

Senescence: něco mezi životem a smrtí

V vesmir.cz /2017/07/06/senescence-neco-zivotem-smrti/

Eliška Selinger

6. 7.
2017

***Podobné Lethe jezero začlo být,
vědomým spánkem zdálo se snít,
ne za celý svět se probudit.
Vše krása spí!***

Spící, Edgar Allan Poe (překlad J.Vrchlický)

V biologickém kontextu je buněčná senescence (lat. stárnutí) označení pro stav, v němž buňky zastavily svůj buněčný cyklus, ale nezemřely (a někdy ani nezemřou). Do senescence často upadají buňky, aby zabránily vzniku problémů, i když je asi paradoxně nakonec spíše způsobí.

Píše se rok 1961, když Leonard Hayflick a Paul Moorhead publikují výsledky svého pozorování růstu fibroblastů v buněčné kultuře. Buňky, kterým se zprvu dařilo, se i přes optimální růstové podmínky po několika děleních přestaly množit. Tento jev byl spojen se zkrácením telomer – koncových částí chromozomů, které mají sloužit jako ochrana před jejich nechtěným poškozením. Hayflick s Moorheadem docházejí k závěru, že každá buňka má před sebou jen omezený počet buněčných cyklů, protože během každého dělení se telomery o maličko zkrátí, odpočítáváje tak jako zrnka písku v přesýpacích hodinách blížící se konec buněčného rodokmenu. Když telomery dosáhnou hraniční délky, která je již pro buňku nebezpečná, raději se dělit přestane. Zastaví svůj cyklus, a jak dnes již víme, výrazně změní svou paletu aktivovaných genů a často i svůj celkový vzhled. Stane se senescentní.

Biologie tak postupně objevila nejen jev buněčné senescence, ale zároveň i možné vysvětlení konečnosti našich vlastních životů – ani buňky v našich tělech se nemohou obnovovat donekonečna a my časem přestaneme být schopni nahrazovat jejich neustálé ztráty. A společně s nimi zestárneme.

***Má láska spí! Kéž může mít
sen její věčný a hluboký klid,
lez, červe, lehce v její byt!***

Spící, Edgar Allan Poe (překlad J.Vrchlický)

Co nezabije, to posílí?

I přesto, že od dob Hayflickových (ne)dělicích se fibroblastů uplynula spousta času, která k nám přivála výrazně lepší porozumění celému jevu, stále v hlavách vědců visí nemalé množství otazníků, ke kterým neumí najít uspokojivé „tečky“.

Dnes již víme, že kromě zkrácených telomer může být důvodem k buněčnému odchodu do penze i jiné poškození DNA, aktivované onkogeny nebo naopak deaktivované tumor-supresorové geny, stejně jako stres negenetického původu. Obdobný seznam bychom však dostali i při hledání důvodů buněčné „sebevraždy“ – apoptózy, vůči které jsou však senescentní buňky naopak odolné, přestože spolu sdílejí aktivaci klíčových molekulárních signálů (např. dráhu zahrnující strážce genomu, protein p53, nebo p16/pRb signální dráhu). Co tedy rozhoduje o tom, zda buňka

zemře, nebo bude spát?

Podle některých důkazů se zdá, že rozhodující může být míra stresu: do senescence upadají buňky, které jsou dost poškozené na to, aby nebyla bezpečná jejich další proliferace, ale ne dost na to, aby je stres zabil. Kromě toho spolu oba jevy v některých situacích úzce spolupracují. Společnými silami tak senescence s apoptózou pomáhají dotvářet některé struktury našeho těla během embryonálního vývoje (např. rozdělení prstů). Pokud v pokusném organismu dojde během vývoje k utlumení apoptózy nebo senescence, výsledek nikdy není zcela dokonalý, byť bývá s životem slučitelný. Pouze při správném fungování obou drah dojde k vytvoření bezchybné morfologie.

Obdobná situace nastává pravděpodobně i při hojení ran nebo v případě poškození jater, kdy senescentní buňky a faktory, které uvolňují do svého okolí, pomáhají eliminaci a obnově poškozené tkáně. Možnosti využití pro-senescentní terapie, následované odstraněním senescentních buněk, které umožní obnovu zdravé funkce tkáně, se tak staly novým objektem zájmu biomedicínského výzkumu.

***Spí. Kéž můž' její spánek mít,
jak trvalý je, hlubý klid.
Ó nebe, rač jí štítem být!***

Spící, Edgar Allan Poe (překlad J.Vrchlický)

Ironie buněčného osudu

Proč se vlastně během evoluce vyvinul mechanismus, který dovolí buňkám nahodit „proliferaci stopku“, když zaznamenají náznak problému?

Zkrácení telomer a jakékoliv jiné poškození DNA zvyšuje pravděpodobnost vzniku mutací, které povedou k nádorové přeměně zasažené buňky, což pro organismus nikdy zrovna výhodné nebylo. Z tohoto důvodu se vyvinulo hnedle několik záchranných brzd, které se snaží udržet tělo bez nádorů až do smrti. Do smrti, která po většinu lidského vývoje nastávala vlivem infekcí a zranění výrazně dříve než dnes. A přesně na tuto kratší dobu byly stavěny i naše záchranné mechanismy.

Co je v mladém organismu skvělé a fungující, nemusí prospívat ve věku pozdějším. A tak senescentní buňky, kterým vděčíme za nižší výskyt nádorů a rychlejší obnovu poškozených tkání, ve vyšším věku pravděpodobně přispívají k poškození funkce orgánů a k stárnutí.

Starší organismus již není schopen senescentní buňky tak efektivně odstraňovat a ty se začnou v orgánech hromadit. Více senescentních buněk v orgánu mimo jiné znamená i více působků, které tyto buňky uvolňují.

Přestože navenek se senescentní buňky mohou zdát neaktivní, opak je pravdou. Jednou z jejich základních charakteristik je hojná produkce chemokinů, cytokinů, proteáz a dalších působků, které prapůvodně měly za úkol vytvořit úrodnou mikroenvironmentální půdu pro odstranění nefunkční tkáně a její regeneraci. Kromě senescentních buněk samotných může tato skupina molekul (označovaná jako SASP – senescence associated secretory phenotype) ovlivňovat i zdravé buňky v jejich okolí, a tím pádem i funkci celých orgánů. Pomoc i poškození se tak ve světle nových poznatků často ukazují jen jako dvě strany stejné senescentní mince.

A tak například sekrece růstového faktoru PDGF-AA (platelet-derived growth factor AA) senescentními fibrocyty a endoteliálními buňkami v kůži pomáhá hojení ran tím, že pozitivně působí na vývoj myofibroblastů, které jsou kritické pro správné uzavření rány. Produkované cytokiny taktéž přivolávají buňky nespecifické imunity, aby pomohly v odstranění poškozených buněk, a jednou ze součástí „senescentního koktejlu“ jsou i tzv. matrix metalloproteinázy – enzymy podílející se na rozkladu extracelulární hmoty, které sou pravděpodobně důvodem, proč se v přítomnosti senescentních buněk omezuje rozsah jaterní fibrózy po poškození jaterní tkáně.

Na druhou stranu rozvolněná extracelulární hmota je vynikající živnou půdou pro rozrůstání nádorových buněk, kterým se přes „řidší okolí“ výrazně lépe šíří do okolí. A stejně tak přivolávání imunitních buněk nemusí vždy být důvodem k radosti – občas totiž permanentní produkce SASP způsobí vznik chronického zánětu, který opět nádorům v růstu spíše pomáhá. A i „hojící faktory“, které mimo jiné mohou vyvolávat vznik nových cév, mohou místo hojení pomoci nádoru k vytvoření vlastního zásobení. Stejná mince. Strany dvě.



Senescence někdy pomáhá, jindy škodí. Záleží na kontextu. Ilustrace: volné dílo, CC0

Efekt senescence je obojaký – někdy důvod k radosti, jindy k pláči. Záleží na konkrétní situaci, souhře mnoha faktorů a pravděpodobně i na délce působení – krátkodobá přítomnost senescentních buněk může organismus zachránit, ovšem dlouhodobé působení má spíše opačný efekt. Stejně tak se efekt může lišit v závislosti na stimulu, který senescenci vyvolal – různé typy buněk po spuštění senescence produkují různé faktory.

A tak například buňky, které upadnou do senescence kvůli mutaci tumor supresorového genu PTEN, sekretují obvykle více imunopresivních molekul CXCL2 a IL-10 než buňky, které jsou senescentní kvůli aktivaci onkogenu Ras. V PTEN tumorech se proto snáze vytvoří prostředí, které tlumí imunitní reakci proti nádoru, a PTEN nádory se tak chovají více invazivně.

Senescence je zajímavá a nadějná. Senescentní buňky mohou být inspirací a již teď se zraky výzkumníků obracejí na potenciální využití senescence a SASP v terapii a prevenci mnoha onemocnění. Ovšem vzhledem k ambivalentní roli senescence musí každý terapeutický pokus probíhat s promyšlenou obezřetností a přesným plánováním, které vyžaduje detailní a konkrétní porozumění jevu. A tak si na první senescenci-využívající terapii ještě nějakou tu dobu počkáme, dokud celé síti souvislostí neporozumíme více.

***Ó, drahá paní, nemáš strach?
Proč a nač tu teď ležíš ve snách?
Jistě jsi přešla přes hrady
okrášlit tyto zahrady!***

Spící, Edgar Allan Poe (překlad V. Nezval)

Titulní snímek: Telomery na koncích chromozomů. Zdroj: National Institutes of Health

