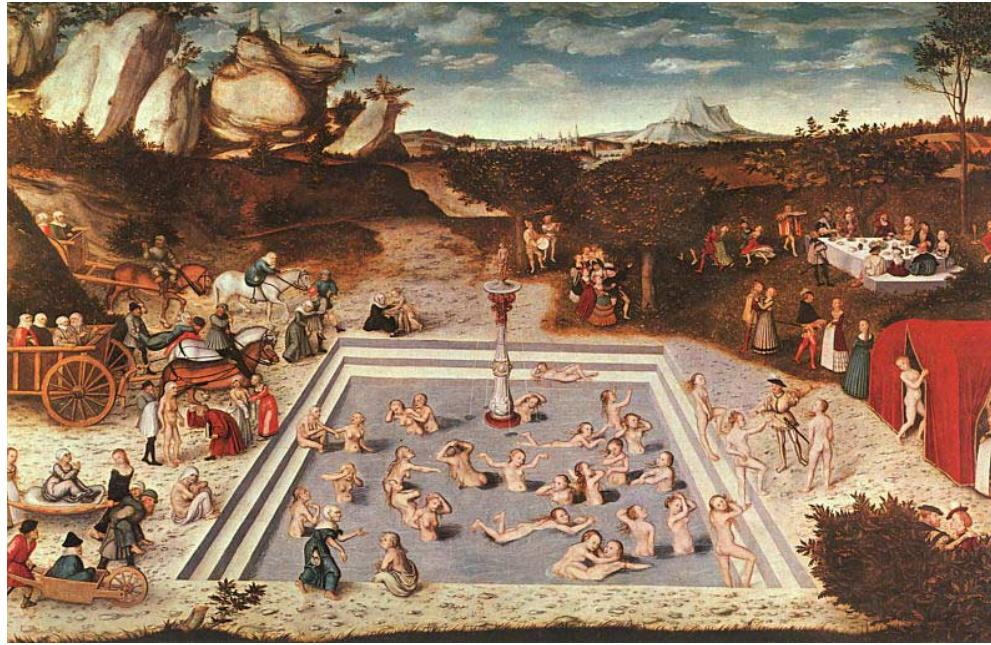


Ungdommens Kilde

Jagten på ungdommens kilde har optaget mange mennesker gennem tiden. Også i dag tilbydes der mange forskelligartede behandlinger mod alderdom. Men hvor langt er man egentlig nået i kampen mod alderen?



Archiv für Kunst und Geschichte, Berlin.

Forestillingen om Ungdommens kilde har optaget mennesket gennem generationer, og har også fundet vej til lærredet, her af renessancemaleren Lucas Cranach (1546).

Af Suresh Rattan

■ Med jævne mellemrum bringer dagspressen historier om nye produkter eller terapier, som kan udsætte aldringsprocessen og dermed forlænge "ungdommen". Man kan sige, at utopien om den evige ungdom stadig lever i bedste velgående, og interessen for alderdoms-forsinkende behandlinger har vel næppe nogensinde været større end den er i dag. Ind imellem annoncerer visse entusiastiske forskere, at mennesket med den rette behandling kan opnå en alder på 3-400 år. Men der er ikke noget videnskabeligt grundlag for at fremføre sådanne erklæringer. I denne artikel skal vi se på, hvor vi faktisk står i dag mht. "alderdoms-behandlinger".

Strategier for alderdoms-behandling

Gennem menneskets historie har jagten på metoder til at forhindre eller forsinke alder-

dommen fulgt tre hovedstrategier:

1. Den første strategi går ud på, at fjerne affaldsprodukter og rense kroppen for de urenheder, som akkumuleres med alderen. Eksempler på denne type antialdrings-strategi er forskellige bade og vandterapier. Der er dog meget lidt videnskabeligt belæg for effekten af sådanne terapier.

2. Den anden strategi er brugen af ekstrakter og miksturer fra plante eller dyrekilder. Der er foretaget laboratorie- og kliniske undersøgelser af en række urte- og medicinplante-produkter som f.eks. ginseng, ginkgo biloba og hvidløg som anti-aldrings kostsupplement. Selvom der er observeret nogle generelle positive effekter af disse urte-behandlinger – som f.eks. øget energi-niveau, reduktion i fedtphobning og en reduktion i visse former for cancer – så er

der ikke påvist nogen effekt på aldring eller livslængde.

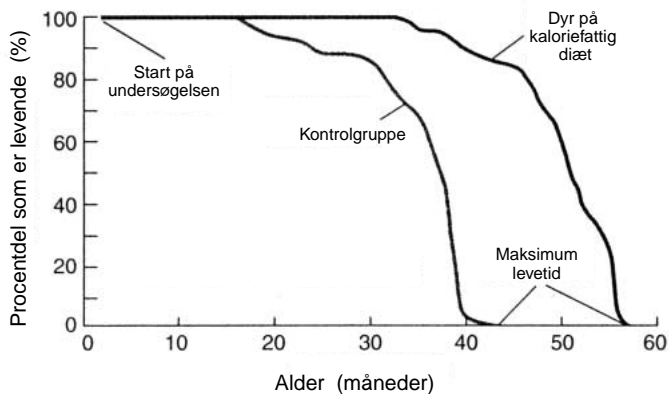
3. Den tredje strategi er at forsøge at kompensere for det faldende niveau af hormoner, vitaminer og andre kemiske stoffer i kroppen, som følger med aldringen. For eksempel har man ved at indsprøjte væksthormon i ældre mænd kunnet konstatere en forøget vægt, en reduktion af fedt og en lille forøgelse af knogletæthed. I lighed hermed har der også været postuleret en antialdrings-effekt ved brug af det såkaldte DHEA (dehydroepiandrosteron), som er en forløber for kønssteroid-hormoner, som testosteron og østrogen. For nylig er også søvn-hormonet melatonin blevet markedsført som antialdrings-hormon.

På trods af de påviste effekter, står der dog stadig en del tvivl tilbage om disse hormon-

terapi, specielt hvad angår sikkerheden og effektiviteten af dem.

Færre kalorier - længere liv?

I videnskabelige eksperimenter har den mest effektive antialdrings og livsforlængende strategi vist sig at være en reduktion af kalorieindholdet i maden. Mange studier har vist, at kalorielet kost, som er ernæringsmæssigt balanceret, sinker aldring og forlænger levetiden for rotter og mus. Sådanne positive effekter på sundhed og aldring er også observeret for rhesus-aber. Men der er også set negative effekter af begrænset kaloriereindtag, såsom dårligere evne til at regulere kropstemperaturen, lavere fertilitet og et mindre effektivt immunforsvar. Derfor er det på nuværende tidspunkt svært at



sige om kaloriebegrænsning har en tilsvarende antialdrings og livsforlængende effekt på mennesker.

Naturlige molekyler

Andre studier viser, at små naturlige molekyler har antialdrings-effekt i menneskelige

celler. Det er stoffer som carnosin, der er et peptid med to aminosyrer, som findes i muskelvæv, og kinetin, der er et modificeret adenin i DNA (og et plantehormon). Forskning i vore laboratorier har vist kraftige anti-aldnings effekter af kinetin, såsom beskyttelse af

Videnskabelige undersøgelser har vist, at både den maksimale og gennemsnitlige levetid for mus forøges, hvis de sættes på en kaloriefattig diæt. Musene i kontrolgruppen levede i gennemsnit 33 måneder, mens musene på diæt gennemsnitligt levede i 45 måneder. Efter R. Weindruch, *Scientific American*, jan. 1996.

DNA og proteiner mod oxidative skader. Kosmetiske produkter, som indeholder carnosin og kinetin, sælges allerede i henholdsvis Australien og USA som "anti-rynke" kosmetik, og produkter indeholdende kinetin vil også snart blive markedsført i Europa og Asien.

Flere andre stoffer såsom Q10, acetylcystein, nikotinamid og E-vitamin markedsføres som kosttilskud, der bevarer den ungdommelige energi.

Genterapi

Man undersøger også mulighederne for at forsinke alderdommen via genterapi. Indtil videre har man haft nogen succes med at forlænge levetiden for bananfluer via genterapi. Dette er gjort ved at man i fostre af bananfluer har indsat ekstra kopier af gener, som er involveret i organismens anti-oxidative forsvar, hvilket medførte, at disse fluer levede 30-45% længere end normale bananfluer. I et andet studie har man observeret, at bananfluer, som har fået indsat en ekstra kopi af et gen, som koder for et såkaldt varmeshock-protein, lever 15-25% længere.

Der er også eksempler på, at celler dyrket i laboratoriet, forøger deres levetid, hvis der tilsættes en del af et *telomerase-gen*, som hjælper cellen med at forhindre tab af DNA fra kromosomerne (se boks). *Telomenterapi* kan dog kun bruges til celler, som deler sig (som f.eks. immunceller og blodceller), men ikke til celler som hjerne- og muskelceller (som ikke deler sig).

Generelt ligger en effektiv genterapeutisk metode til anti-aldning langt ude i fremtiden, og vil kræve meget mere forskning. Hovedproblemet med at bruge genterapi som anti-aldnings middel er, at man kun ved meget lidt om, hvordan forskellige gener interagerer – f.eks., hvordan en ændring i et gen vil påvirke effekten af andre gener.

Stress med positiv effekt

Der er i den seneste tid udviklet nye tilgangsvinkler til anti-aldning, som kan give ældre mennesker forbedret livskvalitet og forlænget levetid. En af disse tilgangsvinkler tager udgangspunkt i, at det kan have en positiv effekt på sundheden og levetiden at udsætte organismen for en mild form for stress. Dette kaldes *hormesis*. For

Telomer-terapi

Der er altid grund til skepsis, når entusiastiske forskere stiller fremtidige antialdringsbehandlinger i udsigt, der kan forlænge levetiden med flere hundrede år. For tiden er udgangspunktet for de mest optimistiske prognoser en formodning om en sammenhæng mellem levetiden og længden af de såkaldte *telomerer*. Telomerer er en form for "hætte" ved enden af kromosomerne, som er med til at sikre strukturen (det kan sammenlignes med den lille plastic-hætte på et snøreband, som forhindrer snørebandet i at trevle op). Disse telomerer består af DNA, som er opbygget af en sekvens af repeterede basepar. Hver af de 46 kromosomer i menneskelige celler har fire telomerer, og den totale længde af DNA i menneskelige telomerer er 10-15.000 basepar. Hver gang en celle deler sig duplikeres dets DNA, og en lille smule af dens telomer tabes (50 til 100 basepar).

Der er blevet påvist en korrelation mellem længden af disse telomerer og cellens *replikative* livslængde – det vil sige det antal gange, cellen kan dele sig. Enzymet *telomerase* er imidlertid i stand til at "genopbygge"

Telomer

Kromosom



(dvs. forlænge) telomererne, og ved at indsætte genet for dette enzym i visse typer af celler er det lykkedes at øge den replikative livslængde af disse celler. Og dette har givet anledning til meget optimistiske fremtidsprognoser, hvor man forestiller sig, at man via genterapi kan forlænge cellernes levetid dramatisk, og derigennem forlænger vores levetid med flere hundrede år.

Der er dog flere alvorlige be-

Telomer - består af 10-15.000 gentagelser af sekvensen TTAAGGG

Sub-telomer

Regulerende gener

Andre gener

grænsninger ved telomer-terapi som tilgang til anti-aldning. For eksempel er det ikke alle celler i vores krop, der taber telomer, fordi de ikke deler sig (f.eks. hjerne- og muskelceller). Desuden kan en sådan provokeret celledeling i kroppen frembringe en ubalance mellem forskellige væv og organer, og yderligere kan en ændret telomer-længde på forskellige kromosomer forstyrre funktionen af andre gener.

sempel har eksperimenter vist, at lave doser af røntgen- og gammastråling øger levetiden for rotter, mus, bananfluer og menneskeceller. På samme vis har små doser af visse giftige kemikalier og tungmetaller positiv indvirkning på sundheden og overlevelsesevnen for rotter. Vores egne studier viser, at man ved at øge temperaturen af menneskelige celler i laboratoriet fra 37°C til 41°C to gange om ugen i en time kan sinke aldringen. Vi har også vist, at gentagne milde varmekøber øger levetiden for bananfluer.

Homeodynamik

Baggrunden for at sådanne milde stresspåvirkninger kan være godt for helbredet, findes i et meget vigtigt biologisk princip kaldet *homeostase* eller *homeodynamik*. Alle levende organismer, inklusive mennesket, ekhar et komplekst forsvars-, vedligeholdelses- og reparationssystem. Hvis vi for eksempel får et snit i huden eller brækker en knogle, kan vores krop reparere og hele sig selv. Bliver vi udsat for en infektion udefra kan vores immunsystem producere antistoffer og slippe af med de farlige bakterier. Hvis vi træner hårdt og vores krop bliver opvædet, producerer den sved for at køle kroppen ned. Og opholder vi os et koldt sted i længere tid, begynder vores krop at ryste for at producere varme, så temperaturen vedligeholdes. Denne egenskab, hvorved levende organismer tilpasser og beskytter sig, lever og overlever, kaldes homeodynamik.

På samme vis gælder det for hver celle, at den beskytter sig selv og fjerner eventuelle skader. Når f.eks. UV-stråler fra sollys trænger ind i en celle og skader DNA, er der flere enzymer som forsøger at reparere skaden. Tilsvarende er fysisk udfoldelse godt for helbredet, selv om der faktisk herved produceres mange skadelige stoffer (specielt frie radikaler), som kan skade cellerne. I lave doser medfører de frie radikaler imidlertid, at kroppen danner flere enzymer, der reparerer og fjerner

sker skaderne i cellerne, og dette kan være årsagen til den positive effekt. Visse andre giftige kemikalier og tungmetaller, som i høje doser kan være farlige for cellen, øger også syntesen af forsvarsmolekyler, når de findes i meget lave doser. Dette gælder også for alkohol, som danner skadelige aldehyder i cellerne, men som i små doser kan have en positiv effekt.

Den beskyttende reaktion på stress er en slags overlevelsesinstinkt for alle celler og organismer. Kun når stresspåvirkningen bliver for kraftig, eller når skaden som følge af påvirkningen bliver meget stor, kan en organisme opbruge alle sine kræfter og dø. Men i tilfælde af milde stresspåvirkninger kan den øgede forsvarsreaktion i cellen forbedre livskvaliteten ved at fjerne skader og gøre cellen mere aktiv og effektiv.

Formlen for evig ungdom

Fænomenet hormesis kan også være nyttig ved forebyggelse og behandling af mange aldersrelaterede sygdomme såsom Alzheimers og Parkinsons syge, grå stær, atherosclerose, muskelsvækkelse, hjerteanfald og kræft. Men det er vigtigt at bemærke, at hormesis stadig er et meget ungt forskningsfelt. Meget mere forskning er nødvendig for at finde ud af, hvilken slags og hvor meget fysisk, kemisk, biologisk og mentalt stress, der skal til, for at det er nyttigt. På nuværende tidspunkt er det på dette område svært at foreslå en generel "recept", der gælder for alle.

Hvad der imidlertid er klart er, at aldring ikke kan behandles som en sygdom, hvor en pille, en indsprøjtning med medikamenter eller en operation kan fjerne sygdommen. Selvom fremtidig teknologi kan gøre det til ren rutine at reparere eller erstatte organer og gammelt væv, som ikke længere fungerer, så vil dette stadig ikke eliminere selve aldringsprocessen. Dette skyldes, at der er tre faktorer, der bestemmer, hvor længe vi lever, og hvordan vi ældes; nemlig Gener, Miljø og tilfæl-



Foto: Forfatteren

Der findes et væld af produkter på markedet, der lover os mere energi, så vi dermed vil føle os yngre. Men der findes ingen midler, der med sikkerhed kan forlænge vores levetid eller forhindre aldringen.

dighed (Chance). For sjov kan man opstille en Einstein-agtig formel for evigt liv eller evig ungdom: $E=GMC^2$, og hermed vise, at evig ungdom er en umulighed. For lige meget, hvor meget vi i fremtiden vil blive i stand til at kontrollere faktorer som gener og miljø, så vil en eller anden proces alligevel gå gal – ved ren tilfældighed. Ungdommens kilde er således en drøm, som aldrig vil blive til virkelighed.

Aldrings-forskningens mål

Målet med aldrings-forskning er således at forbedre livskvaliteten i alderdommen ved at forhindre udviklingen af aldersrelaterede sygdomme, som medfører fysiske og mentale lidelser. At blive gammel er uløseligt forbundet med de genetiske og strukturelle begrænsninger af vores kroppe, fordi det er resultatet af et komplekst netværk af interaktioner. Men at blive gammel uden at skulle gennemleve kortere eller længere perioder med lidelser, synes en reel mulighed i fremtiden. Og vi biogerontologer arbejder hårdt på sagen. ☺

Om forfatteren



Suresh I.S. Rattan er forskningslektor, ph.d og Dr. scient. på Dansk Center for Molekyler Gerontologi, Institut for Molekyler og Strukturel Biologi, Aarhus Universitet, Gustav Wiedes Vej 10C 8000 Århus C Tlf.: 8942 5034 Fax: 8612 3178 E-mail: rattan@imsb.au.dk