



**Ryc. 1.12. Makaki królewskie.** Naczelne inne niż ludzie, takie jak makaki królewskie, są bezcennymi modelami starzenia się człowieka, ponieważ są genetycznie podobne do *Homo sapiens*. Jak widać na rycinie, makaki królewskie wykazują widoczne oznaki starzenia się: (A) 18-miesięczny makak; (B) makak w wieku 25 lat. Małpy te są również podatne na wiele związanych z wiekiem chorób i dysfunkcji występujących powszechnie u człowieka (A – J. Lenon; B – J. Miller)

biologicznych jego starzenia. W badaniach z zakresu biologii starzenia się wykorzystano kilka gatunków naczelnych, jak lemury, małpy szerokonose, małpy i wielkie małpy człekokształtne, lecz większość eksperymentów laboratoryjnych w ściśle kontrolowanych warunkach przeprowadzono nad makakiem królewskim (*Macaca mulatta*). Starzejący się makak królewski wykazuje wiele zależnych od wieku zmian fizjologicznych, które obserwuje się także u ludzi, a niezbyt często u innych gatunków (ryc. 1.12). Wśród nich wyróżniamy osłabienie wzroku i słuchu, spadek sprawności motorycznej, utratę zawartości minerałów w kości, menopauzę u samic i obniżenie poziomu testosteronu u samców, obniżenie masy mięśniowej i ogólny spadek funkcji metabolicznych.

Makaki królewskie są również podatne na wiele zależnych od wieku chorób, na które zapada również człowiek, jak cukrzyca typu 2, choroby układu sercowo-naczyniowego czy pewnego rodzaju odmiany chorób Alzheimera i Parkinsona. Etiologia cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych wydaje się identyczna u człowieka i u makaka.

Podobieństwa między naczelnymi innymi niż ludzie a człowiekiem w zakresie zależnych od wieku utracie funkcji i chorób pozwalają naukowcom tworzyć wysoce kontrolowane populacje zwierząt, na których przeprowadza się nieinwazyjne lub inwazyjne, ale obciążone niewielkim ryzykiem procedury, testuje się leki lub inne terapie. Dla przykładu wiele leków przepisywanych dziś na osteoporozę i działających przeciw utracie masy kostnej przetestowano właśnie na makakach. Niemniej z tych samych podobieństw fizjologicznych, które czynią z makaków atrakcyjne modele dla badań nad starzeniem, wynikają też pewne poważne ograniczenia. Ich podobieństwo genetyczne do człowieka prowokuje do postawienia pytania o to, czy etyczne jest przeprowadzanie na takich bliskich krewnych inwazyjnych eksperymentów. Organy kontrolne zajmujące się humanitarnym traktowaniem zwierząt w badaniach naukowych odpowiedziały na te zastrzeżenia zawężeniem listy rodzajów eksperymentów, które można przeprowadzać na naczelnych innych niż ludzie. Mówiąc ogólnie, można stosować tylko takie procedury badawcze, które są też dopuszczalne do stosowania na ludziach, choć niższe mogą być standardy bezpieczeństwa (np. limit ekspozycji małp na promienie rentgenowskie jest wyższy niż limit ustanowiony dla ludzi).

Kolejne poważne ograniczenie wykorzystywania naczelnych jako modeli starzenia się człowieka wiąże się z kosztami. Zwierzęta trzeba utrzymywać w ściśle kontrolowanych warunkach przez całe ich życie. Średnia długość życia makaka królewskiego, który przebywa w atestowanym pomieszczeniu, wynosi ok. 35 lat, maksymalna zaś długość życia to ok. 45 lat. Przeciętny koszt utrzymania makaka zależy od in-

stytucji badawczej, ale zwykle waha się w granicach 15–20 dolarów dziennie. Tak zatem utrzymanie jednego makaka przez 35 lat kosztowałoby 255 500 dolarów. Jest mało prawdopodobne, by samodzielny naukowiec otrzymał środki wystarczające do przeprowadzenia badania nad taką liczbą makaków, która jest niezbędna do jego ukończenia. Dla przykładu NIH dotują obecnie badania nad makakami królewskimi tylko w trzech miejscach w kraju.

### Do modelowania normalnego starzenia się człowieka wykorzystuje się ludzkie progerie

Zespół Wernera i zespół progerii Hutchinsona-Gilforda to choroby związane z przedwczesnym starzeniem (**ryc. 1.13**). **Progerie** to rzadkie schorzenia genetyczne, których oznakami są spowolnienie rozwoju fizycznego i widoczne objawy szybkiego starzenia się. Zespół progerii Hutchinsona-Gilforda objawia się po urodzeniu lub we wczesnym dzieciństwie, podczas gdy zespół Wernera pojawia się zazwyczaj w drugiej bądź trzeciej dekadzie życia. O ile oba te zespoły sprawiają, że osoba narażona jest na wyższe ryzyko rozwoju chorób związanych z wiekiem, o tyle pacjenci z zespołem Wernera umierają zwykle na raka lub miażdżycę tętnic, osoby z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda są zaś bardziej podatne na choroby układu sercowo-naczyniowego i nerwowego.

Ponieważ osoby z zespołem Wernera z reguły żyją dłużej niż te z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda (45–50 lat *versus* 12–15 lat), właśnie to pierwsze schorzenie uważa się za lepszy model starzenia. Wyróżniamy cztery cechy wspólne dla wszystkich osób dotkniętych zespołem Wernera: niski wzrost, szybkie siwienie i łysienie, zaćmę w obojgu oczach i zmiany skórne przypominające sklerodermię. Wiele osób cierpiących na ten zespół ma także płaskostopie, zmieniony głos i cierpi na hipogonadyzm. U osób z zespołem Wernera obserwuje się wyższe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, miażdżycy tętnic, choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia i osteoporozy. Zmiany w wyglądzie i zwiększone ryzyko związanych z wiekiem chorób są wyraźnie podobne do zmian, do jakich dochodzi w procesie normalnego starzenia się.

Przyczyną zespołu Wernera są mutacje genu *wrn*. Gen ten jest odpowiedzialny za produkcję białka WRN, które odgrywa pewną rolę w podtrzymywaniu i naprawie DNA. Białko to może także wspomagać replikację DNA. Skutek braku lub osłabienia działania białka WRN pozostaje w zgodzie z przewidywaniami niektórych teorii starzenia się omówionymi w rozdziale 4.

**Ryc. 1.13. Kobieta z zespołem Wernera.** Kobieta pokazana (A) w wieku 13 lat i (B) i 56 lat (A – z Hisama FM et al. 2006. *Sci Aging Knowl Environ* 10:18. Za zgodą American Association for the Advancement of Science; B – J. Oshima)

