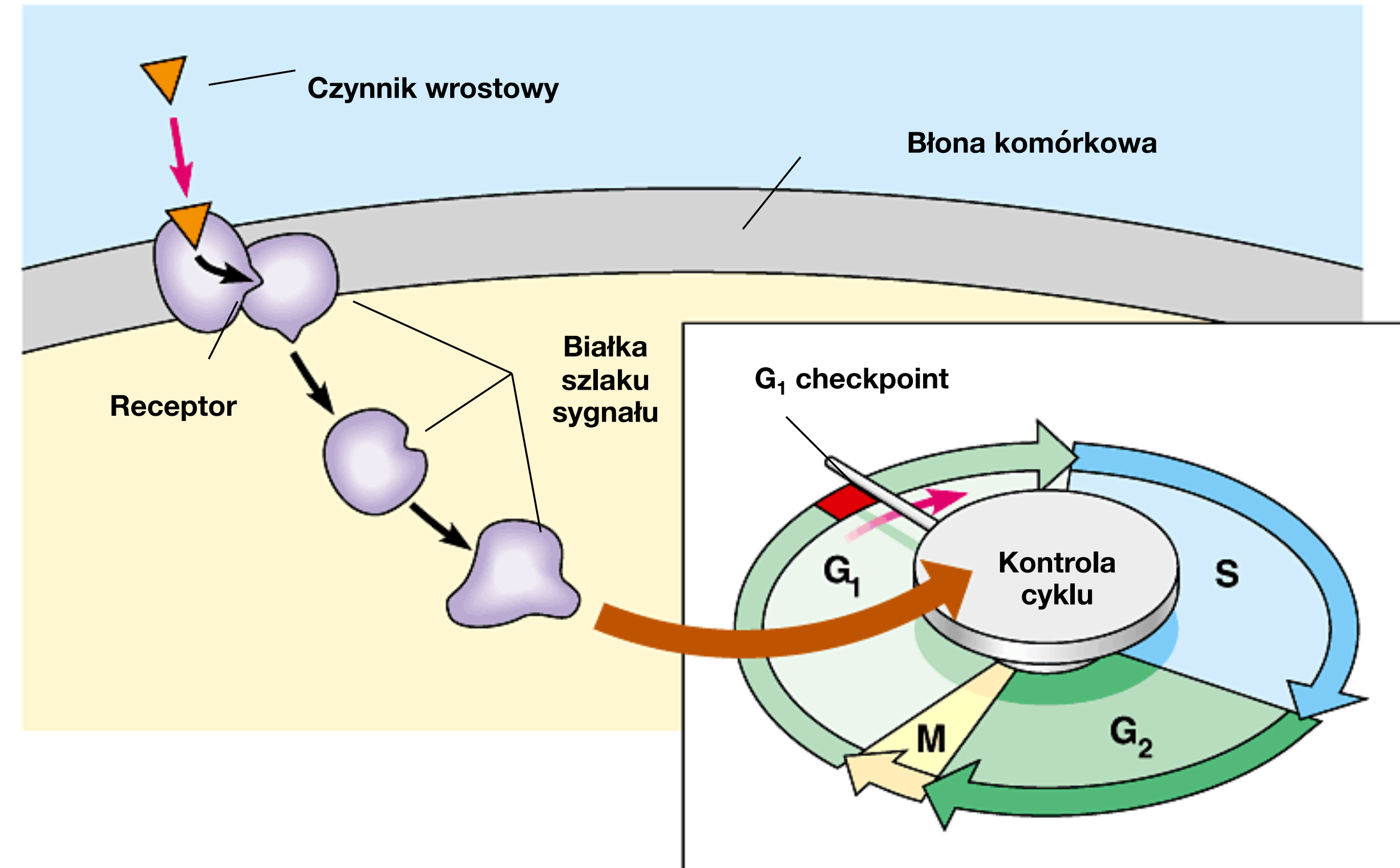


Adapted by Jennifer Kelly, © 2004

NATIONAL
CANCER
INSTITUTE

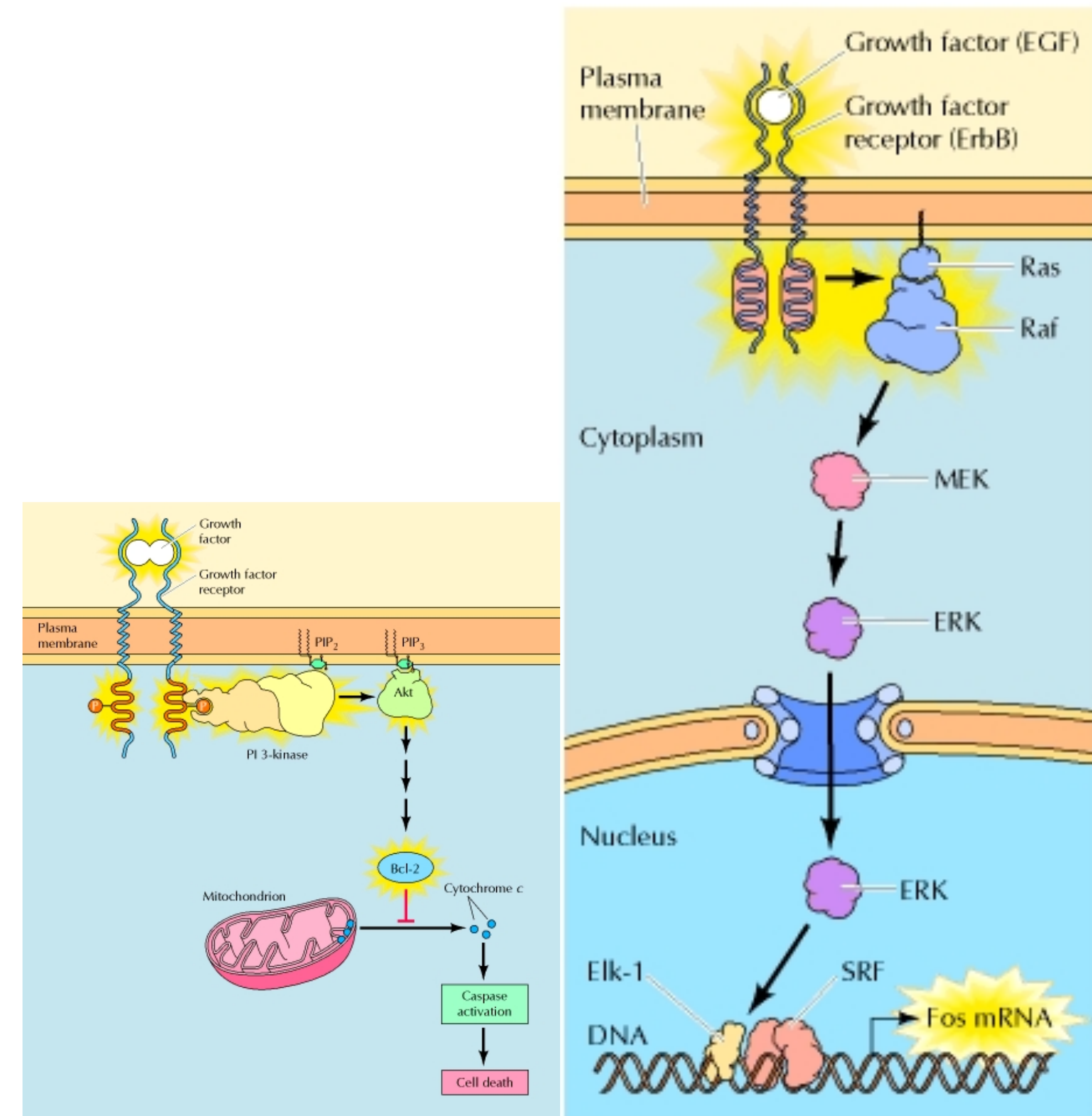
Protoonkogeny i onkogeny

- czynniki dodatniej kontroli podziałów
- **onkogen** – allel zmutowany, **protoonkogen** – prawidłowy
- nowotworom sprzyjają mutacje **neomorficzne** i **hipermorficzne** powodujące aktywację
- zwykle mutacje dominujące
- mutacje somatyczne



Protoonkogeny i onkogeny

- kodują przykładowo:
 - czynniki wzrostu i ich receptory
 - elementy szlaków przekazywania sygnału (np. kinazy białkowe, białka G)
 - czynniki transkrypcyjne
 - negatywne regulatory apoptozy



Co aktywuje onkogeny?

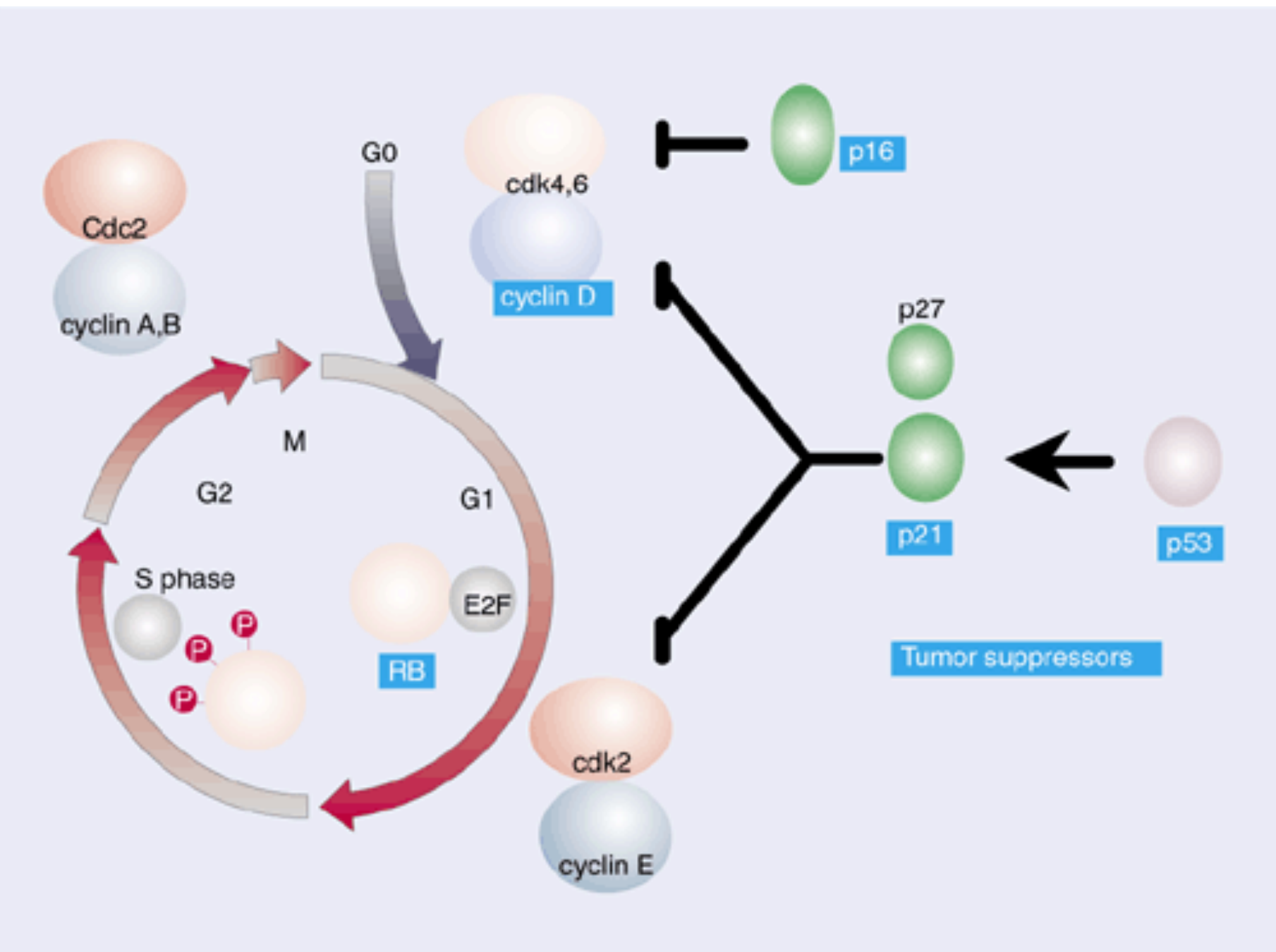
- Mutacja somatyczna
- Czynniki mutagenne (UV, promieniowanie jonizujące, chemiczne)
- Patogen (np. HPV, *H. pylori*)

Antyonkogeny (supresory nowotworów)

- Czynniki negatywnej kontroli podziałów
- nowotworom sprzyjają mutacje **nullomorficzne** i **hipomorficzne** - inaktywujące
- np. p53, pRb
- mutacje somatyczne i niekiedy odziedziczone

Figure 28.23

Several components concerned with G0/G1 or G1/S cycle control are found as tumor suppressors.



Ile jest protoonkogenów i antyonkogenów?

- Zidentyfikowano ~600 protoonkogenów ludzkich, z czego ~ 100 to najbardziej znane i często zmutowane w nowotworach
- Zidentyfikowano ~700-800 supresorów nowotworów, z czego ~15 to najbardziej znane i często zmutowane w nowotworach
 - w tym ~80 miRNA

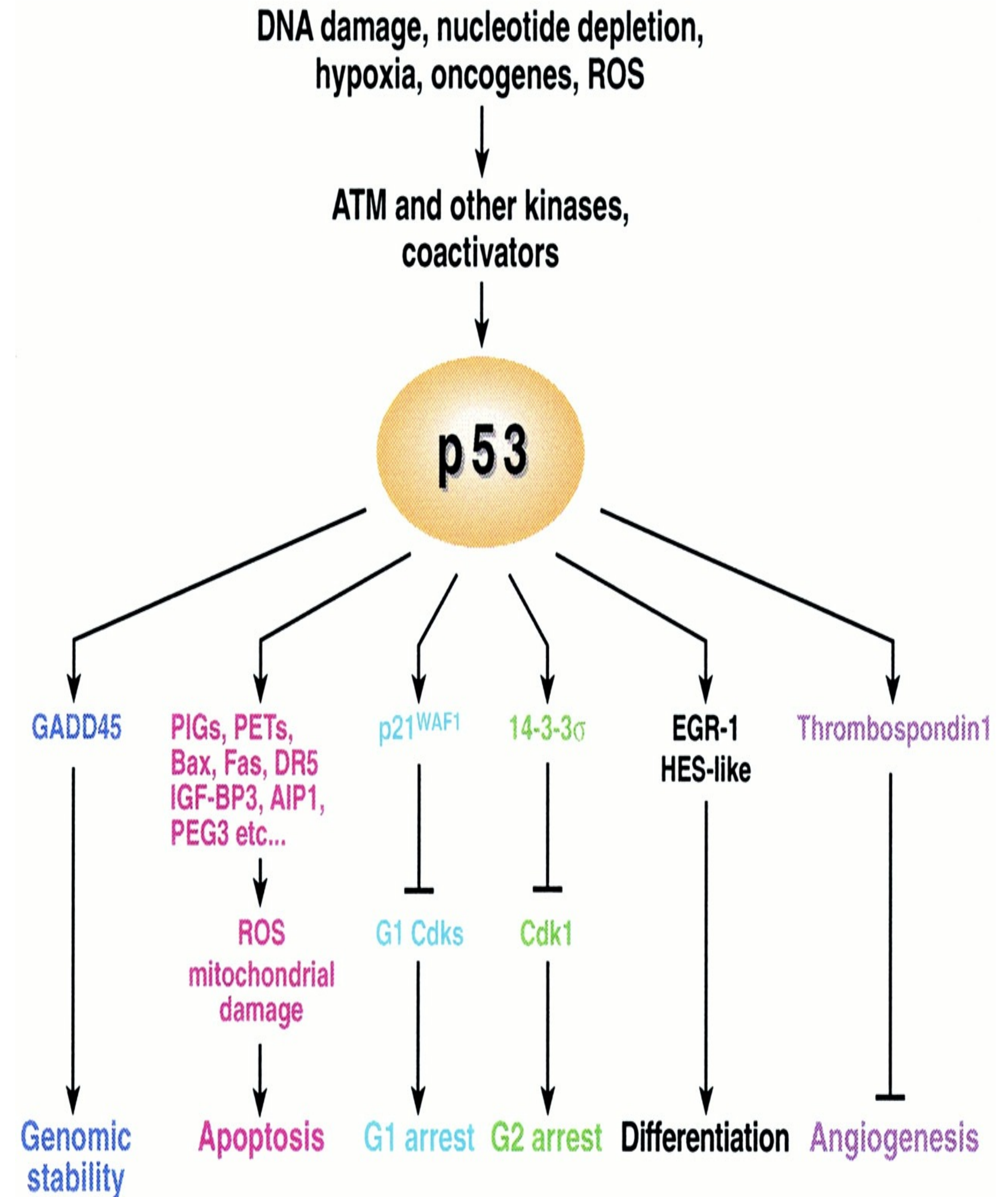
Źródła:

<http://www.uniprot.org/uniprot/?query=keyword:KW-0656>

<http://bioinfo.mc.vanderbilt.edu/TSGene/>

p53

- gen *TP53* zmutowany w większości nowotworów
- Działa jako tetramer - uszkodzenie jednego allelu częściowo osłabia funkcje i destabilizuje genom
- “Strażnik genomu”
 - aktywacja naprawy DNA
 - zatrzymanie cyklu (G1/S) przy uszkodzonym DNA
 - inicjacja apoptozy



p53 - strážník genomu

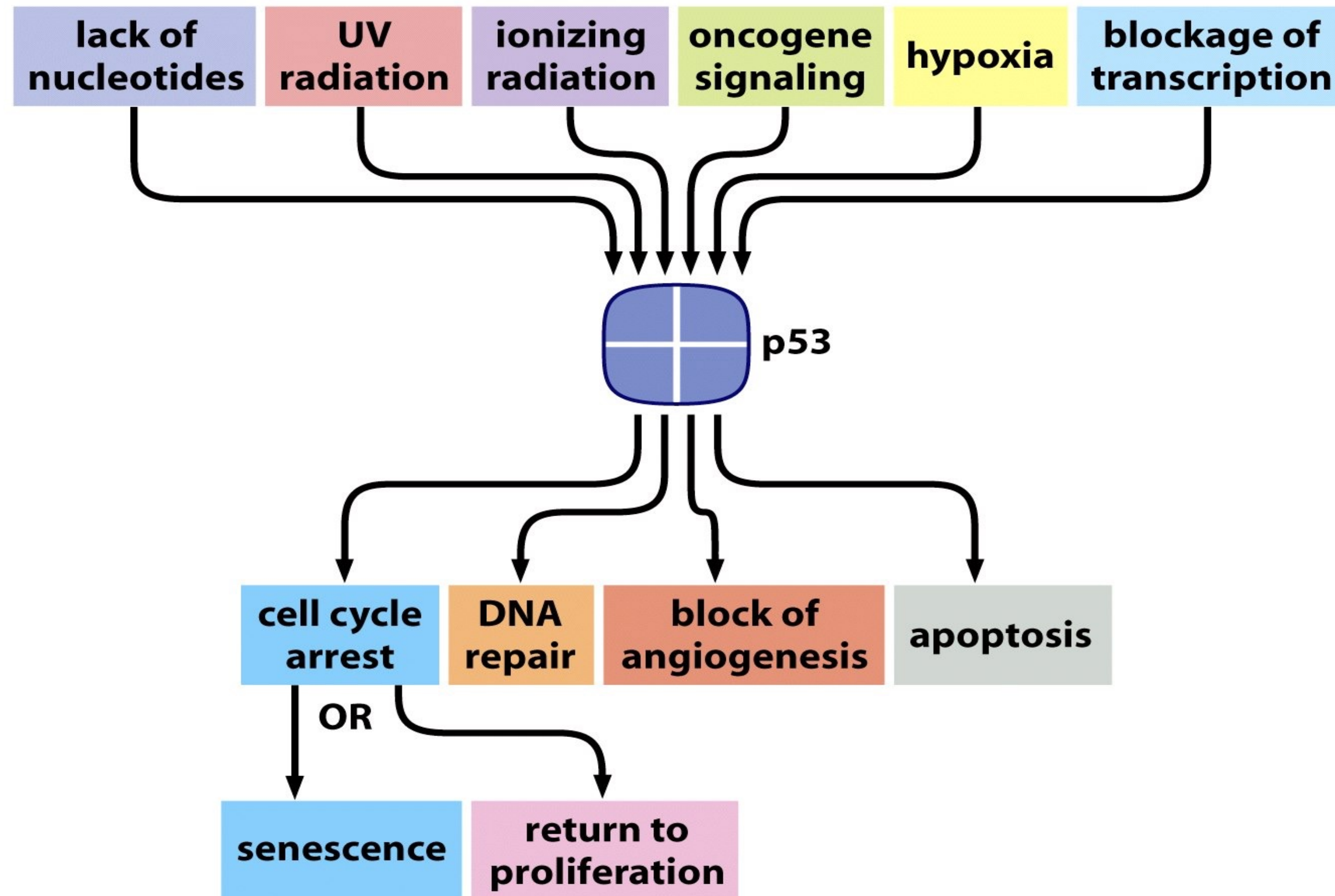
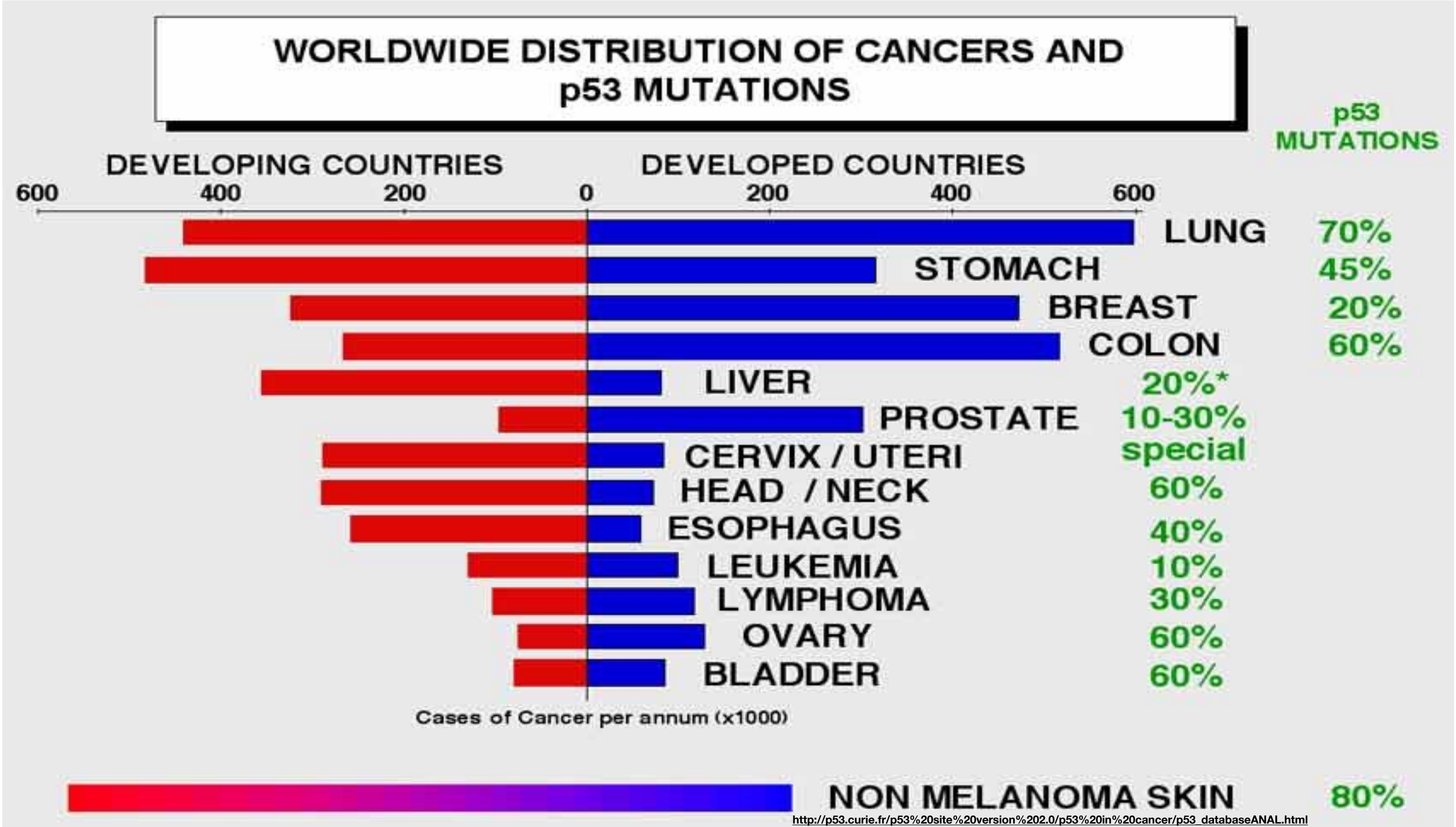


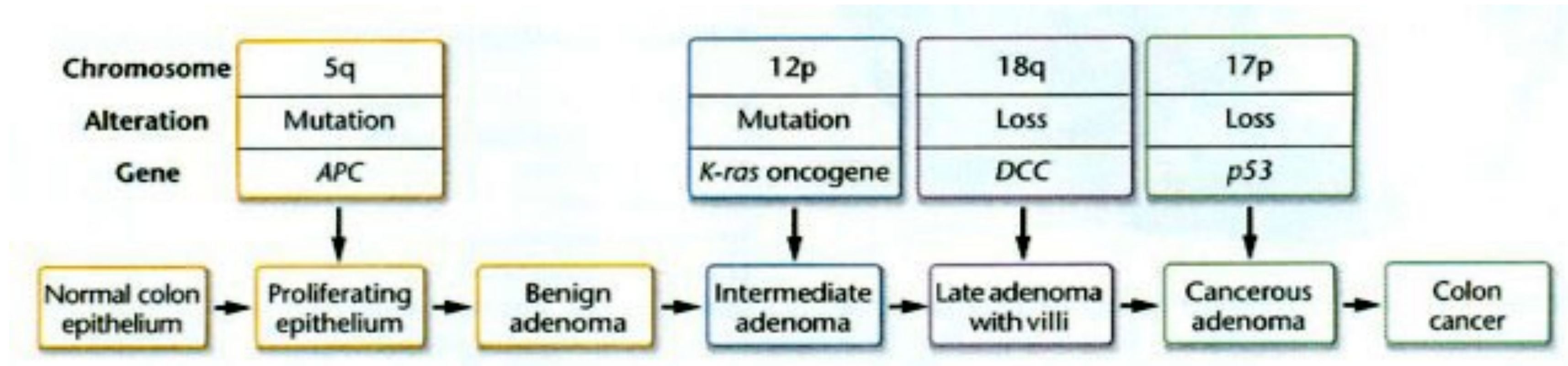
Figure 9-8 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Mutacje *TP53*



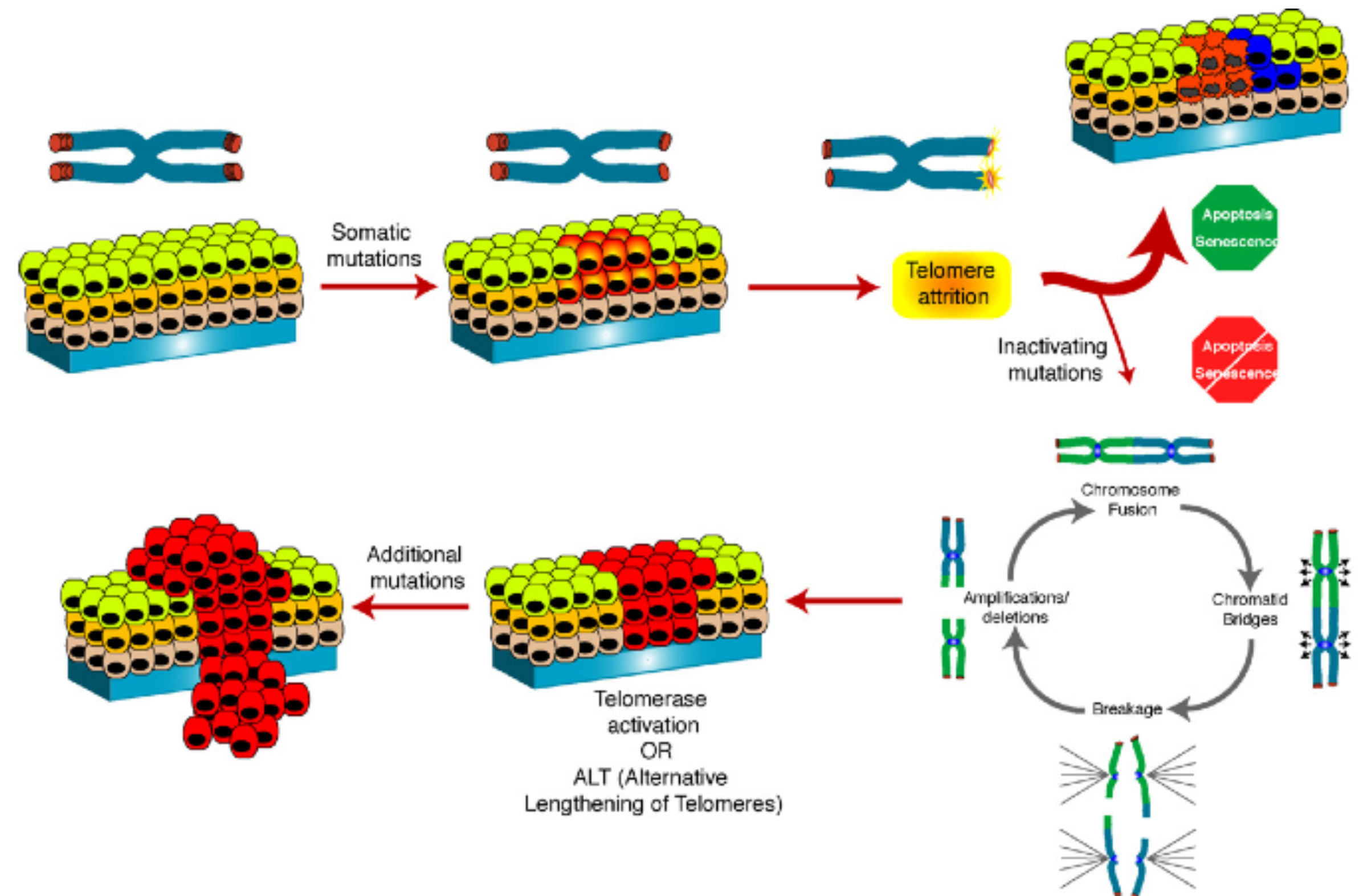
Przykłady zaburzeń w nowotworach

- Aktywacja onkogenów
- Inaktywacja supresorów nowotworów
- Zaburzenia naprawy DNA/stabilności genomu
- Aktywacja telomerazy



Telomery a nowotwory

- W komórkach z defektywnym szlakiem odpowiedzi na uszkodzenia DNA (np. defekty p53) komórki ze skróconymi (lub uszkodzonymi) telomerami wciąż się dzielą
- Efektem są rearanżacje chromosomów (fuzje, translokacje)
- Prowadzi to do transformacji nowotworowej
- W komórkach nowotworowych ponowna aktywacja telomerazy



Mutacje mtDNA w nowotworach

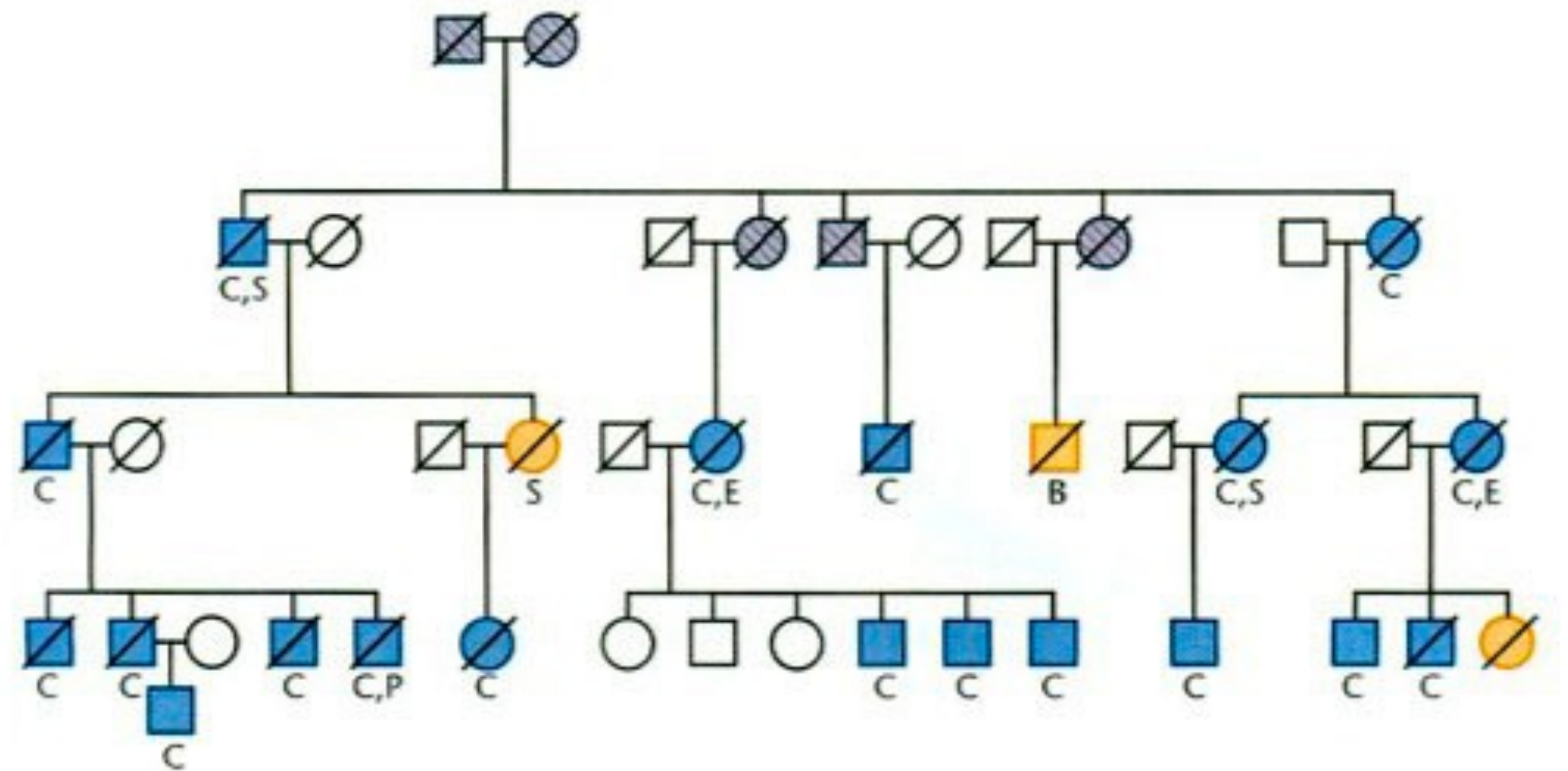
- Komórki nowotworowe charakteryzują się przejściem z metabolizmu tlenowego (oddychanie) na beztlenowy (glikoliza) – **efekt Warburga** (1936, 1956)
- W komórkach nowotworowych często obserwowane są mitochondrialne mutacje somatyczne nie występujące w prawidłowej tkance tego samego pacjenta.
 - polimorfizmy
 - mutacje upośledzające działanie mitochondriów
- Przyczyna (selekcja) czy skutek uboczny (dryf)?

Dziedziczne zespoły podatności na określone nowotwory

- heterozygotyczne mutacje antyonkogenów
 - p53 – zespół Li-Fraumeni
 - Rb – retinoblastoma (siatkówczak)
- Mutacje genów związanych z naprawą DNA i rekombinacją
 - *BRCA1*, *BRCA2* w raku piersi (<10% przypadków)
 - HNPCC (rak jelita grubego)
- Mutacje zmieniające profil metaboliczny
 - np. SDH (dehydrogenaza bursztynianowa)

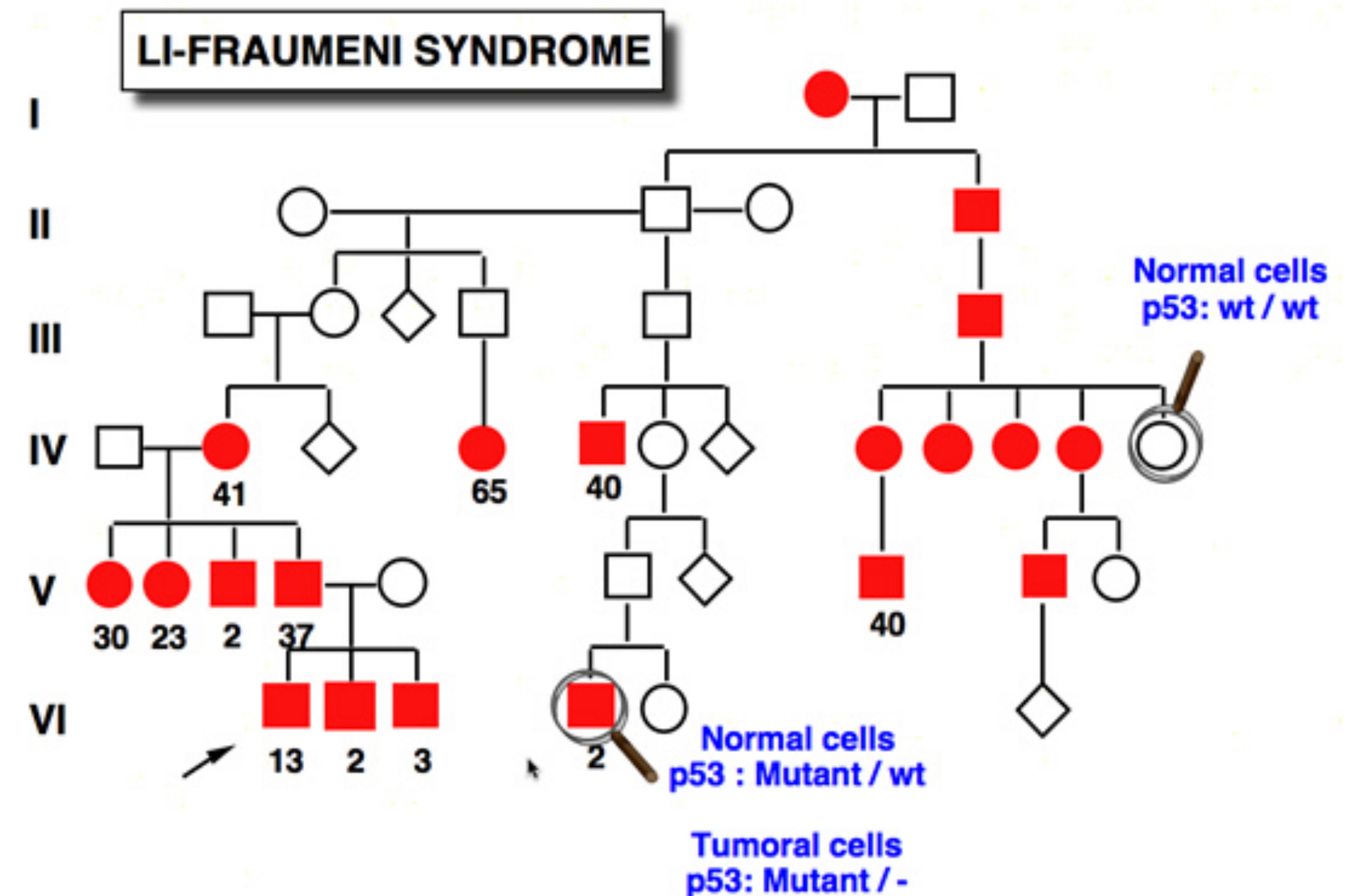
HNPPCC

- Dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (HNPPCC), zespół Lyncha
- 5% wszystkich raków jelita grubego
- Mutacje utraty funkcji różnych genów (6) związanych z naprawą DNA, najczęściej systemem MMR



Zespół Li-Fraumeni

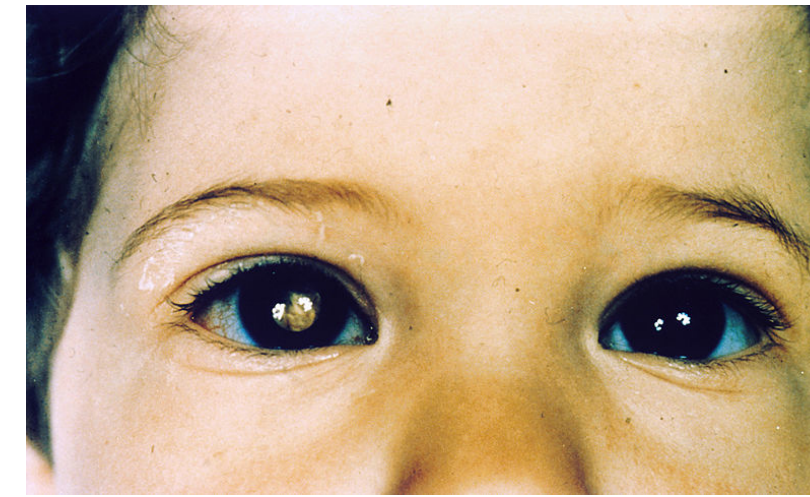
- Rzadki (~60 rodzin w USA, ok. 400 osób)
- Dziedziczony jako cecha dominująca z niepełną penetracją
- Liczne nowotwory w wieku dziecięcym
- Mutacje p53 (heterozygota 85-90% ryzyko nowotworu)



VI-1: OSTEOSARCOMA (13) - BRAIN TUMOR (25)
VI-3: SCHWANNOMA (3) - OSTEOSARCOMA (13)
V-2: LEIOMYOSARCOMA (23) - BILATERAL BREAST CANCER (25)

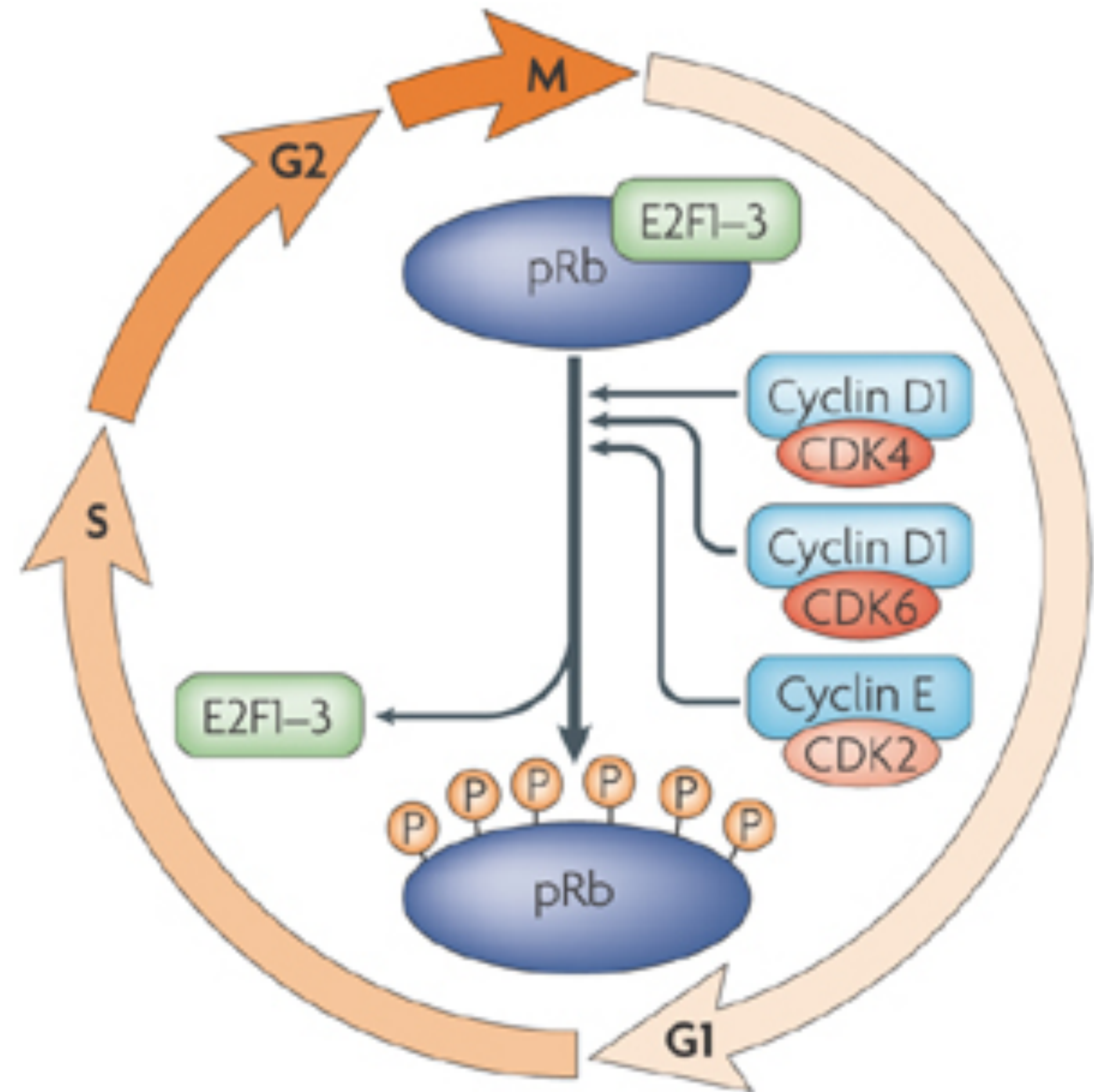
Retinoblastoma (siatkówczak)

- Rzadki (1/15 000) nowotwór siatkówki u dzieci
- Postać sporadyczna (55%) i dziedziczna (45%)
- Postać dziedziczna – mutacje genu Rb
- białko pRb – antyonkogen, kontrola cyklu komórkowego
 - W dzielących się komórkach hamuje przejście G1/S przy uszkodzonym DNA i aktywuje apoptozę
 - W komórkach spoczynkowych blokuje wyjście z G0, ale nie aktywuje apoptozy



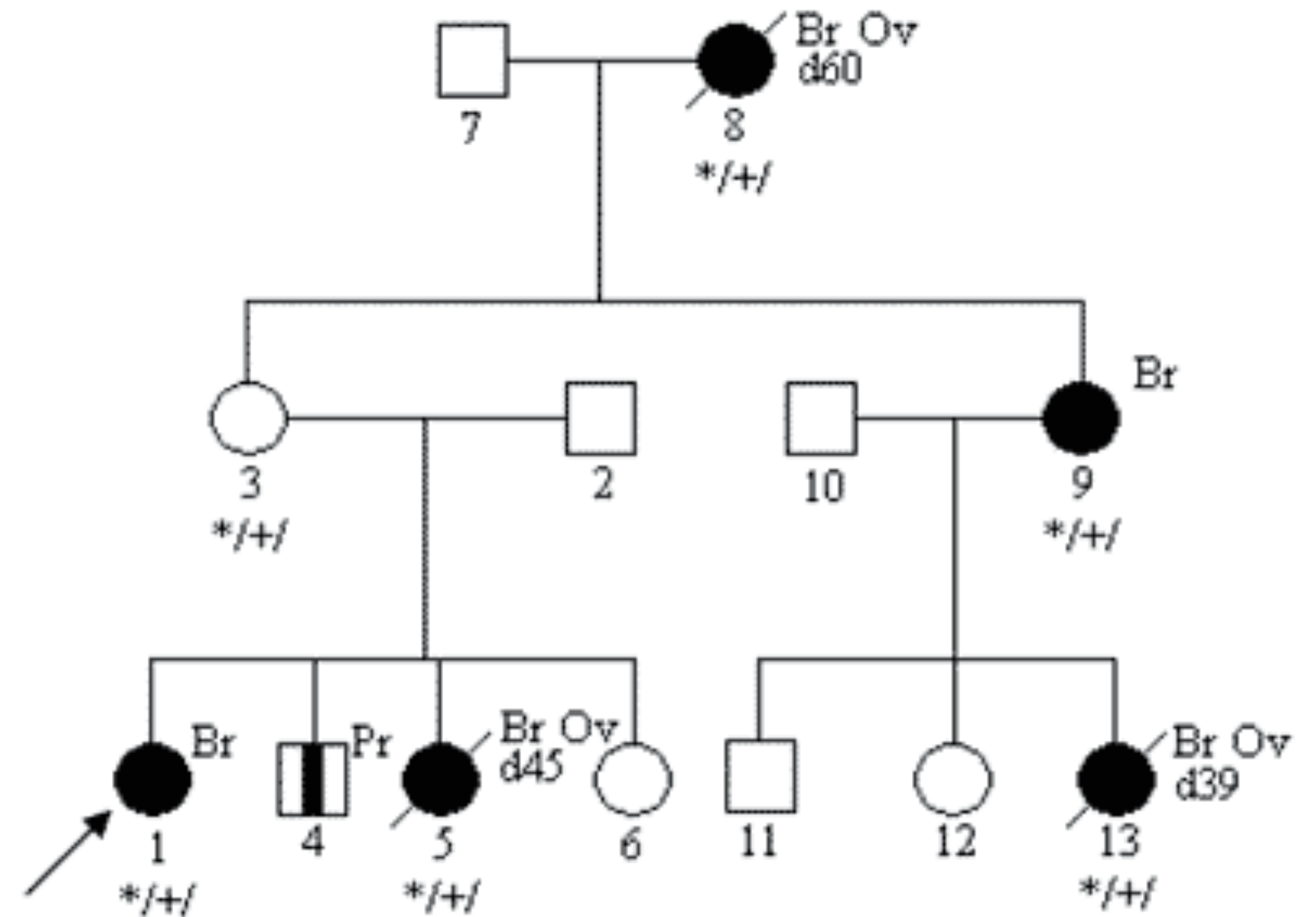
pRb w regulacji cyklu

- Hamuje cykl komórkowy wiążąc czynniki transkrypcyjne E2F aktywujące fazę S
- Fosforylacja pRb (kinazy CDK) odblokowuje wejście w fazę S



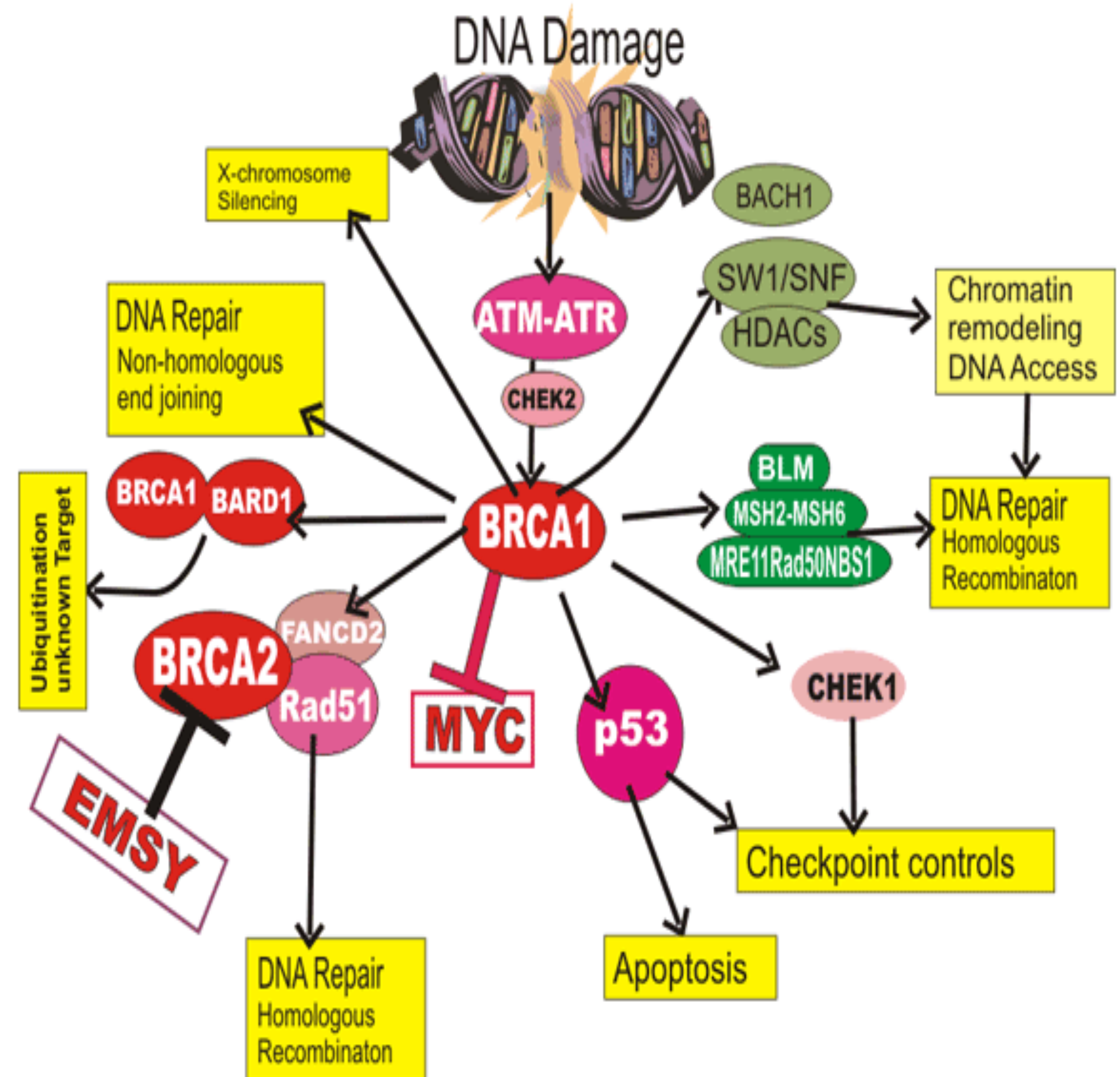
Rak piersi

- Większość przypadków to przypadki pojedyncze, niezwiązane z dziedziczeniem mutacji
- Ok. 5-10% przypadków - formy rodzinne
- W rodzinie rak piersi lub jajnika



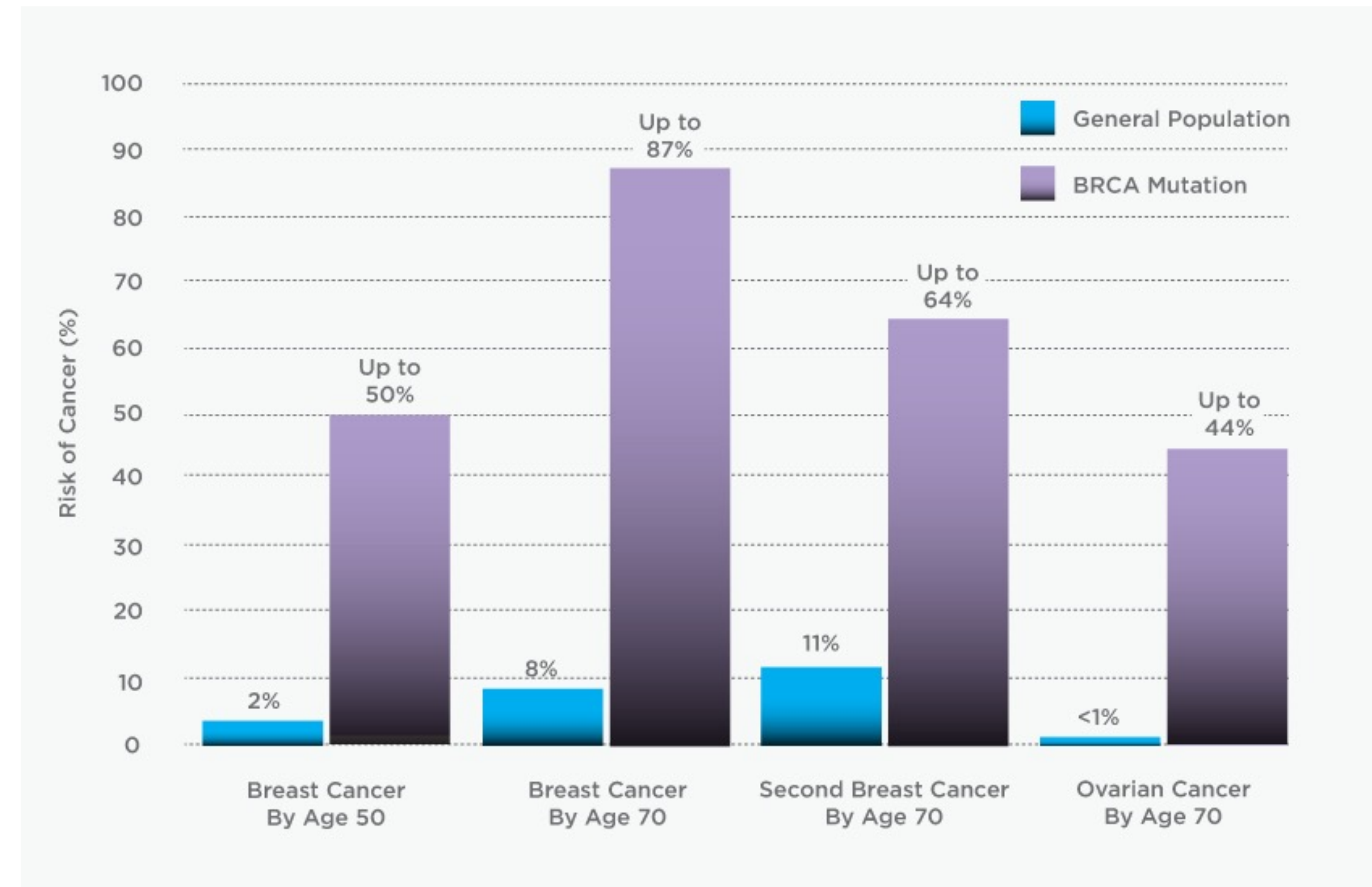
Rodzinny rak piersi

- Mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2*
- Produkty zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA



Mutacje *BRCA* a ryzyko

- Jeżeli w rodzinie występuje choroba wskazany test (http://www.coi.pl/wp-content/uploads/2017/08/ankieta_zgloszeniowa.pdf)
- Test genetyczny nie zastąpi innych badań (>80% przypadków bez rodzinnych mutacji *BRCA*)

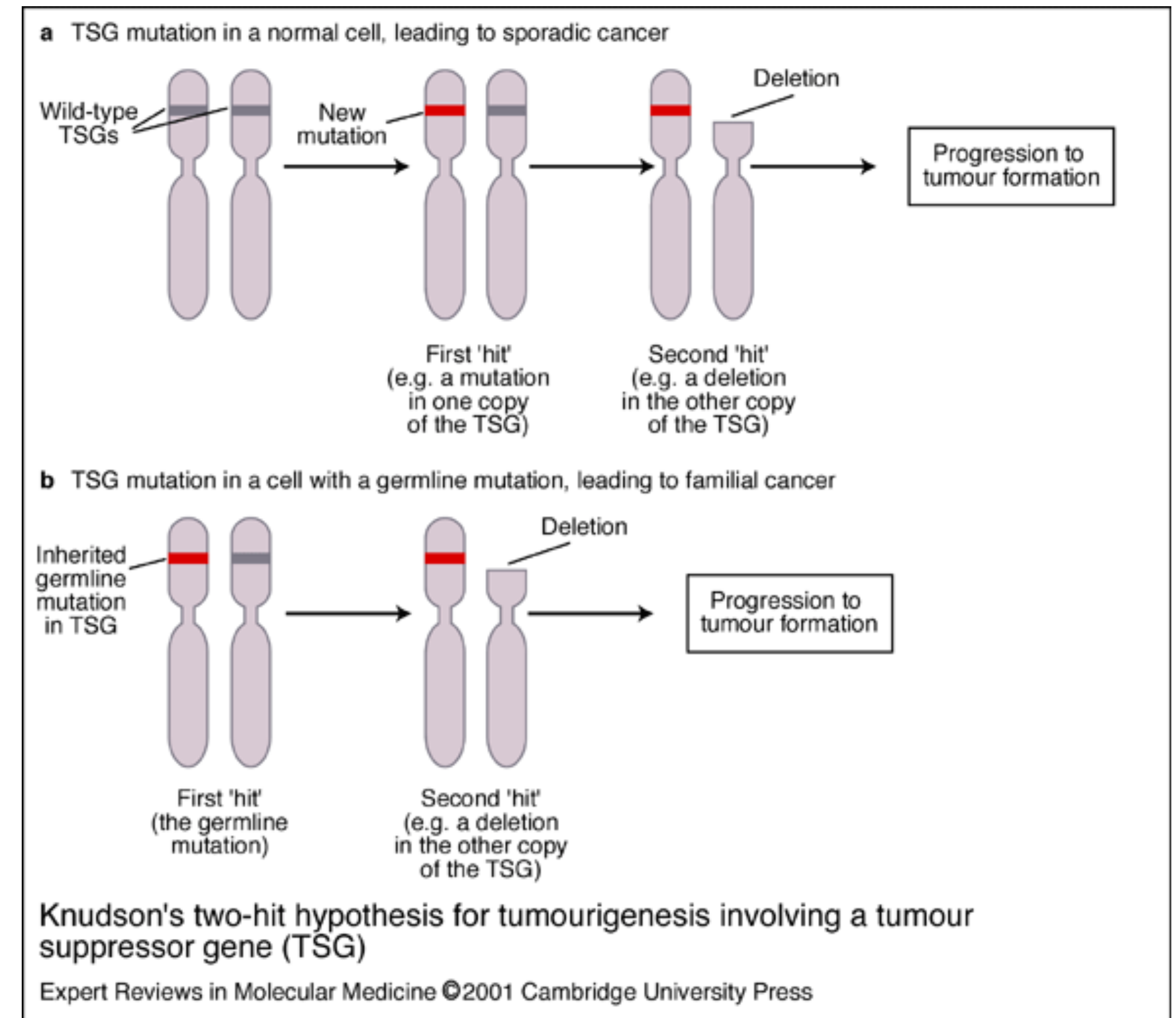


Genetyka nowotworów dziedzicznych

- Z reguły mutacje antyonkogenów lub systemów naprawy DNA
- Mutacje utraty funkcji – recesywne na poziomie komórki
 - oba allele nieaktywne w komórkach nowotworowych
- Ale dziedziczą się (wzór rodowodu) jak cechy dominujące

Teoria dwóch uderzeń

- Knudson (1971) – badania nad siatkówczakiem
- Do rozwoju nowotworu potrzebna inaktywacja obu alleli supresora nowotworów
- Odziedziczenie 1 zmutowanego allelu silnie zwiększa prawdopodobieństwo, że w ciągu życia chory utraci oba funkcjonalne allele
- Utrata drugiego allelu (utrata heterozygotyczności) może nastąpić już na etapie rozwoju zarodkowego



Genetyka nowotworów - podsumowanie

	Onkogeny	Supresory nowotworów	Geny naprawy DNA
Liczba zmutowanych alleli w komórce	1 (dominujące)	2 (recesywne)	2 (recesywne)
Typ mutacji	neomorfy, hipermorfy	nullomorfy, hipomorfy	nullomorfy, hipomorfy
Pochodzenie mutacji	Najczęściej somatyczne	Somatyczne lub odziedziczone	Somatyczne lub odziedziczone
Mechanizm działania	Szlaki aktywacji podziału komórki	Hamowanie podziałów, apoptoza	Utrzymywanie stabilności genomu

Zmiany somatyczne

Starzenie i progerie

Starzenie

- Gromadzenie się uszkodzeń na poziomie komórek (senescencja) i organizmu w miarę upływu czasu
- Wzrost prawdopodobieństwa śmierci w miarę upływu czasu

Oblicza starzenia

- **Replikacyjne** – ograniczenie zdolności podziałów
 - Nie odgrywa istotnej roli w starzeniu u organizmów wielokomórkowych
 - Obserwowane w komórkach w hodowli – granica Hayflicka
 - Jeden z mechanizmów - telomery
 - Obserwowane u jednokomórkowców (drożdże)
- **Chronologiczne** – akumulacja uszkodzeń w komórkach i organizmie
 - uszkodzenia oksydacyjne
 - apoptoza i utrata komórek
 - uszkodzenia macierzy zewnątrzkomórkowej

Gromadzenie uszkodzeń

- Nieuniknione (prawa fizyki)
- Ważnym czynnikiem jest metabolizm tlenu
- Systemy naprawiające i zapobiegające uszkodzeniom
 - molekularne (naprawa DNA, białek itp.)
 - komórkowe (usuwanie komórek nowotworowych, zainfekowanych przez wirusy)
 - na poziomie organizmu
 - układ odpornościowy
 - odnawianie się tkanek
 - gojenie się ran
 - behawior (mycie, usuwanie pasożytów)

Mechanizmy starzenia

- Najważniejszym aspektem starzenia się u organizmów wielokomórkowych jest gromadzenie się uszkodzeń i utrata komórek somatycznych
 - w większości nie dzielą się (postmitotyczne)
 - zasada najsłabszego ogniwa:
 - mechanizmy kontroli liczby podziałów (np. telomery) nie są czynnikiem ograniczającym
 - mają znaczenie dla komórek ciągle się dzielących, np. macierzystych

Teorie starzenia

- Bierne
 - długość życia determinowana przez wydajność systemów naprawiających uszkodzenia i im zapobiegających
- Czynne
 - istnieją mechanizmy ograniczające długość życia (programowane starzenie)
 - jeżeli tak, to musiał je wyselekcjonować dobór naturalny

Ewolucja starzenia się i śmierci

Teoria Weismanna:

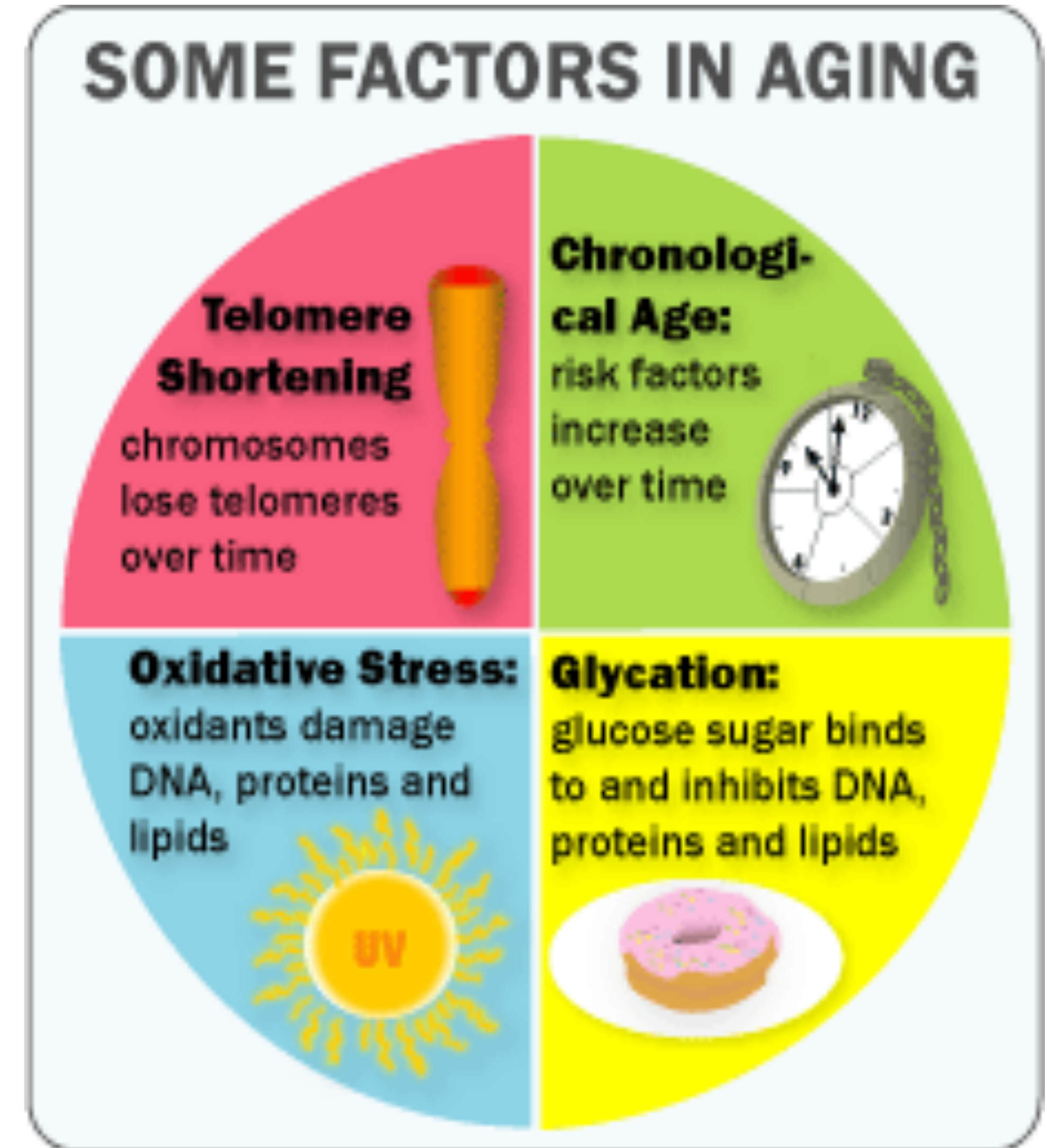
Organizmy muszą starzeć się i umierać by zwolnić miejsce dla kolejnych pokoleń i zapewnić ewolucję gatunku

Problemy:

- teleologia – dobór nie “planuje” na przyszłość
- dobór grupowy (mutant, który by się nie starzał osiągnąłby przewagę)
- u wielu gatunków liczebność populacji nie osiąga górnej granicy

Program czy przypadek?

- Większość organizmów w naturze nie dożywa granicznego wieku
- Starzenie jako “efekt uboczny”
 - “disposable soma” – ciało jednorazowego użytku
 - po wydaniu (i ew. odchowaniu) potomstwa organizm spełnił swoją rolę, dobór nie będzie równoważył kosztów sprawniejszego zapobiegania uszkodzeniom



Współczesna synteza – *disposable soma*

- Kluczem jest gospodarka zasobami
- Utrzymanie funkcji (powstrzymywanie starzenia) jest kosztowne
- Rozród jest kosztowny
- Na utrzymywanie funkcji nie przeznaczają się więcej zasobów, niż jest to niezbędne
 - nie inwestuje się w niepotrzebną trwałość
- Synteza teorii klasycznych
- Nie wyklucza mechanizmów aktywnych

Rachunek kosztów i zysków

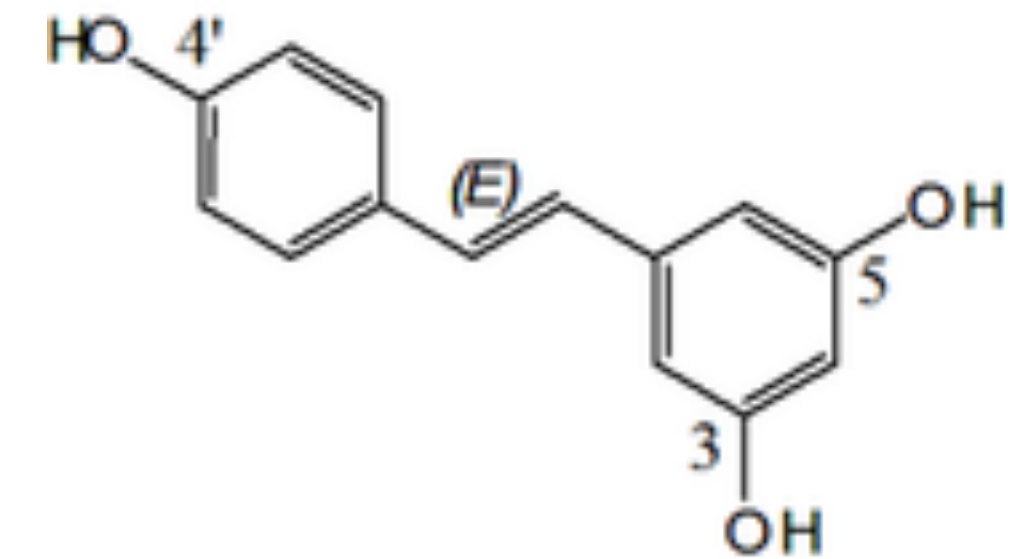
- Wiele badań potwierdza koncepcję disposable soma
- Ujemna korelacja między długowiecznością a sukcesem reprodukcyjnym w obrębie gatunku
 - wyselekcjonowane w laboratorium linie owadów i nicieni

Rachunek kosztów i zysków

- U organizmów, które mają wysokie ryzyko śmierci z przyczyn zewnętrznych czas życia jest krótki
 - np. małe gryzonie - wydłużenie życia nie dało by zysku ewolucyjnego, bo duże prawdopodobieństwo śmierci (drapieżniki, głód, zima)
- U organizmów, które nie mają wielu zagrożeń zewnętrznych może ewoluować długowieczność
 - duże zwierzęta, drzewa itp. - kolejny rok życia to kolejne wydane potomstwo
- Człowiek jest jednym z wyjątków - długie życie po ustaniu reprodukcji

Sirtuiny

- Deacetylazy białek (histonów) zależne od NAD
- Regulują (SIR2) starzenie u różnych organizmów
 - Zwiększona aktywność wydłuża życie drożdży (replikatywne), *C. elegans*, *Drosophila*
 - U ssaków różne, sprzeczne wyniki
 - mogą hamować apoptozę i promować nowotwory
 - mogą chronić przed neurodegeneracją i cukrzycą
- Resweratrol (czerwone wino)
 - aktywuje Sir2 in vitro
 - wydłuża życie drożdży, *C. elegans*, *Drosophila*
 - brak dowodów u ssaków



Ograniczenie pokarmowe

- CR (caloric restriction)
 - wydłuża życie u organizmów modelowych (*Drosophila*, *C. elegans*, mysz)
 - sprzeczne wyniki u ludzi
- Postulowany mechanizm – stosunek NAD/NADH
 - obfitość pokarmu obniża poziom NAD, który jest aktywatorem sirtuin
 - ale są też inne, niezależne od sirtuin mechanizmy (np. mitochondrialny)



CR

pełna
dieta

Ograniczenie kaloryczne

- Ograniczenie kalorii przyjmowanych w pokarmie jest częstym sposobem wydłużenia życia (od nicieni po ssaki)
- Koszt – obniżona wydolność rozrodcza

Nieśmiertelność człowieka??

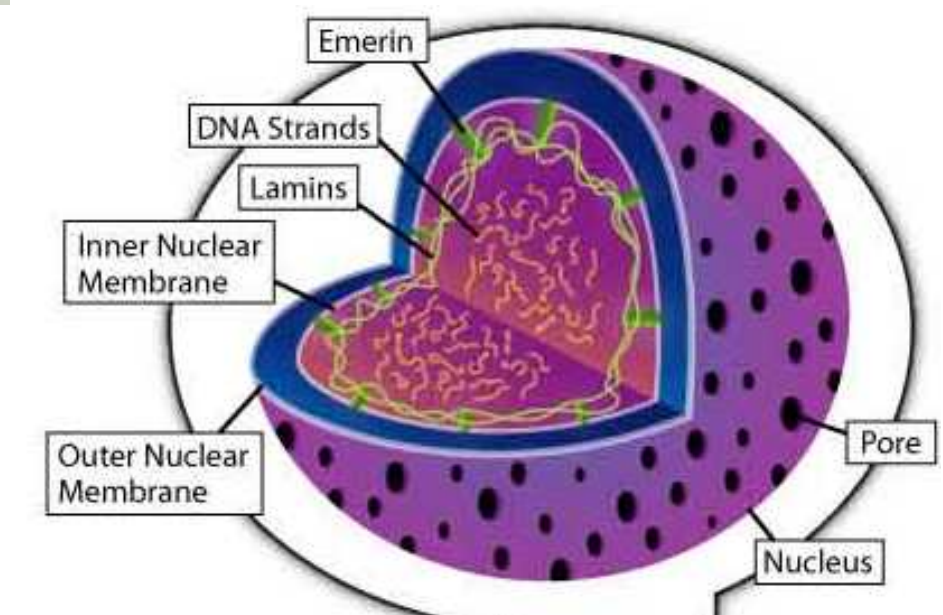
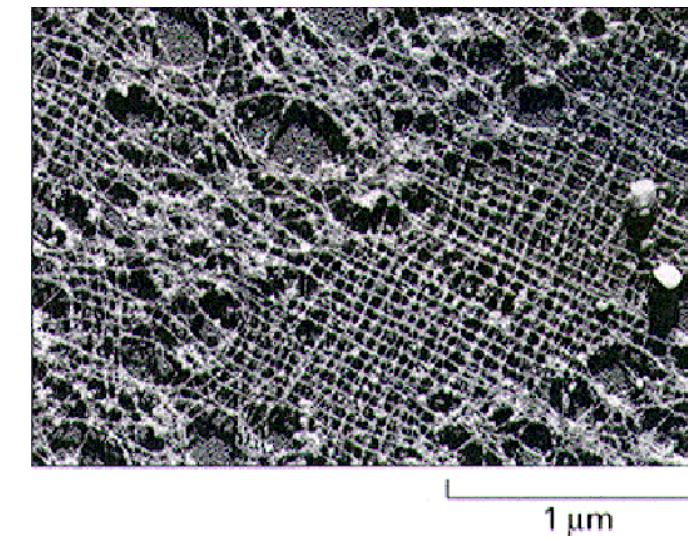
- Za wiele aspektów starzenia się odpowiadają uszkodzenia w komórkach, które nie są odnawiane (np. neurony)
- Ograniczenie zdolności podziałów komórek somatycznych to ważny mechanizm chroniący przed nowotworami
 - rak – choroba nieśmiertelnych komórek
- Koszt usuwania uszkodzeń wzrasta z wiekiem
- Wydłużenie życia po ustaniu reprodukcji – człowiek jest i tak wyjątkiem

Progerie

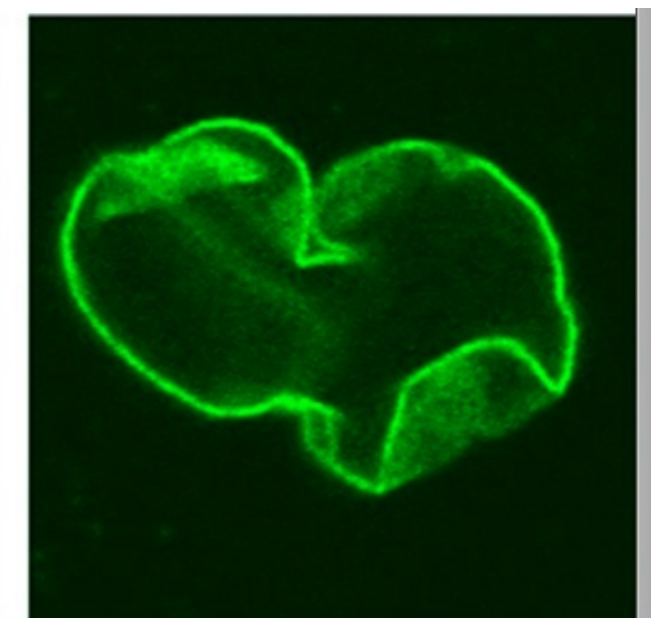
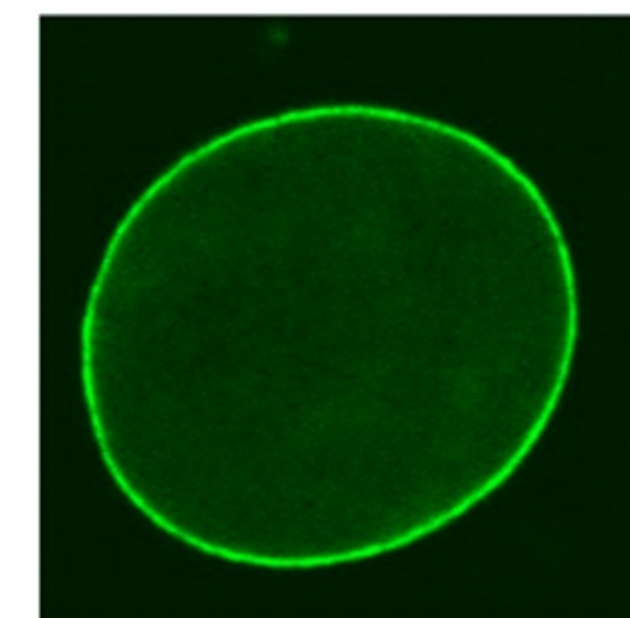
- Choroby genetyczne o fenotypach przypominających starzenie
- Nie ma wszystkich objawów starzenia: progeria to nie jest “przyspieszone starzenie”

Progeria Hutchinsona-Gilforda

- Bardzo rzadka (1/8 000 000 urodzeń), dominująca
- Mutacje laminy A – białko strukturalne jądra kom.



Progeria: Premature aging. Usually die at 10-15 yrs. of heart failure.
SS Gellis, M Feingold. Atlas of Mental Retardation Syndromes. 1968.



Objawy starzenia w HGPS

- Zanik podskórnej tkanki tłuszczowej
- Łysienie
- Wydatne oczy i nos
- Nieproporcjonalnie mała żuchwa
- Opóźnione ząbkowanie
- Gruszkowaty tułów
- Cienkie kończyny z wydatnymi stawami
- Niski wzrost i waga
- Problemy z układem krążenia i oddechowym
- Osteoporoza



<http://www.unc.edu/courses/2004spring/engl/012/070/90424/>

Różnice w porównaniu ze starzeniem

- U pacjentów płci męskiej nie ma problemów z prostatą
- Nie ma zwiększonej częstości nowotworów czy zaćmy.
- Rzadko występuje wysokie ciśnienie i cukrzyca
- Nie ma neurodegeneracji, demencji, choroby Alzheimera