

Review



מגזין מכון תנובה למחקר

גיליון 52 ספטמבר 2017

**אריכות ימים -
שינוי בתולדות
האנושות**
פרופ' יצהל ברנר

אריכות חיים ותזונה
רותי פינק

**אוכלוסיות מאריכות
חיים בעולם**
ד"ר יורם מערבי

**האם נזכה לנעורי נצח?
סקירת מצב הטיפולים
להארכת חיים**
ד"ר רועי צזנה

**אריכות חיים: מתיאוריה
ועד לתגליות ביולוגיות**
פרופ' גיל עצמון
פרופ' דויד קרסיק



תוכן העניינים

- 3** אריכות ימים - שינוי בתולדות האנושות
פרופ' יצהל ברנר
- 8** אריכות חיים ותזונה
רותי פינק
- 12** אוכלוסיות מאריכות חיים בעולם
ד"ר יורם מערבי
- 16** האם נזכה לנעורי נצח? סקירת מצב הטיפוליים להארכת חיים
ד"ר רועי צזנה
- 20** אריכות חיים: מתיאוריה ועד לתגליות ביולוגיות
פרופ' גיל עצמון ופרופ' דויד קרסיק
- 23** תיאור מקרה

"וַיְהִי כִּי הִחֵל הָאָדָם לָרֵב עַל פְּנֵי הָאֲדָמָה וּבָנֹת יָלְדוּ לָהֶם. וַיֵּרְאוּ בְנֵי הָאֱלֹהִים אֶת בָּנוֹת הָאָדָם כִּי טֹבֹת הֵנָּה, וַיִּקְחוּ לָהֶם נָשִׁים מִכָּל אֲשֶׁר בָּחָרוּ. וַיֹּאמֶר ה', לֹא יִדּוֹן רוּחִי בָאָדָם לְעֹלָם כִּשְׁגָם הוּא בָשָׂר, וְהָיוּ יָמָיו מָאָה וָעֶשְׂרִים שָׁנָה".
בראשית, ו', א'-ג'

בספר בראשית, בשחר ימי האנושות, נקבע ע"י האל כי ימיו של האדם יגיעו למאה עשרים שנה.
כך נולד בתרבותנו הביטוי "עד מאה ועשרים" כמילה נרדפת וכברכה לאריכות ימים.
למרות שעפ"י הכתובים אברהם אבינו נפטר בגיל 175, יצחק אבינו נפטר בגיל 180, ויעקב אבינו נפטר בגיל 147, ובל נשכח שהיה גם מתושלח שהאריך ימים... כשחוקרים את ההיסטוריה מגלים שבמרבית ימי האנושות, חיי האדם היו קצרים מכך בהרבה.
אלא שבמאה השנים האחרונות, חלה קפיצה אדירה בתוחלת החיים, אנו עדים ושותפים לשינוי שלא היה כדוגמתו באף עידן של האנושות ושהתרחש בתקופת זמן קצרה ביותר.
האפשרות שהחיים יכולים להתארך מעבר לכמה עשורים, ולחצות את גבולות המאה הופכת להיות יותר ויותר מציאותית, וכך חוברים להם יחד תנאים סביבתיים עם יכולות טכנולוגיות, עם שאיפתו של האדם לחיות עוד ועוד...
האם אנחנו חיים בעידן שבו הברכה עתיקת היוםין "עד 120" תתחלף ותקבל גרסה חדשה?

קריאה מהנה

פרופ' זמיר הלפרן
יועץ מדעי
מכון תנובה למחקר

טליה לביא
עורכת ראשית

Review

מגזין מכון תנובה למחקר



עורכת ראשית: טליה לביא
עורכת משנה: רותי אבירי
יועץ מדעי: פרופ' זמיר הלפרן
מנהלת הפרויקט: נגה שורץ

כתובת למכתבים: תנובה
ת.ד. 33, רמת השרון, מיקוד 4710001

כל גליונות Review לרשותכם באתר שלנו:
www.tnuva-research.co.il



אריכות ימים - שינוי בתולדות האנושות

פרופ' יצהל ברנר

המערך לרפואה גריאטרית: פנימית ו' גריאטריה שיקומית, מרכז רפואי מאיר כפר סבא
הפקולטה למדעי הבריאות והרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מספרם הגבוה של הזקנים באוכלוסייה בארץ ובעולם הוא תופעה חדשה יחסית. בסוף המאה העשרים כמחצית בני האדם שחיו מעל גיל 65 היו בחיים. מדובר בתופעה חדשה שאין לנו יכולים להסתמך על ניסיון ועובדות המבוססות על ניסויים על מנת להסביר אותה. השאלות שאנו צריכים לשאול את עצמנו הן איך קרתה התופעה הזו, ומדוע דווקא במאה העשרים? והאם תהיה המשכיות לתופעה? על השאלה הראשונה אנו יכולים לענות בעיקר על סמך מחקר תצפיתי על אותם אנשים שהזדקנו, על מנת להבין מה היו התנאים שאפשרו להם להגיע לכך. בהמשך אנו יכולים לבדוק מנגנונים בניסוי ותהיה.

מספרם הגבוה של הזקנים באוכלוסייה בארץ ובעולם הוא תופעה חדשה יחסית. בסוף המאה העשרים כמחצית בני האדם שחיו מעל גיל 65 היו בחיים. מדובר בתופעה חדשה שאין לנו יכולים להסתמך על ניסיון ועובדות המבוססות על ניסויים על מנת להסביר אותה. השאלות שאנו צריכים לשאול את עצמנו הן איך קרתה התופעה הזו ומדוע דווקא במאה העשרים? האם תהיה המשכיות לתופעה? על השאלה הראשונה אנו יכולים לענות בעיקר על סמך מחקר תצפיתי על אותם אנשים שהזדקנו, על מנת להבין מה היו התנאים שאפשרו להם להגיע לכך. בהמשך אנו יכולים לבדוק מנגנונים בניסוי ותהיה.

לצורך דיון בנושא אריכות הימים נגדיר בתחילה מספר מושגים: הזדקנות, אריכות ימים, מחלות הקשורות בזקנה, זקנים וזקנה.

הזדקנות Aging - הנה תהליך כימי ביולוגי של בלאי של החומרים המרכיבים את הרקמות השונות. לתהליך ההזדקנות שלושה מרכיבים הפועלים באינטראקציות ביניהם:

1. תהליך אקראי-סטוכסטי, המבוסס על החוק השני של התרמודינמיקה, לפיו כל המולקולות שואפות למזער הוצאת אנרגיה. כתוצאה מכך, במהלך הזמן נוצרים בחלק מהמולקולות שינויי מבנה בעיקר במבנה הרבעוני והמבנה השלישוני, שיכולים להשפיע על תפקודן הביוכימי והפיסיולוגי של המולקולות. מרכיב אקראי נוסף הוא השינויים הנוצרות בתהליך יצור החלבונים השונים. שגיאה אחת לכל מיליון פעולות. שגיאות אלו הנוצרות באקראי, כשהן מופיעות בחומר הגנטי, גורמות למוטציות שיכולות להיות לרעת האורגניזם או לטובתו.

אריכות ימים הנה תופעה מוכרת לנו מהספרות העתיקה. האדם הזקן היה חריג בסביבתו, והיה מושא לפניות אליו ולהתעניינות בו. רק בודדים היו האנשים הזקנים. ביובל השנים האחרונות נעשתה אריכות הימים לתופעה שכיחה ביותר; תוחלת החיים עלתה מארבעים וחמש שנים בראשית המאה העשרים על למעלה משמונים בראשית המאה העשרים ואחת. מספר הזקנים גדל, והוא עומד על למעלה מארבע מאות אלף איש, שעברו את גיל 75, החיים בקרב שמונה וחצי מיליון תושבי מדינת ישראל. כחמישה אחוזים מתושבי מדינת ישראל.

נתוני הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה בישראל משנת 2017, המסתמכים על מעקב במשך השנים 2011-2015, מצביעים על תוחלת חיים של 83.8 בנשים ו-80.6 בגברים. נשים שהגיעו לגיל 65 צפויות לחיות עוד 21.2, ואילו גברים 19 שנים. בגיל 80 תוחלת החיים תהיה לנשים 9.7 שנים, ולגברים 8.8 שנים. בקרב הנשים שהגיעו לגיל 90 תוחלת החיים הצפויה היא 4.7 שנים, ואצל הגברים היא 4.6 שנים. בגיל 95 משתווה תוחלת החיים, ועומדת על 3.3 לנשים וגברים, והחל מגיל זה עולה תוחלת החיים של הגברים ששרדו על זו של הנשים בחודש אחד.

תוחלת החיים בישראל היא מהגבוהות בעולם. הנשים מדורגות במקום השלושה עשר, והגברים מדורגים במקום השמיני. תוחלת חיים גבוהה מאפיינת מדינות מפותחות עם שירותי רווחה ובטחון חברתי כלכלי גבוהים על פי נתוני ה-OECD (יפן, אוסטרליה, מדינות סקנדינביה, ומדינות מפותחות באיחוד האירופי).





כשאנו בודקים את תוחלת החיים המתאימה לצריכת האנרגיה במנוחה של האדם אנו מגיעים לתוחלת חיים של 55 שנה. בסביבות גיל 55 פוסק הפריון של האישה לחלוטין, העין מאבדת את יכולת ההסתגלות שלה לראיה קרובה לחלוטין, עקומת התחלואה מגדילה את התלילות המבטאת עליה בתחלואה, ומדדים פיסיוולוגיים והתנהגותיים שונים משתנים

התפקודיות של האדם, ירידה ביכולותיו הפיזיות והקוגניטיביות עד לרמה של תפקוד בפעילות היומיומית, וירידה ביכולת ההתנגדות של הגוף לפגיעות הסביבה לסוגיה, וכתוצאה מכך נצפית עליה בתחלואה. העלייה בתחלואה הנה בצורה אקספוננציאלית עם שיפוע קל עד לגיל חמישים וחמש, ואז משתנה קצב העלייה בצורה קיצונית והשיפוע נעשה תלול. עם השנים חלה עליה דרמטית באחוזי התחלואה.

מחלות הקשורות בזקנה - עקב השינויים המופיעים בגוף האדם, המקטינים את עמידותו בפני מחלות, ואת יכולת ההתמודדות שלו עמן, קיימת עליה בתחלואה בכל התחומים, ומופיעות מחלות שהן יותר שכיחות באוכלוסייה המבוגרת. מחלות אלו הן המחלות הקשורות בזקנה, אך הן אינן הזקנה עצמה, ואינן חלק מתהליך ההזדקנות. בזקנה שכיחות רבה יותר של מחלות זיהומיות לסוגיה, מחלות מטבוליות כמו סוכרת, אטרוסקלרוזיס ואוסטאופורוזיס, גידולים ממאירים, כשיש גידולים הנפוצים בעיקר באוכלוסייה הזקנה, תאונות מכל הסוגים ובעיקר בבית ובסביבה הקרובה, דיכאונות והתאבדויות, ומחלות לב שהן תוצר של אטרוסקלרוזיס, מחלות גנטיות ומחלות ניווניות של איברים שונים: של המוח, העיניים, לשד העצם ומערכות אחרות. מחלות מאטיוולוגיות שונות ומגוונות מביאות לאי ספיקת הלב, המשפיעה על תפקודן של מערכות אחרות בגוף האדם. מחלות הקשורות בזקנה דומות בהגדרתן למחלות ילדים, שיכולות להופיע בגילאים שונים ולא רק בילדות, אך הן נפוצות יותר בילדים. היקש שווה למחלות הקשורות בזקנה: הן יכולות להופיע בכל גיל, אך הן נפוצות יותר בזקנה. לכן דמנציה, למשל, אינה חלק מהזקנה, אלא מחלה הקשורה בזקנה.

זקנים Elderly - הם אותם אנשים שעם תהליכי ההזדקנות והמטען הגנטי אותו הם נושאים, התגברו על תנאי הסביבה ועל המחלות הקשורות בזקנה, והגיעו לאריכות ימים.

2. התגוננות האורגניזם - היכולת של התא להתמודד עם שינויים מכל סוג בסביבתו. יכולת זו מוגדרת על ידי המטען הגנטי שאותו נושא האורגניזם, המאפשר תיקונים של נזקים. הפעלת מנגנון התיקון היא על ידי השינויים במולקולות. יכולת ההתמודדות של תא היא לכל היותר עד למאה שינויים בו זמנית. מעבר לכמות זו, התא מאבד את יכולת החיות שלו. לגנטיקה יש את ההשפעה המרבית על מרכיב זה של תהליך ההזדקנות.

3. השפעת הסביבה - לסביבה יכולה להיות השפעה מיטיבה ומרעה על האורגניזם. הגדרת הסביבה כוללת השפעות כימיות כמו עקת חמצון, רמת האנרגיה וחומרי בנין המסופקים לגוף (דיאטה), רמת הוצאת האנרגיה (פעילות פיזית), קרינה לסוגיה, רמת החום והלחות בסביבה, פגיעה טוקסית כימית שיכולה להיות עקב רעלים וגם מתרופות, לחץ, פגיעה פיזית ישירה, פגיעה ביולוגית של חיידקים, וירוסים, פטריות ודומיהם, הגורמים לזיהומים, ובאדם מוכחת גם חשיבות לעקה הנפשית, ולסביבה החברתית כלכלית. קיימות עבודות רבות המראות קשר בין עקה לסוגיה לבין חמורה של מדדים ביולוגיים שונים הקשורים בהזדקנות.

אריכות ימים Longevity - הנה כמות השנים אותה חי האדם וכשמניין השנים עולה, מגיע האדם לאריכות ימים. תוחלת החיים היא אורך החיים הצפוי לאדם בלידתו. בתקופה העתיקה עמדה על כשלושים שנה. בראשית המאה העשרים עמדה על ארבעים וחמש שנים. בסוף המאה העשרים הגיעה לסביבות שמונים שנה במדינות המפותחות. תוחלת חיים ארוכה - אריכות ימים, הייתה בעבר תופעה נדירה, אך מוכרת, היום הנה תופעה שכיחה, המקיפה עשירית עד רבע מכלל האוכלוסייה.

זקנה - הנה המצב המאפיין את האוכלוסייה שהגיעה לאריכות ימים, וממשיכה בתהליך ההזדקנות. הזקנה קשורה בירידה ברזרבות



מהי תוחלת החיים שלה או בנויים כבני אדם?

אצל בעלי החיים היונקים או רואים קשר הפוך בין צריכת האנרגיה הבסיסית במנוחה - RMR לבין תוחלת החיים. העכבר חי חודשים, הכלב שנים, והפיל עשרות שנים. כשאנו בודקים את תוחלת החיים המתאימה לצריכת האנרגיה במנוחה של האדם אנו מגיעים לתוחלת חיים של 55 שנה. בסביבות גיל 55 פוסק הפיריון של האישה לחלוטין, העין מאבדת את יכולת ההסתגלות שלה לראיה קרובה לחלוטין, עקומת התחלואה מגדילה את התלילות המבטאת עליה בתחלואה, ומדדים פיסיווגיים והתנהגותיים שונים משתנים. המאפיין את האדם בגיל 55, מאפיין את בעלי החיים היונקים בטבע בסוף חייהם: סיום החיים קורה לאחר העמדת דור של צאצאים, המתפקד בעצמאות בזכות עצמו. הפסקת פיריון האישה קשור בהפסקת המחזור. בטבע קיים רק עוד יונק אחד החווה מנופאזה - הפסקת המחזור, בנוסף לאדם: הקטלן. הקטלן הוא דולפין ענק החי באוקיינוסים וניזון מציד לוייתנים, ומכאן שמו. המאפיין את האדם והקטלן הוא חיים במסגרת חברתית תומכת בנקבה המזדקנת, המביאים לתרומה מרכזית שלה לקהילה גם בגיל גבוה.

בין יכולת ההישרדות של בעלי החיים לבין יכולתם להתרבות קיימת אי התאמה. הדוגמה הקיצונית ביותר לכך היא של דג האילית (סלמון), המציג אינטראקציה בין גנים ובין הסביבה. הדג נולד בסביבת מים מתוקים נודד לים, ומשנה את המטבוליזם שלו למטבוליזם המתאים למי הים. לאחר ההתבגרות חוזרת האילית למטבוליזם של מים מתוקים, מפעילה כוח בשחייה נגד הזרם בנחלים, על מנת להגיע לאגמים, וללדת שם את הדור הבא של הדג. יחד עם הדור שנולד היא יורדת לים שוב. במהלך נדידה זו, המתבצעת בתנאים טובים יותר-תנועה עם הזרם, מזדקנת האילית ובהגיעה לים, היא משנה שוב את המטבוליזם לסביבה של מי ים, ומסיימת את חייה תוך תקופה קצרה. ניסיונות חוזרים שובצו בסירוס של הנקבות והזכרים של הדג, הציגו הארכת חיים של מי ים, ומסיימת את חייה תוך תקופה קצרה. ניסיונות חוזרים שובצו בסירוס של הנקבות והזכרים של הדג, הציגו הארכת חיים של האילית. הדג בצע את המסע לאגמים מספר פעמים, אולם לא הביא להתרבות והמשכיות של המין. זו דוגמה קיצונית המציגה את הניגוד שבין צורך בעל החיים להתרבות לבין יכולתו לשרוד תקופה ארוכה יותר. בבני אדם למרות קיומם של סריסים בהרמון הסולטן באיסטנבול, ועיקור נשים במלחמת העולם השנייה, אין לנו תצפיות דומות לתצפיות באילית.

בשנת 2003 פורסמה בשבועון הרפואי היוקרתי New England Journal of Medicine סקירה של ההמטולוג הישראלי פרופ' אלדור ז"ל. הסקירה פורסמה לאחר מותו הטרגי בתאונת מטוס. הסקירה עסקה בנושא הטרומבופיליה - הנטייה ליצירת קרישי דם. הטרומבופיליה גרמה להפחתת מקרי המוות מדימומים של יולדות במהלך הלידה, ולכן נעשתה יותר שכיחה. היותה של הטרומבופיליה נפוצה יותר באוכלוסייה, הביאה לכך שבגיל מבוגר יש יותר חולים עם נטייה ליצירת קרישי דם, וכתוצאה יותר תחלואה טרומבואמבולית, האחראית לחלק נכבד מהתחלואה בגיל המבוגר.

אריכות ימים הנה כל תקופת החיים הנמנית מעבר לתוחלת החיים הביולוגית אליה או בנויים. לאריכות ימים בהיקף נרחב כל כך הגיע האנושות בסוף המאה העשרים, ובעיקר במהלכה. תהליך זה של הארכת תוחלת החיים, והשגת אריכות ימים, הנו תהליך ייחודי לאדם שהושג רק לאחרונה וניתן לראות בו את ההישג העיקרי של עשרת אלפים שנות ציביליזציה אנושית.

הגנטיקה והאפיגנטיקה

תאוריית ההזדקנות של הייפליק, שמקורה בשנות השבעים של המאה הקודמת, מבוססת על תצפית שערך על מספר סופי של התחלקויות של תאים פיברולסטים אנושיים בתרבות רקמה. הייפליק זרע את התאים בצלחות פטרי, וכשהופסקה התרבות התאים העבירים לצלחות חדשות. בהעברה השלישית פסקה התרבות התאים. הייפליק בדק את התאים, והראה כי הכרומוזומים מתקצרים בהם. הייפליק העריך כי התא בנוי לכחמישים חלקות במהלך החיים. זנב הכרומוזום או הטלומר הוא החלק המתקצר בכל חלוקה של התא. הזנב בנוי משרשרת חוזרת על עצמה של חומצות גרעין - TTAGGG. מחד הראו כי קיצור הטלומרים קשור עם הופעה של תחלואה במערכות שונות: כישלון לשד העצם, לייפת (פיברוזיס) של הראה, אטרוסקלרוזיס ושחמת הכבד. מאידך הראו כי השפעות סביבתיות שונות כמו פעילות גופנית, מחלות ותאונות קשות, עקה נפשית וחברתית, ואפילו הביטחון האישי בסביבת המגורים, משפיעים על קצב קיצור הטלומרים.

מניעת קיצור הטלומר מתאפשרת בהפעלת האנזים טלומראז, המאפשר שעתוק של החומר הגנטי שבו הכרומוזום. האנזים טלומראז פעיל בעוברים, בתאי גזע ובתאי סרטן. בתאים נורמליים קיצור הטלומר משפיע על פעילות האנזים PARP, שמשפיע על יכולת תיקון חומר גנטי, ממתג הופעת נזק במיטוכונדריה, ובדרך זו תורם לדעיכה מטבולית של התא (אפופטוזיס). פעילות זו הנה מעבר לקיצור הפיזי של הטלומר.

השפעת הסביבה מתרחשת כנראה בעזרת מתילציה באתרים שונים, המשפיעה על ביטוי החומר הגנטי. סידר ורוזין מהאוניברסיטה העברית, הראו כי המתילציה השונה של החומר הגנטי מווסתת את תהליך הדיפרנציאציה של חידקים ועוברים. בשנים האחרונות מתאפשרת בדיקה ממוחשבת של כמויות ומיקום המתילציה בכרומוזומים, ומוצגים קשרים שונים בין הכמות והמיקום של המתילציה של הכרומוזומים ובין השפעות סביבתיות שונות.

הגבלת אנרגיה

בשנת 1935 פרסם McKay מחקר פורץ דרך בתחום הבנת הזקנה. לאחר שגידל דור שלם של חולדות על אכילה כפי רצונם (ad libitum), הוא לקח את הדור הבא, וחילק אותו באופן אקראי לשתי קבוצות שהיו דומות מבחינה גנטית. קבוצה אחת המשיכה לאכול כפי רצונה, ואילו קבוצה שניה קבלה רק כשני שליש מכמות האנרגיה במזון שצרך הדור של הוריהם באכילה ללא הגבלה. קבוצת החולדות שהייתה בהגבלת כלכלה הגיעה לתוחלת חיים ממוצעת ולתוחלת חיים מרבית גבוהה בשליש מקבוצת הביקורת שאכלה כפי יכולתה. על מחקר זה חזרו פעמים רבות בבעלי חיים רבים מסוגים וממנים שונים. והתוצאות חזרו על עצמן בחולדות, עכברים, כלבים, שרשרים, זבובים, ובמחקר ארוך שהחל בסוף המאה העשרים ב-NIA (מוסד המחקר הלאומי לחקר ההזדקנות של ממשלת ארצות הברית) גם בקופי רוזוס, הנחשבים דומים ביותר לאדם. במחקר זה בקבוצת ההתערבות על כלכלה מוגבלת אנרגיה, הקופים היו קטנים יותר, פעילים יותר, טמפרטורת גופם והדופק נמוכים יותר, רמות הגלוקוז והאינסולין בדמם נמוכות יותר, והתבגרותם המינית התאחרה. במחקר זה שעדיין לא הסתיים, התמונה בינתיים בקבוצת הביקורת של הזכרים גבוהה יותר מאשר בקבוצת ההתערבות. לגבי הנקבות, המחקר בהן החל באיחור של כעשור, ולכן עדיין לא הצטברו נתוני תמותה מתאימים. ומה לגבי האדם? לא ניתן לבצע ניסוי מסוג זה באדם. אולם יש לנו שתי תצפיות אפידמיולוגיות שיכולות לתמוך בהשלכת הממצאים

המאפיין את האדם

בגיל 55, מאפיין

את בעלי החיים

היונקים בטבע בסוף

חייהם: סיום החיים

קורה לאחר העמדת

דור של צאצאים,

המתפקד בעצמאות

בזכות עצמו. הפסקת

פיריון האישה קשור

בהפסקת המחזור.

בטבע קיים רק

עוד יונק אחד

החווה מנופאזה,

בנוסף לאדם:

הקטלן. הקטלן הוא

דולפין ענק החי

באוקיינוסים וניזון

מציד לוייתנים,

ומכאן שמו. המאפיין

את האדם והקטלן

הוא חיים במסגרת

חברתית תומכת

בנקבה המזדקנת,

המביאים לתרומה

מרכזית שלה לקהילה

גם בגיל גבוה





חלבונים בתגובת עקה של התא. הוא משפיע על גודל התא, ומגביר לגלוקוז ואינסולין. לאחרונה נחקרת רבות התרופה רפאמיצין (Rapamycin) המעכבת את פעולת ה-TOR, ובניסיונות בבעלי חיים גורמת להארכת חייהם. ההסבר המקובל הוא כי הגבלת האנרגיה גורמת למיתוג שלילי על ה-TOR כנראה דרך השפעה על חלבון ה-AKT בצטופלסמה. עליה ברמת החלבון AKT קשורה לירידה בצריכת האנרגיה, ובשיפור הסבילות לגלוקוז.

חלבון ה-AKT מקטין את פעילות ה-FOXO שמתפקד בגרעין התא בהשפעת עקה בכלל ועקה כימצונית בפרט. חלבון ה-FOXO יכולים למתג ביטוי של למעלה ממאה גנים של חלבונים המגנים מפני נזקים שונים של התא: אנזימים הפוגעים ברדיקלים חופשיים, קפרונים המגנים מפני קיפול לא נכון של חלבון, חלבונים נשאי סידן, חלבונים הגנה מדלקת וחלבון ה-HSP (Heat Shock Proteins) המאפשרים סילוק של חלבון פגוע ומיותר מתוך התא. בתהליך זה משתתף גם האוביקיטין (Ubiquitine), שעל תפקידו בתהליך פרוק החלבון זכו הרשקו וצ'חנובר מהטכניון בפרס נובל בכימיה. תהליך סילוק חלבון בעזרת האוביקיטין הולך ויורד עם ההזדקנות.

במחקר בשמרים זוהה חלבון אחר הסיירטואין (Sirtuin) המשופעל בהשפעת הגבלת אנרגיה. הסיירטואין הוא חלבון מסוג פרוטאין דאצטילאז התלוי בנוכחות NAD⁺ לצורך פעילותו, חומר המוכר כרגיש למחסור באנרגיה. ביונקים פעולת האנזימים ממשפחת הסיירטואין קשורה בדאצטילוציה של אנזימים הקשורים בביטוי גנים שונים, בתיקון DNA, ובמטבוליזם. פעולת ה-SIRT1 הנמצא במיטוכונדריה מהווה מוקד מחקר מרכזי ביונקים, ונמצא שהחומר יעיל בהעלאת הרגישות לאינסולין בעקבות מאמץ. SIRT1 קשור בעליה בתוחלת החיים בעכברים רק ברמה גבוהה שלו במח, ובעיקר בגרעיני ההיפותלמוס המשפיעים על המטבוליזם ותחזוקת השריר. SIRT6 ברמה גבוהה מאפשר הומאוסטזיס מטבולי, ומגביר את יציבות הגנום. הפוליפנול רסברטרול (Resveratrol), המשמש גם כתרופה ניסיונית, משפיע על פעילות SIRT1, ומעלה אפשרויות טיפול במצבים מטבוליים ובשמירת יציבות מטבולית.

עקה כימצונית

עקה כימצונית נוצרת מנזקי החמצון שסופגים תאי הגוף באמצעות רדיקלים חופשיים. הרדיקלים החופשיים הם אטומים הנוצרים בעת ייצור אנרגיה שמובילה להתחמצנות של חומרי הדלק של הגוף. למשל, בעת שמיצרת אנרגיה במאמץ או במצב עקה עקב מחלה. השומן מתפרק לפחמן דו-חמצני, ופירוק זה מייצר גם רדיקלים חופשיים. הרדיקלים הנם אטומים או מולקולות עם מספר אלקטרונים לא מזווג במסלול הראשון שאינו חיצוני שלהם. הרדיקלים תוקפים אטומים ומולקולות שבסביבתם הקרובה במרחק של אנגסטרומים בודדים, זמן פעילות קצר ביותר, ונמדד במילי שניות. בתהליך זה משתתפת המיטוכונדריה. המיטוכונדריות שנמצאות בתאי השריר מייצרות כחלק מהאנרגיה גם 1%-3% רדיקלים חופשיים. כמו כן נוצרים הרדיקלים מהשפעות חיצוניות מהזמנות כמו עישון או קרינה רדיואקטיבית.

תיאוריית ההתחמצנות גורסת שהתחמצנות גורמת להזדקנות, על פי גישה זו שנוסחה לראשונה על ידי הרמן (Harman) בשנת 1955, לפעילות המחמצנת יש השפעה על תהליכי ההזדקנות. ולכן יש צורך בתוספים מחזרים (אנטי-אוקסידנטים) שיבטלו פעילות זאת. גישה זו הייתה הגישה העיקרית בבלימת תהליכי ההזדקנות שנים רבות. תאוריה זו עמדה בניגוד לגישה הקלינית, שהמליצה על פעילות גופנית המגבירה לכאורה את הפעילות המחמצנת ויצור של רדיקלים חופשיים.

בשנת 2009 פורסם בכתב העת של האקדמיה האמריקאית למדעים (NAS) מחקר שחיק את ההשערה הזאת. במחקר השתתפו עשרות גברים צעירים מתאמנים, שנבדקה בביפסיה משריריהם פעילות

באדם. מחקר אפידמיולוגי אחד שנערך ביפן, ופורסם בשנת 1978 על ידי Yasuo Kagawa. התצפית הראתה כי מספר בני השמונים הגבוה ביותר היה באי הדרומי של יפן-אוקינאווה, התצפית הלכה בד בבד עם צריכת אנרגיה נמוכה יותר של תושבי האי, כמו גם גובה נמוך יותר, וגיל מבוגר יותר של הופעת המחזור בבנות. תצפית זו יכולה לתמוך בתאוריה העולה מניסיונותיו של McKay. מחקר שני הוא מחקר אורכי על גברים בבולטימור שעוקב באופן פרוספקטיבי אחרי קוהורט של גברים בגיל 65 מסוף שנות השמונים של המאה הקודמת, וחלק מתוצאותיו פורסמו בעתון המוביל Science בשנת 2002 על ידי Roth וחבריו. המחקר הראה, שלגברים שנכנסו למחקר ונמדדו אצלם טמפרטורות גוף נמוכות יותר, רמות אינסולין נמוכות יותר, רמות DHEA גבוהות יותר (כולן תכונות המאפיינות את קופי הרוזן, הנמצאים בהגבלת אנרגיה במחקר של ה-NIA), הייתה גם תוחלת חיים גבוהה יותר. אמנם אין אנו יודעים מדוע לקבוצת גברים זו היו התכונות המאפיינות את קופי הרוזן הנמצאים בהגבלת אנרגיה במחקר ה-NIA, אולם אלו שזכו בתכונות אלו האריכו חיים יותר.

במהדורה השביעית והאחרונה משנת 2017 של ספר הבסיס ברפואה גריאטרית של Hazzard כותבים ריצ'רד לומברד וחבריו כי הגבלת האנרגיה האריכה את תוחלת החיים, ואפשרה בריאות טובה יותר בבעלי חיים רבים כולל יונקים. קיים קשר בין צריכת אנרגיה מוגברת לבין הופעה של תחלואה כמו סוכרת, תסמונת מטבולית והשמנה, המקצרות את תוחלת החיים. בסיכום הפרק מצביעים על הצורך בהעמקת הבנת המנגנונים הבסיסיים הקשורים בתהליך זה, לצורך פיתוח תכשירים ודיאטות. לראשונה נושא זה מועלה עם גישה חיובית בלבד, ולא כנושא קונטרוברסלי כפי שהועלה בספרות עד כה.

יש להדגיש כי התצפיות המוזכרות, ונושא הגבלת האנרגיה, עוסקים בקשר שבין התזונה וההזדקנות, כלומר תחום של בריאות הציבור וקידום בריאות. הפרדוקס הוא כי כאשר האדם מגיע לזקנה ונמצא עם רזויות נמוכות, דווקא דיאטות עשירות יותר באנרגיה ובחלבון וברכיבי התזונה החיוניים האחרים, קשורות ביכולת התמודדות טובה יותר של האדם הזקן עם תחלואה. קשרים אלו הוצגו במחקרים רבים רטרוספקטיביים ופרוספקטיביים, כאשר חלקם מלווים בהתערבויות של העשרה תזונתית. העשרה תזונתית בגיל הזקן מאפשרת לאדם להתמודד יותר טוב עם מחלותיו. ומאחר והתחלואה בגילים אלו עולה הרי להעשרה התזונתית בקהילה ערך חשוב ביכולת הזקן להתמודד עם מחלה או טראומה באשפוז אקוטי. הקפדה על מצבו התזונתי של הזקן הנה בעלת ערך שווה להקפדה על לחץ הדם במניעת סיבוכים.

התייחסות זו לזיקה הנה הפוכה למה שמוצג לגבי האדם המזדקן, עלינו לדעת להפריד בין ההתייחסות המיטבית להזדקנות בריאה, לעומת הצורך בחיזוקו של האדם הזקן על מנת להקל את התמודדותו בזמן תחלואה. ההבדל בגישה תלוי הגיל הוא משמעותי בהשפעתו על תוחלת החיים ואיכותם בגיל המבוגר ואינו קל לתפיסה על ידי המטפל, וודאי על ידי האדם הזקן עצמו.

מנגנונים משוערים

מחקרים שנעשו בבעלי חיים פרימיטיביים כמו שרשרים וזובי דרוזופילה אפשרו לנו להבין מנגנונים הקשורים בהשפעת התזונה על תוחלת החיים. בשרשרים זוהה לראשונה מוטנט שאינו מסוגל לאכול הרבה, וקיים אצלו שינוי בקולטן IGF-L, בבעלי חיים אחרים פגיעה ביצור הורמון הגדילה, שהייתה קשורה בירידה בייצור ה-IGF, נמצאה בהתאמה עם עליה בתוחלת החיים. בבני אדם נצפה קשר בין האנזים A-PARP (Poly ADP-Rybosil polymerase-1) אנזים הקשור בתהליכי הפירוק של ה-DNA בזנב הכרומוזום, וכן בתהליכי התיקון החומר הגנטי DNA.

חומר אחר שריכוזו עולה בצטופלסמה של התא במצבי חסך באנרגיה הוא ה-TOR. ה-TOR משמש לרגולציה של השעתוק של

פעילות גופנית היא זו שתורמת לגוף ברמה התוך-תאית בכל גיל כמעט, ובהתאם עשויה להעלות את איכות החיים, ולעכב את תופעות הזקנה. עבודות נוספות על השפעת הפעילות הגופנית מראות כי היא הקטינה את תהליך הקיצור הטבעי של הטלומרים כנעשירית בכל מחזור חלוקה של התא, כפי שנמדד באורך הטלומרים שהופקו מתאי דם לבנים לפני התחלת פעילות גופנית, ולאחר שלושה חודשים של פעילות





בשנת 1935 פרסם
McKay מחקר פורץ
דרך בתחום הבנת
הזקנה. לאחר שגידל
דור שלם של חולדות
על אכילה כפי רצונם
(ad libidum), הוא
לקח את הדור הבא,
וחילק אותו באופן
אקראי לשתי קבוצות
שהיו דומות מבחינה
גנטית. קבוצה אחת
המשיכה לאכול
כפי רצונה, ואילו
קבוצה שנייה קבלה
רק כשני שלישי
מכמות האנרגיה
במזון שצרך הדור
של הוריהם באכילה
ללא הגבלה. קבוצת
החולדות שהייתה
בהגבלת כלכלה
הגיעה לתוחלת חיים
ממוצעת, ולתוחלת
חיים מרבית גבוהה
בשליש מקבוצת
הביקורת שאכלה כפי
יכולתה

מתאי דם לבנים לפני התחלת פעילות גופנית, ולאחר שלושה חודשים של פעילות. בבעלי חיים נצפתה גם השפעה של פעילות פיזית על הפעילות של תאי הגזע בשריר, בעצם ובמוח. ההפעלה של קבוצות האנזימים ומנגנוני התיקון של החומר הגנטי, כמו גם מנגנוני הפירוק והסילוק של החלבון עקב מצב העקה המבוקר התגובתי לפעילות הגופנית, מביאים קרוב לוודאי לתוצאות החיוביות שנצפו. גוף האדם נוצר ונבנה כנראה על מנת להיות פעיל, הפעילות הגופנית היא כנראה הדרך המרכזית להארכת חיים בצורה משמעותית בקרב בני האדם.

לסיכום

בסקירה קצרה זו ניסיתי להראות כי אריכות הימים הנה תופעה חדשה, הנובעת בעיקר מהשינויים בסביבה של האדם: המזון אותו הוא צורך, פעילות, והסביבה החברתית והכלכלית בה הוא חי. במאה העשרים חלו שינויים דרמטיים בסביבה בה חי האדם. סביבה יותר נקיה, מזון זמין יותר, ביטחון כלכלי וחברתי רב יותר, ושירותים חברתיים, כולל שירותי בריאות טובים יותר וזמינים יותר. אנו מנסים להבין כיצד משפיעים השינויים בסביבה על המנגנונים הפנימיים בתא הקשורים במטבוליזם התא, ובתהליך ייצור ופירוק החלבונים בתא, בקשר הגומלין בין המטען הגנטי שנושא האדם מלידתו, ולעיתים לא בא לידי ביטוי עד גיל גבוה, ובין התנאים הסביבתיים. חובתנו הראשונית היא לשמר את התנאים האישיים והחברתיים שהביאו את החברה האנושית להישג המרשים של הארכת תוחלת החיים בלמעלה ממחצית במהלך המאה העשרים.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

הקולטנים לאינסולין. ידוע ממחקרים בבני אדם ובבעלי חיים משלושים השנים שקדמו למחקר זה, כי פעילות קולטני האינסולין מוגברת בעת פעילות פיזית. אולם למחקר זה היה חלק נוסף, הנבדקים חולקו לשלוש קבוצות: שתי קבוצות קיבלו נוגדי חמצון (אנטי-אוקסידנטים) בתוספים לאחר הפעילות הגופנית בצורת ויטמין C או E, וקבוצה שלישית קיבלה כדורי פלצבו. בקבוצה שקיבלה כדורי פלצבו נצפתה בביופסיה החוזרת לאחר טיפול בכדורים ופעילות גופנית, עלייה בפעילות קולטני ההורמון אינסולין בשריר, ואילו בקבוצות האחרות שקבלו חומרים מחזרים, היא לא הודגמה. כלומר, התועלת שבפעילות הגופנית שנצפתה בעליה בפעילות קולטני האינסולין, התרחשה כפי הנראה כתגובת הגוף לעומס החמצון הנובע מייצור האנרגיה. זאת לעומת שתי הקבוצות שקיבלו נוגדי חמצון ואצלן לא נצפה כל שינוי בפעילות הקולטנים הללו. אנו יכולים להסביר את האפקט החיובי על קולטני האינסולין בהפעלה של חלבונים ה-AKT, הסירטואין וה-FOXO המוגברים במצבי עקה משנית לחסר אנרגיה, כפי שנצפה במחקרים רבים על הגבלת האנרגיה. מכאן שהחשיבות של פעילות גופנית בתחום המטבולי היא כנראה ביצירת תגובה מבוקרת לעקה החימצונית שהפעילות יוצרת. בשנת 2009 שבה התפרסם מחקר זה, פרסם כתב העת Science גיליון שלם המוקדש לסיומה של תיאוריית ההתחמצנות והרדיקלים החופשיים כחסר להזדקנות. לפיכך, סביר להניח כי כל הניסיונות להציף את הגוף בנוגדי חמצון כדי להצטער אותו ולשמור על הבריאות הם כנראה ניסיונות סרק, ומחקרים נוספים הכוללים מטא-אנליזות מהשנים האחרונות מראים זאת.

פעילות גופנית היא זו שתורמת לגוף ברמה התוך-תאית בכל גיל כמעט, ובהתאם עשויה להעלות את איכות החיים, ולעכב את תופעות הזקנה. עבודות נוספות על השפעת הפעילות הגופנית מראות כי היא מקטינה את תהליך הקיצור הטבעי של הטלומרים בכעשרית בכל מחזור חלוקה של התא, כפי שנמדד באורך הטלומרים שהופקו



אריכות חיים ותזונה

רותי פינק

דיאטנית סוכרת, בריאטריה ונפרולוגיה, מכבי שירותי בריאות

גם אורך החיים וגם איכות החיים מושפעים על ידי תזונה. שינויים תזונתיים ידועים כמשפיעים בצורה משמעותית ועמוקה על איכות החיים של מינים רבים. לכן אין זה פלא שהמחקר על התערבויות תזונתיות שיעצרו את ההזדקנות נמצא כרגע בעליה. יחד עם זאת, הקשר בין תזונה לבין אורך החיים וההזדקנות רק מתחיל לקבל תוקף מדעי.

בנקודת דיווח זו, 50% מהקופים בקבוצת הביקורת של אכילה אד לביטוס שרדו, לעומת 80% מקבוצת ההגבלה הקלורית (3). המחקר ההומני המפורט ביותר על הגבלה קלורית (CALERIE) החל לפני כ-9 שנים (4). במחקר זה ההפחתה הקלורית שהושגה בנבדקים היתה בממוצע 11.5% פחות מהקלוריות לפי ה RDA. הדיווחים הראשונים ממחקר זה, במעקב לאחר שנה, הראו האטה (אם כי לא מובהקת סטטיסטית) בהתקדמות הגיל הביולוגי המחושב של הקבוצה בהגבלה קלורית. החוקרים ציינו כי ייתכן שדרוש אורך מחקר ארוך יותר על מנת להשיג תוצאות סטטיסטיות (4). בנוסף, בקבוצת ההתערבות נמצאו גם שיפור במדדים קרדי-וסקולאריים וברגישות לאינסולין (5).

הגבלת חלבון וחומצות אמינו

היתרונות לתוחלת החיים, אשר נצפו בהגבלה קלורית, יכולים להיות קשורים גם להפחתה בצריכת רכיבי תזונה מסוימים, ובמיוחד חלבון. במטא אנליזה של Nakagawa ועמיתיו, שסקרה את מחקרי ההגבלה הקלורית בחיות והשפעתה על תוחלת החיים, החוקרים מסכמים שייתכן שדווקא ההגבלה בחלבון, ולא בקלוריות, היא המשמעותית ביותר להאטת ההזדקנות (6).

הגבלות חלבון או חומצות אמינו ספציפיות נחקרו יחסית מעט בבני אדם בהקשר של תהליכי הזדקנות ומחלות כרוניות קשורות גיל. במחקרים אלה הצריכה הנמוכה ביותר של חלבון הייתה קשורה בהפחתת סיכון להיארעות סרטן ותמותה מכלל הסיבות. אך יש לציין שקשר זה נצפה רק בבני 65 ומטה. בבני 65 ומעלה, הצריכה המינימלית המומלצת של חלבון (0.66 גר"/ק"ג/ליום לבני 18 ומעלה) כנראה צריכה להיות גבוהה יותר עקב הטמעה פחות אפקטיבית שלו בבני קבוצת גיל זו (7).

אפשרות נוספת של הגבלה שנחקרה היא הגבלת חומצות אמינו ספציפיות, בעיקר מתיונין. הגבלת מתיונין נמצאה כמעלה תוחלת חיים בחסרי חוליות ובמכרסמים. לדוגמה, במודלים של עכברים, הגבלה זו האטה התקדמות סרטן במעי הגס, בפרוסטטה ובשד. אחת ההשערות בנוגע לסיבה לכך היא שהגבלת מתיונין מפחיתה את הסטרס החימצוני במוח, בלב, בכבד ובכליות (8).

בנוגע לחומצות אמינו מסועפות שרשרת (BCAA), השפעתן על תוחלת החיים והבריאות אינה ברורה דייה. יחד עם זאת נראה ש BCAA הן מתווך מולקולארי חשוב בתהליכים שקשורים להזדקנות. למשל, נמצא כי BCAA מגבירים תפקוד מיטוכונדריה ברקמת השריר, ובכך משפרים את תפקוד השריר המזדקן (1). יחד עם זאת, בסקירה של Newgard CB של מחקרים על חיות ובני אדם בנושא זה, מצויין כי BCAA גבוהים נמצאו קשורים ומנבאים לסוכרת, השמנה ומחלות לב (9).

הזדקנות ומוות הם אחד מהאתגרים החברתיים הגדולים בעולם, ובמיוחד בעולם המערבי. אורך החיים שלנו הוא אומנם ארוך יותר מהדורות הקודמים, אך עם זאת עולה היארעות החולי הכרוני - כמו סרטן, סוכרת ודמנציה (1).

תהליך ההזדקנות מאופיין בתהליכים רבים, וחלק מהם כוללים עליה בתנגודת לאינסולין, שינויים בהרכב הגוף, ירידה פיזיולוגית בכמות הורמון הגדילה ובהורמוני המין, וכן קיצור אורך הטלומרים בתאים (2).

גם אורך החיים וגם איכות החיים מושפעים על ידי תזונה. שינויים תזונתיים ידועים כמשפיעים בצורה משמעותית ועמוקה על איכות החיים של מינים רבים. לכן אין זה פלא שכיום מתרבים המחקרים על התערבויות תזונתיות שיעצרו את ההזדקנות. יחד עם זאת, הקשר בין תזונה לבין אורך החיים וההזדקנות רק מתחיל לקבל תוקף מדעי (1).

במאמר זה נעבור על ההתערבויות המרכזיות שנחקרו עד היום, ועל חלק מהמנגנונים שבהם התערבויות אלה מעודדות את הארכת תוחלת החיים.

הגבלה תזונתית

הגבלה קלורית

אחת הגישות הקלאסיות, אשר נחקרה רבות בבעלי חיים, היא ההגבלה הקלורית. ההגבלה הקלורית נחקרה יותר מכל התערבות לא-גנטית אחרת במודלים של בעלי חיים שונים. בכמה מאות מחקרים נמצא כי להגבלה זו יש השפעה של הארכת תוחלת החיים. הגבלה קלורית נמצאה אפקטיבית להארכת תוחלת החיים בבעלי חיים כגון שמרים, נמטודות, זבובי פירות, דגים, מכרסמים, כלבים וקופים. רוב המחקרים היו על הפחתה של 20%-50% מכמות הקלוריות הרצויה למין (אך מבלי להיכנס לתת תזונה) מול בעלי החיים שאוכלים ללא הגבלה. לדוגמה, הגבלה קלורית של 40% (כלומר אכילה של 60% מהקלוריות היומיות הרצויות) מאריכה את חיי העכברים הזכרים מסוג B6D2F1 (סוג עכברים עם תוחלת חיים גבוהה) ב-20% יחסית לעכברי הביקורת (1).

מחקרים בקופי רוסס מהווים את אחד המודלים הדומים ביותר לבני אדם. כיום עדיין רצים שלושה מחקרים על קופים שהחלו בשנות ה-80 של המאה שעברה. לדוגמה, במחקר של קולמן ועמיתיו על מין זה (3), נמצא כי הגבלה קלורית של 30% עיכבה את ההתחלה של מחלות תלויות-גיל כגון סוכרת, סרטן, מחלות לב כליליות ואטרופיה מוחית. מבחינת תוחלת החיים - כאמור המחקר עדיין רץ, ולכן לא הגיע לסיומו בנקודת הדיווח שבה פורסם (לאחר 20 שנות מחקר).



איזון בין אבות מזון

מחקרים ארוכי טווח בעכברים, אשר חקרו 25 דיאטות שונות עם יחסים משתנים בין אבות המזון, מראים כי הבראות בשנות החיים המאוחרות שופרה לא על ידי הפחתת אנרגיה, אלא על ידי הורדת כמות החלבון יחסית לפחמימות (יחס P:C). אומנם העכברים אשר אכלו תזונה עם יחס P:C נמוך נטו לאכול יותר כדי לפצות על המחסור בחלבון, וכך נטו יותר להשמנה, אך בעכברים אלה נמצא שיפור בתוחלת החיים, בלחץ דם, בפרופיל שומנים, בתפקוד המיטוכונדריה, ברגישות לאינסולין ובתפקוד מערכת החיסון (אוכלוסיות T ו-B) בתוך 15 חודשים (אגב שיפור זה היה בקורלציה עם BCAA נמוכות). ככל שיש P:C היה נמוך יותר, כך תוחלת החיים והבראות אצל העכברים עלתה. תוצאות אלה הודגמו גם בחרקים (1).

תזון אכילה

סדר ארוחות והשעון הצירקאדי

לשעון הצירקאדי, המבוקר על ידי אזור ה-SCN (Suprachiasmatic nucleus) במוח, תפקיד חשוב בהזדקנות. למשל, עכברים עם שעון צירקדי לא מסודר מראים הזדקנות מוקדמת יותר, כולל ירידה בכמות השרירים ושומן תת עורי, הופעת קטרקט וירידה בנפח האברים הפנימיים. בדומה לכך, כאשר לקחו SCN מאוגר צעיר, והשתילו אותו באוגר זקן (בעל התנהגות צירקאדית חלשה), הפעולה לא רק שיקמה את השעון הצירקאדי באוגר הבוגר, אלא גם האריכה את תוחלת חייו ב-4 חודשים (תוחלת חיים רגילה באוגרים היא כשנתיים - כלומר עליה של 16%). מגמה זו נמצאה גם בבני אדם: הפרעות בשעון הצירקאדי, המאפיינות עבודת משמרות, נמצאו קשורות למחלות קרדיווסקולאריות, מטבוליות וכן לסרטן. (10).

הרגלי אכילה לא מסודרים יכולים להפריע לסנכרון חילוף החומרים והפיזיולוגיה בצורה הדומה לקורה בתהליך ההזדקנות. במכרסמים וזבובי דרוזופילה נמצא כי שמירה על זמני אכילה מסודרים, גם ללא שינוי באיכות או כמות האוכל עצמו, הביאה להפחתת סיכון, ואף לנסיגה של מחלות כרוניות. במחקרים אפידמיולוגיים על בני אדם, נמצא כי אכילה לא סדירה מגבירה סיכון למחלות, בו בזמן ששמירה על זמני אכילה וצום קבועים בין הארוחות, וגם צום לילה ארוך (מעל 12 שעות) היו קשורים בהגנה מפני סרטן שד (10).

צום לסירוגין

צום לסירוגין (Intermittent fasting) על הפרוטוקולים השונים שלו, הוא כוכב עולה במחקר על הזדקנות ומוניעת מחלות, כשיתרונותיו קשורים הן להגבלה הקלורית שהוא יכול להשרות, והן ליתרונות ייחודיים כהתערבות בפני עצמה.

המנגנונים האחראיים לכך עדיין לא ברורים דיים. אחת התיאוריות היא שישנה "פיזיולוגיה של צום", השונה מהתפקוד הרגיל של האורגניזם. היא מתבטאת בתהליכים ביוכימיים של תיקון תאי, אוטופגיה והתחדשות בתאים אשר מתעוררים בצורה משמעותית רק במצב צום. לאור זאת, צום לסירוגין על סוגיו השונים או צום לפרקים (Periodic fasting) יכולים להיות גורם נוסף בשיפור תוחלת ואיכות החיים. לפי התיאוריה, "פיזיולוגיה של צום" אינה מתעוררת כמעט כלל במצב של צריכת מזון, וגם לא קשורה לשעון הצירקאדי (כיוון שנצפתה גם באורגניזמים חסרי יסודות צירקאדי) (11).

שיטות שונות של הגבלה קלורית בעזרת צום לסירוגין, דוגמת אכילה של יום כן ויום לא (Alternate day fasting = ADF), גורמות לצריכת קלוריות נמוכה יותר, ולכן קשורות ליתרונות הדומים

להגבלה קלורית רגילה בנושא הארכת תוחלת החיים (5).

אך צום שאינו מלווה בהגבלה קלורית, כפי שקורה למשל בהגבלת זמן האכילה לכמה שעות במהלך היום בלבד (למשל 6-8 שעות במהלך היום), יכול לעורר את הפיזיולוגיה של הצום כבר כמה שעות לאחר האכילה - וזאת על בסיס יומיומי (11).

צום לסירוגין נחקר היטב בבקטריות, שמרים ותולעים. אך המחקר עליו במכרסמים עדיין מועט. במספר מחקרים נמצא כי ADF הגביר את אורך החיים של חולדות, כשהשפעה של ADF היתה משמעותית יותר מאשר צום של יממה כל 3-4 ימים (11). לעומת זאת בעכברים עם רקעים גנטיים שונים, לא נמצא שיפור באורך החיים הממוצע. כשהתערבות זו הוחלה בגיל 1.5 חודשים, ההשפעה על אורך החיים היתה מועטה ולא עקבית. יותר מכך, כשצום זה הוחל בגיל 10 חודשים הוא נמצא כמקצר את אורך החיים הממוצע (11).

פרוטוקול נוסף אשר נחקר בעכברים הוא ה-Fasting mimicking diet (FMD). בהתערבות זו, אוכל הנאכל במשך 4 ימים מכיל 10-50% מהקלוריות המומלצות, דל מאוד בסוכר ובחלבון ועשיר בשומן, ולאחריו מגיעות תקופות משתנות של אכילה אד לביטום, עד לסבב FMD נוסף. כאשר העכברים נחשפו למחזורי אכילה כאלו בגיל 16 חודשים, נמצאה עליה של 11% באורך החיים הממוצע שלהם. יש לציין כי אחרי גיל 24 חודשים, ל-FMD של 4 ימים היתה השפעה שלילית על תוחלת החיים של העכברים. אך כאשר הפרוטוקול שונה ל-3 ימים במקום 4 כבר לא נמצאה השפעה שלילית זו. בשבעה חודשים של מחזורי FMD נצפו גם שיפורים במבחנים התנהגותיים - כגון בקואורדינציה מוטורית וביזרון לטווח קצר וארוך, וזאת לעומת עכברי הביקורת (11).

בבני אדם, לפרוטוקולים שונים של צום לסירוגין היתה השפעה מיטיבה על מגוון משתנים שקשורים לאריכות ימים. לדוגמה, נבדקו אנשים עם עודף משקל, שצרכו תזונה עשירה בחלבון של כ-500 קלוריות בלבד למשך יומיים בשבוע, ולמשך 6 חודשים. במחקר זה נמצא כי היתה ירידה בשומן בטני, ירידה בלחץ דם ושיפור ברגישות לאינסולין. תוצאות כאלה נמצאו גם במחקר על ADF של 2 עד 3 שבועות. בנוסף, ייתכן שצום לסירוגין בפרוטוקול של ADF שימושי במחלות דלקתיות, כיוון שנמצא כמפחית מרקרים דלקתיים בחולי אסתמה (11).

בסיכום כל המחקרים הקליניים בנושא של הגבלה קלורית בטווח של 20%-50% מול צום לסירוגין, החוקרים סיכמו כי הגבלה קלורית משיגה תוצאות טובות יותר באופן מובהק באיבוד משקל לעומת צום לסירוגין, אולם לשתי ההתערבויות נמצאו השפעות זהות על הפחתת שומן בטני, הפחתת אינסולין והפחתת תנגודת לאינסולין. יש לציין כי לשתי ההתערבויות לא נמצאה השפעה מובהקת כלשהי על תנודות הסוכר לאורך היום, ולכן ייתכן שיש להן שימוש מוגבל בכל הנוגע למניעה וטיפול בסינדרום המטבולי ובסוכרת, במיוחד לאור הקושי בהיענות לטיפול בהתערבויות מסוג זה (הגבלה קלורית חריפה 9-15 פעמים בחודש בממוצע או הגבלה קלורית כרונית משמעותית) (11).

סגנונות תזונה וקבוצות מזון

תזונה ים תיכונית

תזונה ים תיכונית נחקרה רבות בבני אדם בנוגע לפרמטרים שונים של אריכות חיים, כולל מניעת והפחתת סיכון למחלות כרוניות קשורות גיל.

במחקר אשר בדק היענות לתזונה ים תיכונית, החוקרים דירגו את יומני האכילה של הנבדקים לפי צריכת מוצרים מהצומח (כולל חלבונים מהצומח), שומן חד בלתי רווי, דגים והפחתת צריכת מוצרים מהחי ושומן רווי. דירוג גבוה יותר במדד ההיענות היה קשור לאורך טלומרים ארוך יותר מותאם גיל (12).

המחקר ההומני

המפורט ביותר

על הגבלה קלורית

החל לפני כ-9

שנים. במחקר זה

ההפחתה הקלורית

שהושגה בנבדקים

היתה בממוצע

11.5% פחות

מהקלוריות לפי

ה-RDA. הדיווחים

הראשונים ממחקר

זה, במעקב לאחר

שנה, הראו האטה

(אם כי לא מובהקת

סטטיסטית)

בהתקדמות הגיל

הביולוגי המחושב

של הקבוצה בהגבלה

קלורית





שבארבעת המחקרים מירב הנדגמים היו נשים, כך שלא ברור כמה ניתן להשליך את התוצאות לגבי גברים או בכלל (12). קיימים בספרות ארבעה מחקרים שבדקו את הקשר בין קבוצת השומנים במזון לבין אורך הטלומרים. בשלושה מהם נצפה קשר הפוך בין כמות השומן הנצרכת לאורך הטלומרים. באחד מהם צריכת החמאה שנצרכה לאחר הבישול היתה קשורה בקשר הפוך לאורך הטלומרים, כשהתוצאות תוקנו לגיל בלבד. בנוסף, במחקר שכלל 2006 נשים וגברים סיניים נמצא כי היה קשר הפוך בין צריכת שומנים ושומנים לאורך הטלומרים (אך עם מובהקות גבולית). לעומת זאת ובצורה מפתיעה, במחקר אשר כלל גברים ונשים בני 57-70 נמצא קשר חיובי בין צריכת מרגרינה לאורך הטלומרים בגברים עם עודף משקל והשמנה (12).

במחקר של Gu ועמיתיו (17), צריכת מוצרי חלב בכמות הנמוכה מהחציון למין היתה קשורה באורך טלומרים גדול יותר. במחקר נוסף, צריכת חלב רגיל (לא דל שומן) היתה קשורה בקשר הפוך לאורך הטלומרים בנשים בריאות, לעומת נשים שבחרו במוצרי חלב דלי שומן. גם צריכת גבינות שמנות היתה קשורה באורך טלומרים קצר יותר. לעומת זאת, במחקר של Lee ועמיתיו (18) הראו קשר ישיר בין צריכת מוצרי חלב לבין אורך הטלומרים.

רכיבי תזונה נוספים

בשנים האחרונות התגלו רכיבי תזונה, אשר מחקים לפחות חלק מההשפעות של ההגבלה קלורית על אריכות ימים באורגניזמים שונים. בין הנחקרים ביותר מביניהם נמצא את קבוצת הפוליפנולים, ובמיוחד הרזברטרול. נראה כי חומר זה מחקה את ההשפעות של ההגבלה הקלורית באורגניזמים מסויימים (5).

מבין ההשפעות על אריכות החיים של הרזברטרול, ראויים לציון הפחתת כמות האינסולין והפחתת הפרשתו, וכן שיפור ברגישות לאינסולין. בנבדקים עם השמנה, הרזברטרול יצר אפקט זהה להגבלה קלורית: 30 ימים של מתן רזברטרול הגבירו SIRT1 והפעילו AMPK (ראו מטה) - ועל ידי כך שיפרו את הנשימה המיטוכונדריואלית בתאי שריר כפי שקורה בהגבלה קלורית (19).

הביוכימיה של אריכות ימים

כל ההתערבויות שנסקרו עד כה פועלות במספר מסלולים ביוכימיים, אשר ביחד יוצרים השפעה על אורך החיים. גם הקלווריות וגם אבות המזון (וכן פוליפנולים) משפיעים על מסלולים אלה יחד, אשר התפתחו להגיב למצבי רעב על ידי העברת התאים או האורגניזם ממסלולים שמופעלים בהאכלה למסלול ה"פזיולוגיה של צום", מה שמעודד שימור חיים והארכתם. כל המנגנונים האלה מגיבים לזמינות הנוטריאנטים, וגם משפיעים אחד על השני (1).

Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)

זהו המווסת המרכזי של גדילה וחילוף חומרים, כתגובה לסמנים מהמזון וכתגובה לגורמי גדילה. mTOR משלב מידע ממסלולים שונים - הכוללים אינסולין, IGF-1, חלבון בתזונה (במיוחד BCAA), רמת האנרגיה בתאים, שינויים גנטיים, ואף התערבויות פרמקולוגיות. הפחתת סיגנלים של mTOR חיונית להארכת משך החיים ואף לשיפור הבריאות (1). לדוגמה, ההתערבות הפרמקולוגית Rapamycin, המדכאת סיגנלים במסלול זה, יוצרת הארכה של 10% בתוחלת החיים בעכברים (20). אחת ההשערות בנוגע למנגנון ההשפעה של mTOR על אריכות החיים היא שהפחתת פעילותו יוצרת הפעלה של אוטופגיה. היכולת לאוטופגיה יורדת עם הגיל, מה שיוצר הצטברות של נזקים תאיים. הפעלת האוטופגיה כנראה מפחיתה את כמות הנזקים ושומרת על התא בריא יותר (20). בין היתר, mTOR מדוכא כתוצאה מהפחתת יחס החלבון לפחמימה (P:C), ומופעל בעיקר על ידי יחס גבוה בין BCAA לגלוקוז (1).

Boccardi ועמיתיו בדקו היענות לתזונה ים תיכונית ביחס לאורך הטלומרים בנבדקים זקנים. הנבדקים עם ההיענות הגבוהה ביותר לתזונה ים תיכונית היו בעלי הטלומרים הארוכים יותר ביחס לשאר הקבוצות (13).

מחקר נוסף בדק את הקשר בין דפוסי אכילה בעבר הרחוק של נבדקים בגיל העמידה ונבדקים זקנים לבין אורך הטלומרים שלהם במהלך מעקב של 10 שנים. המחקר התבסס על Food frequency questionnaire (FFQ) של הנבדקים. במחקר נמצא כי צריכה גבוהה יותר של דגנים מלאים, מאכלי ים, קטניות, ירקות ואצות היתה קשורה בקשר חיובי לאורך הטלומרים (14).

תזונה צמחונית וטבעונית

בהמשך להשפעת הגבלת המתיון על אריכות החיים, על מנת להגביל מתיון יש להפחית את המזון העשיר ביותר במתיון. בשר בקר הוא בעל תכולת המתיון הגבוהה ביותר - 0.68 גר'/100 גר'. עוף, כבש, מוצרי חלב וביצים מכילים יותר מ-0.4 גר' מתיון ל-100 גר' מוצר. לעומתם, אגוזים, גרעינים, קטניות, דגנים, ירקות ופירות מכילים פחות מ-0.32 גר' מתיון בממוצע ל-100 גר'. לאור זאת, הפחתה במזון מהחי יוצרת הפחתה במתיון, על יתרונותיה שצוינו מעלה (8). ואכן בבדיקת תוחלת החיים ב-6 מחקרים פרוספקטיביים ממחקר האדוונטיסטים (קבוצה של צמחונים וטבעונים), נמצא כי צריכה נמוכה מאוד של בשר היתה קשורה בירידה בתמותה ב-4 מתוך המחקרים. במחקר הנוסף מבין ה-6 ההפחתה בתמותה היתה לא מובהקת, ובמחקר האחרון לא נמצא קשר ביניהם. בשניים מהמחקרים נמצאה גם עליה משמעותית של כ-3.6 שנים בממוצע בתוחלת החיים באי צריכת בשר. החוקרים מציינים ירידה בהשפעה המיטיבה של אי צריכה בשר בעשור התשיעי של החיים (15).

קבוצות מזון ספציפיות

בנוסף לבדיקת סגנונות אכילה שלמים, נעשו מחקרים על אורך טלומרים ביחס לקבוצות המזון השונות. מחקרים בבני אדם מראים קשר בין אורך הטלומרים לאורך החיים הצפי (16). בחלק מהמחקרים נמצא קשר בין קבוצת הפירות ו/או קבוצת הירקות לטלומרים ארוכים יותר. לדוגמה Gu ועמיתיו ביצעו מחקר מוצלב במבוגרים מעל גיל 65. נמצא שאלה שצרכו כמות גבוהה יותר של ירקות היו בעלי טלומרים ארוכים יותר (17). אולם הקשר בין פירות וירקות לתוחלת החיים לא אושר על ידי מחקרים אחרים בנושא. לדוגמה, בשני מחקרים בנושא בדקו 2 קבוצות שונות: במחקר אחד קבוצה של 840 נשים וגברים ממוצאים שונים, ובמחקר השני 2006 נשים וגברים סיניים זקנים. בשני המחקרים לא נמצא קשר בין אורך הטלומרים לצריכת פירות וירקות (12).

שמונה מחקרים בדקו קשר בין קבוצת דגנים ודגני בוקר לאורך הטלומרים בבני אדם, בחמישה מהם החוקרים לא הצליחו להראות קשר כלשהו בין צריכת קבוצה זו לאורך הטלומרים. לעומת זאת במחקר אחד של 2284 משתתפות, הנבדקות ברבעון הנמוך ביותר של אורך הטלומרים היו אלה שצרכו הכי מעט דגנים מלאים וסיבים תזונתיים שמקורם בדגנים (12). גם במחקר של Gu ועמיתיו (17), צריכה של דגנים מעל לממוצע למין הנבדקים היה קשור לטלומרים ארוכים יותר.

מתוך שמונה מחקרים שחקרו את הקשר בין אכילת בשר או תחליפיו (כולל בשר אדום, בשר מעובד, דגים, עוף, קטניות, ביצים), שישה לא מצאו כל קשר בין אורך הטלומרים לבין צריכה מקבוצת הבשר (12). אבל בהפרדה של בשר אדום משאר הקבוצות, Lee ועמיתיו (18) מצאו שהפחתת צריכת בשר אדום או מעובד, וכן צריכה גבוהה יותר של קטניות היו קשורות לטלומרים ארוכים יותר בקוריאנים בגיל העמידה. יחד עם זאת, ארבעה מחקרים גדולים שכללו אנשים ממוצאים שונים לא הראו קשר זה כלל. יש לציון

כאשר לקחו SCN מאוגר צעיר, והשתילו אותו באוגר זקן (בעל התנהגות צירקאדית חלשה), הפעולה לא רק שיקמה את השעון הצירקאדי באוגר הבוגר, אלא גם האריכה את תוחלת חייו ב 4 חודשים (תוחלת חיים רגילה באוגרים היא כשנתיים - כלומר עליה של 16%). מגמה זו נמצאה גם בבני אדם: הפרעות בשעון הצירקאדי, המאפיינות עבודת משמרות, נמצאו קשורות למחלות קרדיווסקולאריות, מטאבוליות וכן לסרטן





אחת התיאוריות היא שישנה "פיזיולוגיה של צום", השונה מהתפקוד הרגיל של האורגניזם. היא מתבטאת בתהליכים ביוכימיים של תיקון תאי, אוטופגיה והתחדשות בתאים אשר מתעוררים בצורה משמעותית רק במצב צום. לאור זאת, צום לסירוגין על סוגיו השונים או צום לפרקים (periodic fasting) יכולים להיות גורם נוסף בשיפור תוחלת ואיכות החיים

נחשבת למקור המשמעותי ביותר ליצירת ROS בתאים. מיטוכונדריות שלא מתפקדות כראוי יפיקו פחות אנרגיה ויותר ROS. אחת ההשערות המקובלות היא, שההשפעה המיטיבה של ההגבלה קלורית מוסברת, לפחות חלקית, על ידי שינוי בתפקוד המיטוכונדריאלי, וביכולת ההגנה מפני חימצון של התאים. הודגם כי הגבלה קלורית מפחיתה את הפוטנציאל המיטוכונדריאלי, ובעקבות כך גם את יצור ה-ROS, ועל ידי כך מפחיתה את הנוקס החימצוני במיטוכונדריה ובכל התא (5).

לסיכום

בנושא הקשר שבין אריכות הימים ותזונה אנו עדיין רחוקים ממסקנות חד משמעיות. מצד אחד נראה שתזונה אכילה, הגבלת חלבון והגבלת קלוריות הם נושאים שנבדקו טוב יותר מאחרים בנוגע לאריכות חיים. קיימים מגוון מחקרים על בעלי חיים, המדגימים יתרונות של הגבלת קלוריות, צום לסירוגין והגבלת חלבון ומתינון, עם מחקרים בבני אדם שתומכים באותו קו. אולם הבעיה במחקרים על אריכות חיים בבני אדם היא העובדה שבמחקרים אנו מסתמכים על מדדים עקיפים (רגישות לאינסולין למשל) במקום למדוד את הדבר עצמו - עד כמה הדבר מאריך חיים. חלק מהמחקרים הם תצפיתיים בלבד, ואף רטרוספקטיביים, ומועדים להטיות דיווח. בנוסף, פקטורי אורח חיים אחרים - כגון פעילות גופנית, עישון, מידת הלחץ ועוד - יכולים להשפיע על התוצאות גם במחקרים אלה. ולכן, בנוגע לשאלה כיצד נוכל לשפר את אורח חיינו ולהגיע לאריכות ימים - עדיין רב הנסתר מהגלוי.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)

AMPK מווסתת את הכניסה לתאים (uptake) של גלוקוז, את הבטא-אוקסידציה של חומצות השומן, ואת GLUT-4. ההערכה היא שהפעלה של AMPK היא אחד המכניזמים שדרכם הגבלה קלורית משפיעה על הארכת תוחלת החיים והבריאות (1).

Sirtuin pathway: SIRT1

הסירטואינים מווסתים את תהליך ההזדקנות, ומתווכים את הארכת החיים של אורגניזמים שונים בתגובה להגבלה קלורית. בין אורגניזמים אלה ניתן למצוא שמרים, נמטודות וזבובי דרוזופילה. החלבון SIRT1 חיוני להארכת חיים גם בעכברים (1) והוא אחד ממוקדי הפעולה של הרזרטרול.

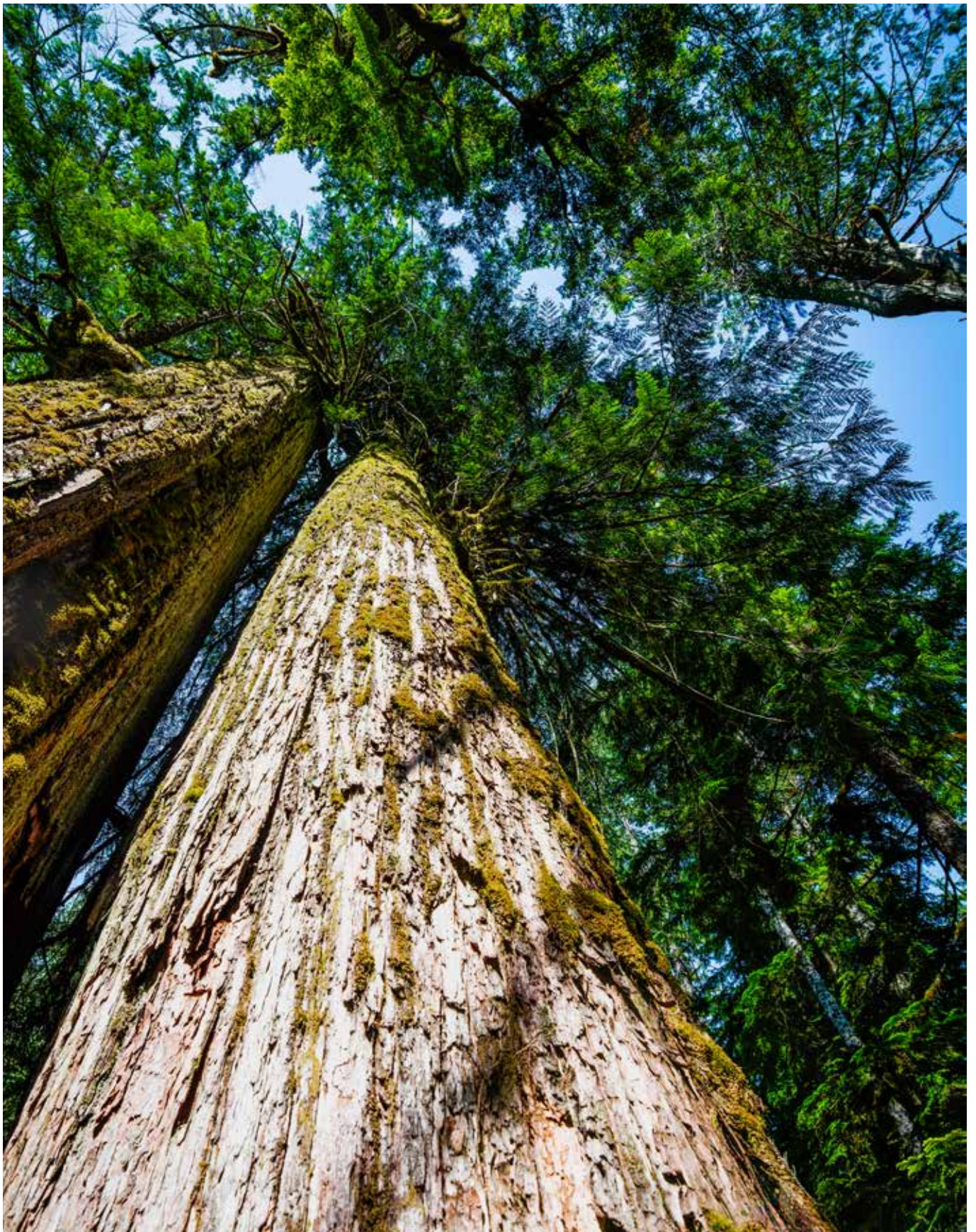
Insulin/IGF-1

הפחתת רמות של אינסולין ושל IGF-1, המתרחשת בהגבלה קלורית, וכן בהפחתת יחס חלבון לפחמימות, קשורה עם שיפור בריאות ואריכות ימים בשלל אורגניזמים, כולל בבני אדם (1). עכברים עם הפרעה לרצפטור אינסולין ברקמת השומן (עכברי FIRKO) האריכו חיים ב-134 ימים (18%) בממוצע יותר מעכברי הביקורת, שהיו רגישים לאינסולין ברקמת השומן (21). באנשים, רמות IGF-1 נמוכות יכולות ממש לנבא הישרדות באנשים מאריכי חיים (22).

Reactive oxygen species (ROS)

הזדקנות קשורה לתפקוד לקוי של המיטוכונדריה, עליה משמעותית בייצור של ROS, וירידה משמעותית בהגנה נוגדת חימצון של התאים. הדבר יוצר נזק ב-DNA המיטוכונדריאלי, וכן נזק חימצוני. למעשה ישנו קשר חזק בין ירידה באריכות ימים לבין יצור ROS במיטוכונדריה. שרשרת העברת האלקטרונים המיטוכונדריאלית





אוכלוסיות מאריכות חיים בעולם

ד"ר יורם מערבי

המערך לשיקום וגריאטריה, המרכזים הרפואיים הדסה, האוניברסיטה העברית

המידע המצטבר על אריכות חיים של המין האנושי הוא חדש, כפי שהתופעה היא חדשה. אנשים שהגיעו לגיל 100 ומעלה, הן כבודדים, והן כחלק מקהילות של מאריכי חיים כמותם, מדגימים כי אריכות חיים אפשרית. לא רק זאת, ניתן, כפי שצוין לעיל להגיע לגיל מופלג בבריאות טובה.

לפי המידע הקיים, צעירים החיים כיום צפויים לחיות חיים ארוכים מאוד. אם ההתקדמות בתוחלת החיים תמשך בקצב בו היא מתקדמת במאתיים השנים האחרונות, אזי במדינות עם תוחלת חיים גבוהה מרבית הילדים שנולדו החל משנת 2000 יגיעו לגיל 100! במאה ה-22.

אין ספק כי אנו מצויים בעיצומה של מהפכה בתוחלת החיים ואיכותם, והידע המצטבר במהירות עשוי לשנות את חיינו וחיי הדורות הבאים ללא הכר!

ב-4 לאוגוסט 1997 נפטרה ז'אן קלמנט בבית אבות בצרפת. היא הייתה בת 122 שנים ו-164 ימים במוותה, וקבעה את השיא לאריכות ימים של המין האנושי. משחרר ההיסטוריה של המין האנושי קיימת בנו כמיהה לאריכות חיים. בתרבויות רבות נהוג לברך אנשים שזכו להגיע לגיל 100. ביהדות נהוגה הברכה "עד מאה ועשרים". בדת ההינדו נהוג לברך "מי ייתן ותחיה לגיל מאה". בשבדיה קיים שיר יום הולדת מסורתי עם ברכה שכזו, וכך גם באיטליה (Cento di questi giorni). מדהים כי כמיהה זו הייתה משאת נפש דמיונית, כמעט בלתי ניתנת להשגה במהלך מרבית ההיסטוריה האנושית. אולם בשנים האחרונות אנו עדים לעלייה דרמטית בתוחלת החיים האנושית, שהשלכותיה החברתיות והכלכליות עדיין רחוקות מלהתברר לכל עומק.

המידע המצטבר על אריכות חיים של המין האנושי הוא חדש, כפי שהתופעה היא חדשה. העדויות לכך שניתן לדחות את המוות בגיל זקנה הצטברו מ-1994 (1-4). העלייה בתוחלת החיים לא התרחשה כתוצאה מפריצת דרך בהאטת תהליך ההזדקנות, אלא כתוצאה מהתקדמות הדרגתית ומתמשכת בשיפור הבריאות. גם המגבלה התפקודית, והירידה באיכות החיים המאפיינים את השנים האחרונות לחייו, נמצאים בנסיגה, ונדחים קרוב יותר לסוף החיים, אם כי הנתונים על כך סותרים בשל הקושי להגדיר ולמדוד התדרדרות (5-9).

לפי המידע הקיים, צעירים החיים כיום צפויים לחיות חיים ארוכים מאוד. אם ההתקדמות בתוחלת החיים תמשך בקצב בו היא מתקדמת במאתיים השנים האחרונות, אזי במדינות עם תוחלת חיים גבוהה מרבית הילדים שנולדו החל משנת 2000 יגיעו לגיל 100! במאה ה-22 (5).

מחקר נרחב אחר הגורמים לעלייה זו בתוחלת החיים מראה, כי לגורמים גנטיים יש חלק קטן בכך (10-12), וכי הגורמים העיקריים הם התקדמות ברפואה ובבריאות הציבור, עלייה ברמת החיים, שיפור בחינוך, תזונה בריאה ואורח חיים בריא (3). יחד עם זאת התקדמות נוספת בעתיד בבריאות בגיל הזקנה צפויה להתרחש כתוצאה מהבנת התהליכים המולקולריים (כולל גנטיים ומטבוליים) בבסיס תהליך ההזדקנות (12-18).

הערכות דמוגרפיות לגבי העתיד מתבססות על מגמות עבר, ומנסות להביא בחשבון שינויים כגון מגיפות, מלחמות ומשברים כלכליים, אולם גם העבר התאפיין באסונות שכלאו כמו גם בפריצות דרך. ב-170 השנים האחרונות, במדינות עם תוחלת החיים המרבית, אירועים אלו לא האטו ולא האיצו את מגמת העלייה בתוחלת החיים שנמשכה בקצב של שנתיים וחצי לכל עשור, או שש שעות ליום (3). בתחילת שנות ה-60 של המאה ה-19 (1860) בשבדיה רק שלושה אנשים כל שנה חגגו יום הולדת 100, ואילו ב-2007 חגגו יום הולדת 100 מעל 750 איש, עלייה של פי 250. ההערכה היא כי ב-2107 בין 50,000 ל-60,000 איש בשבדיה יגיעו לגיל 100, עלייה נוספת של פי 75 שתשפיע על התינוקות הנולדים כיום (5).

הטענה כיום היא שהאטה בקצב התמותה העולה עם הגיל אחראית לעלייה בתוחלת החיים, אולם התהליך עשוי להיות דרמטי בהרבה אם תחול גם האטה בקצב ההזדקנות. לדוגמה, בנשים בנות 50 החיות כיום בשבדיה, הורדת הסיכון השנתי לתמותה לאחר גיל זה בחצי, תעלה את תוחלת החיים מ-84 ל-90. לעומת זאת הורדת קצב ההזדקנות בחצי תעלה את תוחלת החיים ל-118! זו הסיבה שמומחים בזקנה דוחפים לשינוי הגישה הקיימת המתמקדת בתחלואה בגיל זה לעבר התמקדות בתהליך ההזדקנות עצמו (16).

החוקרים מצאו

רמות נמוכות של

שומנים מחומצנים

(Lipid peroxides)

בבני המאה לעומת

צעירים, והסיקו כי

קיימת הגנה מוגברת

בפני נזק חימצוני

בבני המאה, בהתאם

לתיאורית הרדיקלים

החופשיים של חמצן

כגורמים להזדקנות





אזורים כחולים Blue Zones

זהו מושג שהתפרסם ב-2005 בכתבת שער של המגזין נאשיונל ג'יאוגרפיק "סודות החיים הארוכים" (The Secrets of a Long Life) ע"י דן ביוטנר (26). המונח מתאר את מאפייני אורח החיים והסביבה של האוכלוסיות מאריכות החיים ביותר בעולם. הדמוגרפים ג'יאני פס ומישל פולין זיהו לראשונה את מחוז נורו בסרדיניה כאזור עם הריכוז הגבוה ביותר בעולם של זכרים בני מאה (27). תוך התמקדות בכפרים עם מארכי החיים הרבים ביותר הם ציירו במפה עיגולים כחולים לתיחום האזורים, וכינו אותם "אזורים כחולים". ביוטנר, ביחד עם פס ופולין הרחיבו את המושג לאזורים נוספים בעולם, בהם הריכוזים הגבוהים ביותר של בני מאה ומעלה שגילים מתוקף. החוקרים זיהו עד כה 5 "אזורים כחולים" שתוארו בספרו של ביוטנר The Blue Zones: Lessons for Living Longer from the People

Who've Lived the Longest (28):

סרדיניה, איטליה. דמוגרפים זיהו בכפרים הרריים שיעור חריג של גברים המגיעים לגיל 100, במיוחד בכפר בשם סאולו, המחזיק בשיא של 20 בני מאה בין השנים 1996 ל-2016. לדברי ביוטנר זו הוכחה כי מדובר במקום בו האנשים הם מארכי החיים ביותר בעולם (29).

האי אוקינאווה, יפן. אי זה מוכר כיוצא דופן באריכות חיי תושביו, והמחקר על בני המאה בו, הקרוי על שמו פעיל כבר שנים רבות. **לומה לינדה, קליפורניה, ארה"ב.** חוקרים זיהו את קהילת Seventh Day Adventists שחבריה מארכי החיים ביותר בצפון אמריקה. **חצי האי ניקוייה, ניקרגואה.** אזור זה זוהה כריכוז של גברים ונשים מארכי חיים בהרבה משאר אוכלוסיית ניקרגואה שהיא מאריכת חיים בעצמה (30).

איקריה, יוון. מחקרים שונים בשנות ה-2000 ואילך הדגישו אריכות חיים יוצאת דופן. שיעור בני ה-90 באי הוא הגבוה בעולם, כשליש מהאוכלוסייה מגיע לגיל זה. בנוסף לתושבי האי שיעור סרטן הנמוך ב-20%, שיעור מחלות לב הנמוך ב-50% משאר העולם, ודמנציה כמעט לא קיימת (31).

המאפיינים הבולטים שנמצאו כמשתפים לתושבי "האזורים הכחולים" (32):

1. פעילות גופנית מתונה וסדירה
2. קיום מטרה בחיים
3. הפחתת סטרס
4. צריכת קלוריות מתונה
5. תזונה צמחונית
6. צריכת אלכוהול מתונה, בעיקר יין
7. עיסוק ברוחניות או דת
8. חיי משפחה פעילים
9. חיי חברה פעילים

תובנות ממחקרים על בני מאה ומארכי חיים אחרים

אנשים שהגיעו לגיל 100 ומעלה, הן כבודדים, והן כחלק מקהילות של מארכי חיים כמותם, מדגימים כי אריכות חיים אפשרית. לא רק זאת, ניתן, כפי שצוין לעיל להגיע לגיל מופלג בבריאות טובה, ואכן אותם מארכי חיים סובלים באופן משמעותי פחות מהתחלואה האופיינית לזקנה, ושיעור המחלות הללו, וכן שיעור המגבלות התפקודיות והליקויים הקוגניטיביים נמוכים אצלם באופן משמעותי מאשר בקרב זקנים צעירים בהרבה.

המחקרים המובילים על בני מאה מקיפים את העולם וכוללים את Okinawa Centenarians Study, Georgia Centenarians Study, המחקר על יהודים אשכנזים בני מאה, מחקרי בני המאה בסין,

בני המאה Centenarians

המחקר להבנת תהליך ההזדקנות הינו נרחב ומשתרע על מנגנונים שונים וגישות מגוונות. אחת מהגישות היא חקר האנשים שהגיעו לגיל מופלג ובעיקר ל"זקנה מוצלחת". בשנים האחרונות התפרסמו מחקרים רבים שהתרכזו באוכלוסיית בני המאה, ה-Centenarians.

Centenarian הוא אדם שהגיע לגיל 100 או יותר. ב-2012 העריך האו"ם כי בעולם חיים 316,600 בני מאה (19). עם העלייה בתוחלת החיים צפוי מספר זה לעלות במהירות בעתיד.

Supercentenarian הוא אדם שהגיע לגיל 110 או יותר. רק אחד ל-100 בני מאה מגיע לגיל זה. נדירים יותר הם האנשים המגיעים לגיל 115. רק 43 אנשים הגיעו לגיל זה באופן וודאי עד היום, מתוכם חיים כיום חמישה בלבד (20).

המספר הגדול ביותר של בני מאה חיים כיום בארצות הברית - 53,364 בהתאם למפקד האוכלוסין של 2010. מספר זה תואם שיעור בכלל האוכלוסייה של 17.3 בני מאה ל-100,000 נפש. אמנם מספר בני המאה החיים בארה"ב הוא הגדול ביותר, אולם שיעורם באוכלוסייה אינו גבוה יחסית למדינות אחרות.

המדינה בעלת השיעור הגבוה ביותר של בני מאה לכלל האוכלוסייה היא יפן, שם השיעור הגבוה בעולם - 48 בני מאה ל-100,000 נפש. יפן החלה לרשום את בני המאה שלה ב-1963, אז חיו במדינה זו 153. ב-1998 מספרם עבר את ה-10,000, ב-2003 עבר את ה-20,000 וב-2009 את ה-40,000. לפי דו"ח דמוגרפי של האו"ם מ-1998 מספר בני המאה ביפן צפוי להגיע ל-272,000 בשנת 2050 (21).

המדינות הנוספות בהן שיעור גבוה במיוחד של בני מאה ומעלה הן: פורטוגל 38.9 ל-100,000 נפש. ספרד 37.5 ל-100,000 נפש. צרפת 32.1 ל-100,000 נפש. איטליה 31.4 ל-100,000 נפש.

מספר בני המאה בעולם כולו אינו ברור. הערכות של אגף האוכלוסיות של האו"ם (<https://www.un.org/en/development/desa/population/>) היו 23,000 ב-1950, 209,000 ב-2000, 324,000 ב-2005 ו-455,000 ב-2009. חשוב לציין כי אומדנים קודמים אלו לא הביאו בחשבון את התיקונים בהערכות של מדינות שונות, כמו ארה"ב, עם אומדנים של ירידה במספר בני המאה. ואכן ב-2012 העריך האו"ם את מספר בני המאה בעולם ב-316,000 (19).

החברה והתקשורת עוסקות בבני המאה באינטנסיביות רבה והם משמשים מושא לכתבות רבות. להלן כמה דוגמאות:

- ב-2015, אתלט יפני בשם הידקי'מי מיאזאקי שבר את שיא העולם כאיש הזקן ביותר שניצח בריצת 100 מטר כשהוא בן 105. הוא נכנס לספר השיאים של גינס בעקבות הישג זה (22).
- ב-2015 יפנית בת 100 בשם מיאקו נגאוקה הפכה לבת המאה הראשונה ששחתה 1500 מטר בבריכת 25 מטר. היא השלימה 30 סיבובים בבריכה בשעה, 15 דקות ו-54 שניות בתחרות מאסטרס במאטצויאמה, יפן (23).
- במאי 2015, מרג'ורי גילברט מדרום ווילס הפכה לבת המאה הראשונה שהופיעה על שער מגזין האופנה "Vogue". היא הופיעה בפרסומת למרכז קניות (24).
- ב-30 לאפריל 2016 אידה קילינג הפכה לאשה הראשונה בהיסטוריה שסיימה ריצת 100 מטר בגיל 100. היא עשתה זאת בזמן של דקה, 17 שניות ו-33 מאיות (1:17.33), וצפה בה קהל של כ-45,000 איש במסגרת תחרויות Penn Relays הוותיקות באוניברסיטת פנסילבניה (25).

המספר הגדול ביותר

של בני מאה חיים

כיום בארצות הברית

- 53,364 בהתאם

למפקד האוכלוסין

של 2010. מספר

זה תואם שיעור

בכלל האוכלוסייה

של 17.3 בני מאה ל

100,000 נפש. אמנם

מספר בני המאה

החיים בארה"ב הוא

הגדול ביותר, אולם

שיעורם באוכלוסייה

אינו גבוה יחסית

למדינות אחרות



עליונה. החוקרים מצאו רמות נמוכות של שומנים מחומצנים (Lipid peroxides) בבני המאה לעומת צעירים, והסיקו כי קיימת הגנה מוגברת בפני נזק חימצוני בבני המאה, בהתאם לתיאורית הרדיקלים החופשיים של חמצן כגורמים להזדקנות (40).

Longevity genes

כפי שצוין לעיל, ההתקדמות המשמעותית בתוחלת החיים מיוחסת לגורמים סביבתיים ולא גנטיים, אולם ההנחה היא שהבנת תהליכי הזקנה תאפשר השפעה משמעותית בהרבה על תוחלת החיים, ובעיקר על איכותם. מסיבה זו החיפוש הנרחב ביותר אחר מנגנונים לאריכות חיים בבני המאה התמקד בגנים, הקרויים גנים של אריכות חיים Longevity genes.

בין המחקרים הראשונים שפורסמו בנושא היה מחקר על פולימורפיזם של הגן ל HLA בקרב בני המאה באוקינאווה (41). באמצע שנות ה-90 החלו להתפרסם מחקרים על קשר לאריכות ימים לאללים של הגן ל-APOE (42). ממצאי מחקר זה אושרו במחקרים רבים בהמשך כמו גם הממצאים לגבי ה-HLA. בשנים האחרונות חלה התקדמות עצומה בשיטות מחקר גנטי שהפך מתוחכם, מהיר וזול. בעקבות זאת התקצר מאוד תהליך הגילוי והתיקוף של גנים הקשורים באריכות חיים. כך המחקר המקורי על חשיבות הגן FOXO3A לאריכות ואיכות חיים ביפנים-אמריקנים בהוואי פורסם ב-2008 (43), ובתוך שנה נמצאו תוצאות דומות בבני מאה בגרמניה, צרפת ואיטליה.

גן זה משתתף בתהליכי בקרה מרכזיים הקשורים מחד לגידולים סרטניים (המחשבה כי הגן המתאים במאריכי חיים מדכא תהליכים אלו), ומאידך לאפופטוזיס ומוות של התא (גם כאן המחשבה שהגן הקשור לאריכות חיים מדכא את הסיגנל).

סקירה מקיפה על המצאות גנים הקשורים לאריכות חיים בקרב אוכלוסיות בני מאה מצאה תמיכה לקשר בין פולימורפיזם בגנים הקשורים לתהליכים חיסוניים, הורמונליים ותאיים לאריכות חיים בבני מאה. הגנים שנמצאו כוללים את אלו המשפיעים על המערכת החיסונית והתהליך הדלקתי (IL6, IL1), גנים המעורבים במסלול הסיגנלים של אינסולין ו-IGF1 וגנים הנוגדים נזק חימצוני (PONI) (44).

לסיכום

- העדויות על עלייה בתוחלת החיים חדשות יחסית, אך משמעותיות
- עלייה זו מלווה בעלייה באיכות החיים בגיל הזקנה
- העלייה נובעת בעיקר משיפור באורח החיים ובבריאות, אך שיפור משמעותי נוסף צפוי ממחקרים להבנת הבסיס הגנטי והמולקולרי של הזקנה
- המחקר מתמקד באוכלוסיות מאריכות חיים ובבני מאה ומעלה בעולם, כמייצגים בולטים של ההזדקנות המוצלחת
- מאפיינים בולטים של אוכלוסיות אלו כוללים פעילות גופנית וחברתית ותזונה ראויה
- בני מאה בריאים באופן בולט מזקנים צעירים, כנראה כתוצאה מ-selective survival והגברים בריאים משמעותית מנשים
- בקרב בני מאה תחלואה קרדיוסקולרית נמוכה משמעותית, שיעור סרטן נמוך, ותפקוד קוגניטיבי טוב במידה משמעותית בהשוואה לזקנים צעירים מהם
- נמצאו מספר גנים הקשורים לאריכות חיים כולל, HLA, APOE, FOXO3A ושינויים בגנים הקשורים לבקרת המערכת החיסונית, בקרה מטבולית ואינסולין, תהליכים דלקתיים ונזק חימצוני
- אין ספק כי אנו מצויים בעיצומה של מהפכה בתוחלת החיים ואיכותם, והידע המצטבר במהירות עשוי לשנות את חיינו וחי הדורות הבאים ללא הכר!

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

בדנמרק ובצרפת, וה-NIA Longevity Consortium. מחקרים אלו פועלים לאורך שנים, והם שסיפקו את התובנות העיקריות שלהלן. יש לציין כי קיימת ביקורת בקהילה המדעית לגבי הדיוק בגיל המשתתפים בחלק מהמחקרים. לצורך כך התאגדו חוקרים מ-5 מדינות מאריכות חיים: דנמרק, צרפת, יפן, שווייץ ושבדיה להקמת פרויקט 5-COOP (5-Country Oldest Old Project) כדי לבחון את שיעורי התמותה ואת ה-mortality selection במדינות מאריכות חיים שונות. מחקרים שונים ובהם Georgia-New England Centenarian Study ובמחקרים מדגימים, כי בני המאה לרוב בריאים יותר מזקנים, הצעירים מהם בהרבה. ההבדלים משמעותיים בשיעור התחלואה הכרונית האופיינית לזקנה, בתפקוד ובעיקר בדמנציה. במחקר אחד נמצא כי 43% מבני המאה שרדו את התחלואה הכרונית, כולל דמנציה ו-32% חמוקו ממנה לחלוטין! ההסבר לתופעה זו, המנוגדת לכל ההערכות המקובלות של התדרדרות הדרגתית עם הגיל, מתבסס על התיאוריה של Selective Survival לפיה אנשים הנוטים לפתח מחלות כרוניות אופייניות לזקנה, כולל דמנציה וירידה תפקודית מתים כתוצאה מכך בשנות ה-80 וה-90 לחייהם, ומותירים את בני המאה שאינם נוטים לפתח תחלואה זו (33).

גברים המגיעים לגיל מאה מדגימים עצמאות תפקודית ותפקוד קוגניטיבי טוב משמעותית מנשים באותו הגיל. תופעה זו הקרויה Gender Crossover מסבירה מדוע גברים נהנים מעצמאות תפקודית וקוגניטיבית פ-2 מנשים בגיל 100. מחקרים גם הראו כי בני משפחה של בני מאה נהנים מחיים ארוכים יותר ומבריאות יתרה לעומת שאר האוכלוסייה (34, 35).

תמיכה נוספת לתמונת בריאותם יוצאת הדופן של בני המאה באה ממחקרים על גורמי סיכון ותחלואה קרדיוסקולריים. שיעור יתר לחץ דם, סוכרת ומחלת לב כלילית שכיחים בבני מאה משמעותית פחות מאשר בבני 70 ו-80. מסתבר כי היתרון הנ"ל אינו נובע מטיפול תרופתי או רפואי קודם, מכיוון שבני המאה שנחקרו נזקקו פחות מאחרים לתרופות אלו. האפשרות כי קיים גורם גנטי המשפיע על כך נתמכת ע"י עדויות, כי שיעור גורמי הסיכון והמחלות הקרדיוסקולריות נמוך משמעותית בקרב צאצאיהם של בני המאה, בהשוואה לבני זוגם ולבני גילם שהוריהם אינם בני מאה (36).

מחקרים שונים מראים כי קיימת שכיחות נמוכה משמעותית של סרטן בקרב בני מאה. בסקירה שפורסמה ב-2012 דווח כי שיעור הסרטן יורד פי 3 לאחר גיל 90 ומגיע ל-0%-4% לאחר גיל מאה. בנוסף, סרטן בגיל זה מתאפיין בהתקדמות איטית ובמאירות נמוכה (37).

כפי שצוין לעיל, קיימות עדויות רבות לתפקוד קוגניטיבי טוב בבני מאה לעומת זקנים צעירים מהם. שיעור הדמנציה נמוך משמעותית בבני מאה מאשר בבני 80 ו-90. קורלציות בין בדיקות נוירופסיכולוגיות לממצאים נוירופתולוגיים בבני מאה מראים, כי יש בני מאה ללא שינויים ניורניים במוח כלל, ויש כאלו עם שינויים ניורניים אופייניים לדמנציה, אפילו בכמות ניכרת, אולם ללא הביטויים הקליניים של שינויים אלו, דבר המרמז על רזרבות מוחיות וקוגניטיביות (38). לאחרונה התפרסם מחקר התומך בכך. קבוצת חוקרים מביה"ס לרפואה של אוניברסיטת הרווארד בדקו תפקוד קוגניטיבי ומראה מוחי בהדמיות מתקדמות בקרב בני 60-80 לעומת בני 18-35. חלק מ"הזקנים" תפקדו במבחנים קוגניטיביים טוב מהצעירים. בבדיקות הדמיה נראו המוחות שלהם "צעירים" יותר מבני 18-35 כפי שהתבטא בקליפת מוח עבה יותר. ההבדלים בלטו בעיקר במערכות הזיכרון והקשב (39).

מנגנונים המשפיעים על אריכות חיים

Suzuki וחבריו בדקו במסגרת מחקר בני המאה באוקינאווה חמצון שומנים בדם ותפקיד טוקופרולים בנזק חימצוני ואריכות חיים. נזק חימצוני, דלקת וזקנה הם תהליכים ביולוגיים עם קשרים הדוקים, ולכן מציאת מרכיבי מזון או מוצרים מן הטבע אחרים, העשויים להגן בפני מחלות הזקנה או להאט את התהליך, היא בעלת חשיבות



ההבדלים
משמעותיים בשיעור
התחלואה הכרונית
האופיינית לזקנה,
בתפקוד ובעיקר
בדמנציה. במחקר
אחד נמצא כי 43%
מבני המאה שרדו
את התחלואה
הכרונית, כולל
דמנציה ו-32% חמוקו
ממנה לחלוטין!
ההסבר לתופעה
זו, המנוגדת לכל
ההערכות המקובלות
של התדרדרות
הדרגתית עם
הגיל, מתבסס
על התיאוריה של
Selective Survival
לפיה אנשים הנוטים
לפתח מחלות
כרוניות אופייניות
לזקנה, כולל דמנציה
וירידה תפקודית
מתים כתוצאה מכך
בשנות ה-80 וה-90
לחיהם, ומותירים
את בני המאה
שאינם נוטים לפתח
תחלואה זו

האם נזכה לנעורי נצח? סקירת מצב הטיפולים להארכת חיים

ד"ר רועי צזנה

חוקר במרכז בלוטניק, אוניברסיטת תל אביב

לפי הידע הקיים ברשותנו כיום, גם שיפור ניכר בבריאות האנושית וסיכול כל מחלות הזקנה - מטלות שכל אחת מהן תדרוש עוד מאמצי מחקר ופיתוח עצומים בפני עצמה - לא יעצרו את תהליך ההזדקנות עצמו. לפיכך, הן אינן צפויות להשפיע על משך החיים המירבי, אלא רק על תוחלת החיים האנושית. טכנולוגיות מתקדמות יותר מתמקדות בעיכוב תהליך ההזדקנות עצמו ונמצאות היום בשלבי פיתוח שונים ברחבי העולם. חלקן עתידניות ודמיוניות, אך אחרות נראות ריאליות יותר, ואין יודע האם ומתי יפצחו את תקרת משך החיים האנושיים.

הצפי לאדם באוכלוסייה מסוימת - לבין משך חיים (Life Span), שהוא מספר השנים המירבי שאדם יכול לחיות. תוחלת החיים במשך רוב שנות קיומה של האנושות הייתה אכן נמוכה. קשה אמנם למצוא נתונים מדויקים מהתקופה הפרה-היסטורית, אך מחקרי תמותה הנערכים על שבטי הצידים-לקטים המעטים שעוד נותרו בעולם, חושפים תמונה קשה, לפיה אבותינו הקדומים נהנו מתוחלת חיים שנעה בין 21 ל-37 שנים. מספר זה מושפע באופן טבעי מתמותת הילדים הרבה בקרב אותם שבטים: סיכויי של תינוק להגיע לגיל 45 מגיעים ל-19% במקרים הקיצוניים ביותר. כאשר תמותת הילדים והצעירים גדולה כל-כך, אין פלא שתוחלת החיים בעולם הפרה-היסטורי נמוכה גם היא (2). בזכות התפתחות טכנולוגיות החיסונים, ההיגיינה והסניטציה, הצליחו מדינות המערב להעלות את תוחלת החיים של אזרחיהן מארבעים ותשע שנים בתחילת המאה, לשבעים ושש שנים בערך בסוף המאה העשרים (3). כלומר, הארכנו את תוחלת החיים ב-27 שנים - הישג מדהים בכל קנה מידה אפשרי. ואף על פי כן, משך החיים האנושי נותר כמעט זהה בעשרות-אלפי השנים האחרונות. אדם שהיה מגיע לגיל 45 בשבטים הפרה-היסטוריים, היה עשוי ליהנות מעשרים שנים נוספות בערך בבריאות טובה. כלומר, גם בחברות הפרימיטיביות ביותר ניתן היה למצוא אנשים שהגיעו לגילאים מופלגים, גם אם אלו היו יוצאי הדופן וברי המזל. המקבילות של אותם ברי מזל כיום הם הסנטנריאנים: אינדיבידואלים המגיעים לגילאי מאה שנים ומעלה. אבל מדוע הסנטנריאנים מועטים כל-כך, אפילו כיום? מדוע איננו מגיעים כולנו לגיל מאה?

סיפור הקדום ביותר שהשתמר בהיסטוריה של האנושות הוא האפוס של גילגמש, ובו מתואר המלך הקדום החרד מן המוות, ויוצא לחפש את נעורי הנצח. הוא מוצא אמנם צמח פלאי שאמור להעניק לו את מבוקשו, אך זה נגנב ממנו על-ידי נחש תועה - וכך נשללת מגילגמש האנושי הזכות לחיי הנצח, בעוד שהזוחלים זוכים באריכות ימים מופלגת.

אנו מוצאים רעיונות דומים באגדות שונות מההיסטוריה של האנושות - מגן העדן בו איש לא הזדקן, ועד למעיין הנעורים שכל השותה ממיו נותר צעיר לנצח. החיפוש אחר המקום, הצמח, הכלי או הטכניקה להארכת החיים, מלווה את האנושות כבר זמן רב, לצד התסכול מפגיעותו של הגוף האנושי ומהקרבה המתמדת למוות. כפי שכתב המשורר המפורסם לאביו על ערש דווי - "אל תלך בשלווה אל הליל הטוב... זעם, זעם על מות האור."

לא תמיד היו הדברים כך. ההזדקנות, עד כמה שמזור להבין זאת, היא תוצר לוואי של הטכנולוגיה. בקרב בעלי חיים פראיים בטבע, כמעט ולא ניתן למצוא חיה זקנה. הם נוטים למות ממחלות, מפגעי איתני הטבע, או מאלימות המופעלת כנגדם, הרבה לפני שיספיקו למות מזקנה (1). אלא, שאנו שונים משאר החיות בזכות יכולתנו להתאגד ביחד בקבוצות, ולהשתמש בכלים לשיפור תנאי החיים וסיכויי ההישרדות של בני הקבוצה. בזכות גורמים אלו, ניתן היה למצוא גם לפני עשרות אלפי שנים בני אדם, שהגיעו למשך חיים מופלג - שבעים שנים ויותר.

אני יודע שהמשפט האחרון עשוי לבלבל, מאחר ומקובל שאבותינו הקדומים ניחנו בתוחלת חיים נמוכה להחריד. אלא שצריך להבדיל בין תוחלת חיים (Life Expectancy) - שהיא משך החיים הממוצע



למה הסנטנריאנים נדירים כל-כך?

הסנטנריאנים הינם אותם מעטים ברי מזל, החיים עד גיל מאה שנים ויותר. והם אכן מעטים - רק אחד מ-5,780 מאזרחי ארצות הברית עובר את גיל מאה (6).

ההבנה הנוכחית היא שכל סנטנריאן הוא תוצר של מספר מוטציות מיטיבות שהתחברו ביחד בגופו (8), לצד נסיבות חיים, בזכותן הצליח להימנע ממוות אלים או ממחלות. הסנטנריאנים, במילים אחרות, זכו בלוטו הגנטי.

איך תדעו אם יש לכם סיכוי גבוה יותר מהרגיל להיות סנטנריאנים? פשוט: אם הוריכם, ובעיקר אמכם, היו סנטנריאנים בעצמם, הרי שסיכויכם גבוהים יותר באופן משמעותי להגיע לגיל מאה בעצמכם (10).

ומה אם לא?

במקרה זה - שתקף עבור רובה המכריע של האנושות - תצטרכו להסתמך על הרפואה המודרנית שתאריך את חייכם באופן מלאכותי. את ניסיונותיה של הרפואה המודרנית לעשות כן, נסקור בשאר המאמר.

הפתרונות שבדרך

חוקרי הזדקנות מובילים כלאונרד הייפליק, ג'יי אולשנסקי וברוס קרנס מחלקים את הניסיונות להארכת תוחלת החיים ומשך החיים האנושיים לשלושה סוגים שונים:

1. צמצום מספר מקרי המוות הניתנים למניעה.
2. פיתוח תרופות וטיפולים שמחקים את השפעתם המיטיבה של גנים, המביאים לאריכות ימים בקרב סנטנריאנים.
3. האטת קצב צבירת הנזקים וההתפרקות של הגוף - כלומר, האטת קצב ההזדקנות.

סוג פתרון ראשון: צמצום מספר מקרי המוות הניתנים למניעה

חוקרים הבוחנים את עתיד הרפואה מתחילים לראות כי אנו מתקרבים לנקודת המהפך, בה בינה מלאכותית תוכל לספק אבחון, ייעוץ רפואי ואפילו טיפול רבובי ברמה העולה על זו של הרופאים האנושיים. הסימנים למהפכה שכזו כבר נמצאים בשטח: מחשבים רבי-עוצמה כווסטון של IBM מצליחים לספק אבחונים והמלצות לטיפול בחולים ברמה המתחרה בזו של רופאים אנושיים ואף עולה עליה (11-14). ווסטון נמצא כבר בשימוש בבתי חולים בתאילנד ובהודו, ובקרב יגיע ל-21 מרכזים רפואיים בסין (11). מנועי בינה מלאכותית דומים מנתחים כבר היום ממצאי דימום רפואיים, בעוד שאחרים משמשים לחיזוי תוצאות טיפולים (12).

המשמעות של העברת חלק גדול ממלאכת האבחון והייעוץ הרפואי למחשבים, היא שמלאכת הרופא לא תהיה מוגבלת לקליניקה ולמרפאה. עד עתה היו הרופאים משאב מוגבל ויקר, עקב הקושי הגדול בהכשרת רופא חדש. כאשר המחשב יוכל לבצע את רוב מטלות הרופא באופן זול ויעיל, כל אדם ייהנה בכל רגע נתון מרופא ממוחשב שיפקח עליו עין, שיספק חוות דעת רפואית אודות כל פיסת מזון המגיעה לפיו ויתריע בפניו ברגע בו משתנים דפוסי השינה באופן שעלול להעיד על מחלות נפשיות מבצבצות או אפילו על תקיפת נגיף שפעת.

סביר להניח שהתוצאה של כל ההתפתחויות הטכנולוגיות הללו תהיה שיפור ניכר בבריאותו של האדם הממוצע. אפילו תושבי המדינות המתפתחות יוכלו לקבל ייעוץ וטיפול רפואיים ברמה העולה על אלו שתושבי המדינות המתקדמות ביותר בעולם

מקבלים כיום. בהתאם, נראה בוודאי עלייה משמעותית בתוחלת החיים מסביב לעולם. אך כמה גדולה תהיה העלייה בתוחלת החיים, והאם היא תתבטא גם בעלייה משמעותית במשך החיים האנושי?

התשובה, כפי הנראה, שלילית, כפי שניתן להבין ממחקרם של דה סילבה אנטרו-ג'קמין ועמיתיה מ-2015. במחקר הזה נבחנו שתי אוכלוסיות יוצאות-דופן, מתוך תקווה להפיק מהן תובנות אודות משך החיים האנושי המקסימלי: אתלטים אולימפיים, וסופר-סנטנריאנים (14). כל אחת מהאוכלוסיות האלו מיוחדת בפני עצמה וחשובה למטרות המאמר הנוכחי, אך בפסקאות הקרובות נעסוק רק באוכלוסיה הראשונה, עליה נמנים כל המשתתפים באולימפיאדות מאז המשחקים האולימפיים הראשונים ב-1896. בהכללה, משתתפים אלו ניחנים בכושר גופני מעולה ובבריאות ברמה הגבוהה ביותר בצעירותם, ורבים מהם מאמצים אורח חיים בריא יותר מרוב האוכלוסייה גם לאחר הקריירה האולימפית שלהם (15). למרות נתונים אלו, מרבית האתלטים שנסקרו (19,012 במספר) הגיעו למשך חיים שנע בין שמונים לתשעים שנים בלבד, ואיש מהם לא הצליח לעבור את גיל 98.

משמעות המחקר היא שכושר גופני, או בריאות ברמה גבוהה, אינם מספיקים כדי להקפיץ את משך החיים האנושי מעבר למאה שנים. אפילו אם נצליח לספק לכל אוכלוסיית העולם רמת בריאות דומה לזו ממנה נהנים האתלטים החסונים ביותר, קשה להאמין שמשך החיים של אותם אנשים בריאים יעלה בהרבה מעבר לתשעים שנים. כדי להצליח יותר, עלינו לפנות לפיכך לסוג אחר של פתרונות: הבנת הגנטיקה הייחודית של הסנטנריאנים, וחקיוי השפעותיה בכלל המין האנושי.

סוג פתרון שני: חיקוי השפעתם המיטיבה של גנים המביאים לאריכות ימים

מה אם היינו יכולים לחקות את השפעתם המיטיבה של אותם האללים - כלומר, וריאציות של גנים - שנושאים הסנטנריאנים בתאיהם? מחקרים שנערכו על סנטנריאנים חושפים, שהגנים המיטיבים שהם נושאים מקושרים בעיקר לעמידות למחלות זקנה (16) כמחלת אלצהיימר (17), טרשת עורקים (18), לרמות כולסטרול מסוג LDL גבוהות בדם (19) וסרטן (20). בתחום זה רב עדיין הנסתר על הגלוי, מכיוון שקשה לאסוף דגימות דנ"א ממספר גדול מספיק של סנטנריאנים כדי לזהות את הגנים המשותפים להם. אף על פי כן, עקב השכלול המתמיד בטכניקות לריצוף גנטי, קרוב לוודאי שנצליח בעשורים הקרובים לזהות במדויק את הגנים האחראים למשך החיים הארוך של הסנטנריאנים.

כאשר נוזה את הווריאציות הגנטיות הברוכות הללו, נצטרך 'רק' לחקות את השפעותיהן המיטיבות באוכלוסייה הכללית. חיקוי זה עשוי להתבצע באמצעות זיהוי החלבונים או מולקולות הרנ"א אליהם מקודדים אותם גנים, הבנת דרך פעולתם וחקייה באמצעות סינתזת מולקולות המבצעות פעולה דומה.

לחילופין, ניתן יהיה להשתמש בהנדסה גנטית על מנת להחדיר את הגנים הללו לתאיהם של אנשים החל מגיל מסוים. לשם כך נזדקק לטכניקות מתקדמות להנדסה גנטית, אך כאלו מפותחות כבר היום, כדוגמת טכניקת CRISPR שהודגמה בהצלחה לראשונה בשנת 2012 (21) והביאה מאז למהפכה בתחום ההנדסה הגנטית - עד כדי כך שמעללים של הנדסה גנטית, שנראו בעבר כמדע בדיוני, ניתנים לביצוע באופן יומיומי במעבדות בזכותה. הטכניקה החדשה נבחנת כיום בעשרים ניסויים קליניים בבני-אדם, ובחלקם היא משמשת להנדסת הגוף האנושי באופן ישיר, באופן שיספק חיסון מסרטן צוואר הרחם (22).

לא מוגזם לשער לפיכך, שטכניקות מסוג זה ישמשו כבר בעשרות השנים הקרובות להנדסה גנטית בטוחה ויעילה של כל האוכלוסייה,

אם כיום נדרשים

שבועות וחודשים

ארוכים לחולים עד

שהם רואים רופא

מומחה, הרי שבעתיד

הרופא המומחה

יראה אותם כל העת,

אפילו לפני שיבקשו.

ולא זאת בלבד, אלא

שרופא ממוחשב

ברמה גבוהה אמור

למזער את הסיכוי

לטעויות אנוש.

מכיוון שבארצות

הברית מוגשות

כמעט 20,000

תביעות רשלנות

רפואית מדי שנה,

ומאחר והטעויות

הרפואיות הינן

הסיבה השלישית

בחשיבותה בגרימת

מוות, מדובר יהיה

בצמצום ניכר במספר

מקרי המוות הניתנים

למניעה





להתחלק ללא הגבלה (25). התגלית הביאה לפרץ של אופטימיות בנוגע לעתיד ההזדקנות, אך חשוב להבהיר שכנראה שהטלומרים אינם אחראים על כל האספקטים השונים של ההזדקנות האנושית, ועדיין אין בסיס לטענה לפיה הארכה מחודשת של הטלומרים בבני-אדם תעצור או אפילו תעכב את ההזדקנות (26).

חוסר הבסיס מאחורי תיאוריית ההזדקנות הטלומרית לא עצר את אליזבת' פאריש בת ה-44, מייסדת ומנכ"לית חברת הביוטק ביו-ויווה (BioViva) מלהנדס גנטית את גופה, ולהאריך מחדש את הטלומרים בתאיה בשנת 2015. לפי דיווחי החברה, הטלומרים שתאי הדם הלבנים בגופה של פאריש התארכו במידה כזו ש-"הפכו להיות צעירים יותר ביולוגית" (27). עם כל הערכתי לתעוזה של פאריש, קשה לי להאמין שהטיפול עומד לסייע לה, ובהחלט ייתכן שהתערבות מסוג זה עלולה אף להזיק בדרכים שאיננו מבינים עדיין. אף על פי כן, אם אכן יתגלה כי הטלומרים אחראים על חלק משמעותי מתהליך ההזדקנות האנושי, הרי שבהחלט ייתכן שטיפולים דומים לאלו שעברה פאריש יוכלו להאריך את משך החיים האנושי אל מעבר למאה ועשרים שנים.

עירוי דם צעיר

בשנת 2005 התפרסם במגזין המדעי הנחשב נייצ'ר מחקר חדש, בו הצליחו החוקרים לשקם 'להצעיר' את תאי השרירים והכבד של עכברים בדרך יוצאת-דופן: הם חיברו ביחד את מערכות הדם של עכברים צעירים וזקנים, והראו שלדם הצעיר הייתה השפעה מיטיבה על גופם של הזקנים (28). המחקר עורר עניין ציבורי רב בתחום, שרק התחזק בעקבות מחקר מ-2014, שהראה שדמם של עכברים צעירים מסיג אחורנית פגיעות קוגניטיביות ונירולוגיות במוחותיהם של עכברים זקנים, ומסייע להם לשפר באופן משמעותי את ביצועיהם במבחני זיכרון ולמידה (29).

עדיין לא ברור מהו המנגנון מאחורי אפקט ההצעה, או האם הוא אפילו מביא לתוצאות דומות בבני אדם, ולא בעכברים בלבד. מחקר עדכני יותר משנת 2016 מעלה חשש כי לא הדם הצעיר הוא שעוזר בשיפור המצב, אלא דווקא דילול דמם של העכברים הקשישים (30). ברור שהתחום עדיין צעיר ורב הנסתר בו על הגלוי, אך עובדות אלו לא מפריעות לחברות כגון אמברויה האמריקנית להתחיל לשווק עירוי דם צעיר לקשישים בעלות של 8,000 דולרים למשתתף (31). לפי אחד ממנהלי החברות הללו, הוא זכה כבר לפניות רבות מצד "אנשים בריאים ועשירים מאד" שרצו לדעת האם הטיפולים יוכלו לעזור להם לחדש את נעוריהם (32).

רוב המבקרים את הפרקטיקה מוטרדים מהסוגיות האתיות שהיא מעוררת. האסוציאציות הברורות שעולות הן אלו של עשירי העולם המוצצים כערפדים את דמם של הצעירים, אך ברור שמדובר בהגזמה שאין מאחוריה בסיס של ממש. עושר קנה בריאות מאז ומעולם, כמו גם את שירותיהם של אחרים. ומעבר לכך, אם עירוי הדם הצעיר יוכיחו את יעילותם בהצעת הגוף האנושי (ומדובר ב-"אם" גדול), הרי שבמוקדם או במאוחר יצליחו אנשי המדע לזהות את הגורמים המיטיבים בדם הצעיר, ולשכפלם בטיפולים המונויים שיגיעו גם לפשוטי העם והמעלה. אך כאמור, לעת עתה אין בסיס מדעי מוצלח לעירוי הדם הצעיר בבני-אדם.

הנדסת רקמות

אנו יודעים כבר כי במהלך ההזדקנות מאבדות הרקמות את יכולתן לתפקד היטב. אמנם איננו מבינים היטב את המנגנונים מאחורי ההזדקנות התאית, אך יש המציעים להתעלם מהתהליכים הללו, ורק לשקם את האזורים הפגועים באמצעות השתלת רקמות ותאים חדשים בגוף. תחום זה מכונה "הנדסת רקמות" (35), והוא זכה לחיזוק משמעותי בזכות פיתוחם של תאי גזע מושרים (Induced Pluripotent Stem Cells). הטכניקה מתבססת על הנדסה מחדש של תאים המגיעים מגוף המושתל, כך שהם 'חוזרים' אחורנית

שתקנה לכל בני-האדם במדינות המתפתחות את מעלותיהם של הסנטנריאנים. התפתחות מסוג זה תחולל מהפכה של ממש בתוחלת החיים האנושית: היא תמזער את שכיחותן של מחלות זקנה רבות ותוריד עול עצום ממערכת הבריאות העולמית. על הדרך היא גם תאפשר לרבים להגיע למשך חייהם של הסנטנריאנים - בין מאה למאה ועשרים שנים.

אך גם התקדמות שכזו, שתהווה רעידת אדמה מכל בחינה דמוגרפית וכלכלית אפשרית, לא תאפשר לנו לשבור את מחסום הגיל הביולוגי, ולהמריא אל מעבר למאה ועשרים שנים.

כדי להבין קביעה זו, נחזור למחקרם של דה סילבה ואנטרו-קמין ועמיתיה. האוכלוסייה השנייה שבחנו החוקרים היא זו סופר-סנטנריאנים - אלו החיים 110 שנים או יותר. אנשים אלו נהנים ממשך חיים ארוך, אך אינם ניחנים לרוב בבריאותם ובכושרם הגופני המרשימים של האתלטים האולימפיים. ההבדל העיקרי הוא שבעוד שאר האוכלוסייה מתה מוקדם יותר ממגוון מחלות זקנה, הסופר-סנטנריאנים שורדים די זמן כדי למות מסיבות אחרות - מהצטברות הנזקים המטבוליים לאורך זמן בגוף. הם מגיעים למחסום הגיל הביולוגי. נקודה זו הודגשה עוד יותר במחקרם של דונג, מילהולנד וג'אן ויג, שחשפו כי בעוד שמשך החיים המירבי עלה מ-101 שנים ל-108 שנים במאה וחמישים השנים האחרונות, הרי שמאז שנות התשעים של המאה האחרונה לא היו שיפורים נוספים במשך החיים המירבי. מסקנתם של ויג' ועמיתיו היא שקיים מחסום ביולוגי למשך החיים המירבי של בני-האדם (23).

משמעות מסקנה זו היא שגם המוטציות הקיימות בקרב הסופר-סנטנריאנים אינן מספיקות כדי לשבור את מחסום הגיל הביולוגי האנושי. גם אם היינו מחקים את הווריאציות הגנטיות האלו בקרב שאר האוכלוסייה, לא היינו מצליחים לעקוף את המחסום הביולוגי של 120 שנים. המגבלה, כמעט אפשר לומר, צרובה בגופינו, מקועקעת בבשרינו ומלווה אותנו לאורך כל חייו, מהלידה ועד המוות. כדי לפרוץ מחסום איתן שכזה, עלינו לחפש פתרונות מתקדמים יותר ונועזים יותר מכל טיפול רפואי שנוסה עד כה.

סוג פתרון שלישי: האטת קצב צבירת הנזקים - ותיקונם

הפתרונות מהסוג השלישי אמורים להיות גם רבי-העוצמה ביותר, מכיוון שהם מתמקדים בשינוי ושיפור פעילות התאים והרקמות באופן שיאט את קצב צבירת הנזקים של הגוף, או אף יתקן את הנזקים שכבר נוצרו. חשוב לציין שאף אחד מהפתרונות בקטגוריה זו אינו מוכח כפתרון להזדקנות, ולו רק מהסיבה הפשוטה שעדיין אין בדינו מודל שמסביר בהצלחה כיצד בני-אדם מזדקנים. קיימות כיום יותר מ-300 תיאוריות שמנסות להסביר את תהליך ההזדקנות, אך חוקרי הזקנה אינם מקבלים אף לא אחת מהן במלואה (24). מסיבה זו, מתוארים הפתרונות בחלק זה בקצרה, בעיקר כדי לתת לקוראים הבנה ראשונית אודות האפשרויות המפותחות בימים אלו במעבדות המחקר, ולא מתוך אמונה בכוחו של אחד מהם על פני האחר.

הארכת טלומרים

הטלומרים הינם רצפי דנ"א הממוקמים בקצוות הכרומוזומים (צברי הדנ"א שבתוך התאים), ומייצבים אותם. בכל פעם שתא סומטי מתחלק, הטלומרים שבו מתקצרים מעט. לאחר כמה עשרות חלוקות, הטלומרים כבר קצרים עד כדי כך שהתא אינו מסוגל להתחלק פעם נוספת. למעשה, הטלומרים משמשים כסוג של שעון העוקב אחר 'גיל' התא לפי מספר החלוקות שהוא עובר.

בשנת 1998 הונדסו גנטית תאי פיברבלסט ותאי רשתית אנושיים, כך שייבטאו את האנזים טלומראז המאריך את הטלומרים בחזרה לאורכם המקורי. התאים המהונדסים שמרו על 'נעורי נצח' והמשיכו

בעוד ששאר

האוכלוסייה מתה

מוקדם יותר

ממגוון מחלות

זקנה, הסופר-

סנטנריאנים

שורדים די

זמן כדי למות

מסיבות אחרות -

מהצטברות הנזקים

המטבוליים לאורך

זמן בגוף. הם

מגיעים למחסום

הגיל הביולוגי



לסיכום

עברתי במאמר על התפתחויות עתידיות בתחום הבריאות ועל השפעתן הצפויה על תוחלת החיים ומשך החיים האנושיים. הראיתי כי לפי הידע הקיים ברשותנו כיום, גם שיפור ניכר בבריאות האנושית וסיכול מחלות הזקנה - מטלות שכל אחת מהן תדרוש עוד מאמצי מחקר ופיתוח עצומים בפני עצמה - לא יעצרו את תהליך ההזדקנות עצמו. לפיכך, הן אינן צפויות להשפיע על משך החיים, אלא רק על תוחלת החיים האנושית. כדי להאריך את משך החיים, נדרש ליישום של טכנולוגיות מהסוג השלישי, שישתמכו על ידע מתקדם אודות ההזדקנות - ידע שעדיין אינו ברשותנו כיום.

השאלה האחרונה שצריכה להישאל לפיכך היא - מתי יהיו ברשותנו כל הטכנולוגיות והידע הנחוצים להארכת משך החיים האנושי?

את התשובה אמחיש בסיפור שאירע לפני מספר שנים, כאשר נפגשתי עם אחד המנהלים הבכירים בארגון הבריאות העולמי, שהראה לי את תחזיות הארגון לגבי תוחלת החיים האנושית. לפי אותן תחזיות, תוחלת החיים במדינות העשירות אמורה להגיע ל-90-95 שנים עד שנת 2100. תחזיות אלו נראו לי פסימיות להחריד, ושאלתי את המנהל כיצד הן לוקחות בחשבון טכנולוגיות מתקדמות לשיפור הבריאות, להתמודדות עם מחלות הזקנה, או אפילו לעיכוב ההזדקנות, המפותחות כיום במעבדות.

"איננו יכולים לקחת בחשבון פריצות דרך רפואיות בתחזיות שלנו", הוא ענה במבוכה. "אנו יודעים שכאשר הן יתממשו, תהיה להן השפעה דרמטית, אך פשוט איננו יודעים מתי יגיעו מהמעבדה, ולכן איננו יכולים להכניס אותן לגרף העלייה בתוחלת החיים. אבל אני יכול לומר לך שאם אפילו 15% מהמחקרים המתקיימים כיום במעבדות הביורפואה יצליחו, הרי שהתחזיות ישתנו באופן דרמטי."

המחלוקות מאפיינות את התחזיות בתחום זה. מדענים רציניים כגורג' צ'ארץ' מאמינים שתוך עשור נוכל להתחיל לעצור את ההזדקנות האנושית ולהסב אותה אחורנית (45). תחזיות מסוג זה נראות לי ולאחרים אופטימיות הרבה מכפי הראוי. אחד מחוקרי ההזדקנות הבולטים, ס. ג'יי אולשנסקי, מגלה יותר ענווה ומודה שאינו יודע מתי יומצאו הטיפולים נוגדי ההזדקנות. אך גם הוא כותב כי -

"מישהו יצליח בסופו של דבר במשימה לפיתוח גלולת אריכות הימים, וכאשר יעשה זאת, תושג אחת ההתקדמויות הגדולות ביותר בהיסטוריה של הרפואה." (46)

וכך, התשובה בנוגע להשתנות תוחלת החיים ומשך החיים אינה ידועה לאיש. אך אולי הדבר החשוב ביותר הוא ההבנה, שאנו הדור הראשון בו קיימת תקווה ממשית לפענח את מנגנוני ההזדקנות ולסכל אותם. מעולם, בכל ההיסטוריה האנושית, לא היה עדיין דור עם סיכויים שכאלו להגיע לארץ המובטחת, אל מעיין הנעורים העלום מעין, אל גן העדן שנעל בפנינו.

כל שנותר לנו הוא לחכות - ולעזור - להתפתחות המדע והטכנולוגיה, ועד אז - לזעום, לזעום על מות כל אור.

בזמן ומסוגלים להתמייין מחדש לכל סוג תאים אחר הקיים בגוף (36). בדרך זו ניתן לקצור מספר תאים מצומצם מגוף המושגל, להפכם במעבדה לתאים מהסוג הנדרש, ואז להשתילם מחדש בגוף במקומות הנכונים.

פריצת הדרך השנייה מתחוללת בימים אלו בזכות פיתוח ושכלול פיגומים תלת-ממדיים המסוגלים להחזיק את התאים בצורה של רקמה ספציפית. בשנים האחרונות פותחו מדפסות תלת-ממד המסוגלות 'להדפיס' רקמות במלואן - כלומר, לבנות פיגומי רקמות ולמקם בתוכם את התאים תוך כדי יצירת הפיגום עצמו. מהנדס הרקמות הנודע, אנטוני אטלה, השתמש במדפסת תלת-ממד 'תוצרת עצמית' כדי להדפיס עצמות מסוגים שונים, סחוס ושרירי שלד (37), ומתכוון להשתילם בבני-אדם ברגע שיזכו לאישור מנהל התרופות והמזון האמריקני (38). חברת אורגנובו הצליחה כבר להדפיס כבד אנושי מיניאטורי - ומתכננת לקבל אישור להשתילו בגוף האנושי עד לשנת 2019 (39). בין ההצלחות המזורות יותר בתחום הדפסת הרקמות ניתן גם למנות את ה'אוזן ביונית' שהודפסה עם שילוב של תאים אנושיים ונגזרת חלקיקי כסף המתפקדים כאנטנה - שילוב הזוי במבט ראשון, אך כזה המדגים את יכולותיה של הנדסת הרקמות בהתאמה מחדש של הגוף לפי הצורך (40).

שתי ההתפתחויות הללו - מציאת תאים וסידורם בצורה המתאימה במרחב - טומנות בחובן הבטחה גדולה, אך נכון לעתה הנדסת הרקמות נמצאת עדיין בחיתוליה (ויש להודות שהיא נמצאת בשלב זה כבר יותר מעשרים שנים, מאז שהמונח זכה לראשונה בפרפולריות). עם זאת, לא מוגזם לחשוב על היום בו נוכל להחליף ולשקם כמעט כל רקמה בגוף - מהלב ועד ללב, ואפילו כלי-דם ספציפיים או חלקים מהמוח שנפגעו משבץ או מתאונה. בעתיד מסוג זה, סביר להניח שמשך החיים האנושי יעלה באופן משמעותי.

ננו-טכנולוגיה בגוף

אריק דרקסלר, הנביא הגדול של הננו-טכנולוגיה, חזה בספרו "מנועי הבריאה" כי בבוא היום נוכל להשתמש בכלים ננו-טכנולוגיים כדי לרפא את הגוף מבפנים. את הצורך בכלים ננו-טכנולוגיים הוא תיאר במילים הבאות (41): "חשוב על ניתוח 'עדין' מנקודת מבטו של התא: להב עצום מפלח מטה, כורת בעיוורון את המכונות המולקולריות של המוני תאים, שוחט אלפים. לאחר מכן, עמוד ענקי חודר דרך קהל התאים המפולג, כשהוא גורר אחריו כבל רחב כרכבת משא על מנת לאסוף את הקהל יחד שוב. מנקודת מבטו של התא, אפילו הניתוח העדין ביותר המבוצע עם סכינים חדות ובמיומנות רבה, הוא עדיין עבודה מגושמת."

דרקסלר הציע את השימוש בכלים ננו-טכנולוגיים: מכונות בגודל של מולקולות בודדות, שיוכלו לבצע פעולות באותו סדר גודל של תאי הגוף. מכונות אלו יוכלו לפעול מחוץ לתאים, לחוש כל תא ותא ולתפעל אותם בעדינות. או שהם יוכלו להתקיים בתוך התאים עצמם, לערוך את הקוד הגנטי לפי הצורך, ולסייע למנגנונים הפנימיים של התאים להמשיך לתפקד גם בתנאים של עקה - ואולי גם למנוע מהתאים להזדקן.

ננו-רובוטים מסוגים אלו מתחילים להיות מודגמים כיום במעבדות, אך הם עדיין מגושמים, ראשוניים ואינם קרובים ליישום מעשי. יוצא-דופן אפשרי אחד הוא מחקר הננו-רובוטים של עדו בצלת, שלפי דיווחים מתנהל כיום עם חברת פיזור הגדולה בניסיון להביא את הטכנולוגיה ליישום מעשי בטיפול בסרטן. אך הדרך עוד ארוכה מאד - מרחק עשרות שנים, ואולי קרוב יותר לסוף המאה - עד ליישום מלא של הרובוטים בגוף האנושי. ועם זאת, מהרגע שרובוטים שכאלו ימצאו את עצמם לתוך גופינו, הפוטנציאל אינסופי: הם יתקנו את כל הדברים שיתקנו, ישמרו על בריאות ברמה גבוהה של האינדיבידואל ויתגברו את מנגנוני התיקון הפנימיים של התאים וכך יסכלו גם את ההזדקנות ברמת התא, הרקמה והגוף כולו.

המוטציות הקיימות בקרב הסופר-סנטרניאנים אינן מספיקות כדי לשבור את מחסום הגיל הביולוגי האנושי. גם אם היינו מחקים את הווריאציות הגנטיות האלו בקרב שאר האוכלוסייה, לא היינו מצליחים לעקוף את המחסום הביולוגי של 120 שנים. המגבלה, כמעט אפשר לומר, צרובה בגופינו, מקועקעת בבשרינו ומלווה אותנו לאורך כל חיינו, מהלידה ועד המוות

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר



אריכות חיים: מתיאוריה ועד לתגליות ביולוגיות

פרופ' גיל עצמון

הפקולטה למדעי החיים, אוניברסיטת חיפה

פרופ' דויד קרסיק

הפקולטה לרפואה בגליל, אוניברסיטת בר אילן

קיימות דעות סותרות לגבי בקרה גנטית של תהליכי הזדקנות, אולם נראה כי קיימת הבנה כי ישנם אלמנטים גנטיים מגנים ומועילים, האחראים על מניעת הרס מערכות, השפעות סביבתיות מזיקות, ותיקון של מוטציות מצטברות. בעשורים האחרונים הצטברו נתונים המצביעים על קיומה של בקרה גנטית, המשפיעה על תהליכי הזדקנות, המסבירים לפחות חלקית מדוע אנחנו כבני אדם מזדקנים באופן שונה זה מזה.

זיקנה בבני האדם, כי החפיפה בין גנים הקשורים בהארכת תוחלת חיים במערכות מודל ובמערכות הקשורות לפרוג'ריה ביונקים היא מוגבלת (4). לכן יש מקום למחקר מולקולרי וגנטי למציאת המקורות הגנטיים לשונות בדרך ההזדקנות הביולוגית בין בני אדם.

סריקה כלל גנומית לאיתור אלמנטים גנטיים הקשורים לזיקנה (GWAS)

חיפוש כלל גנומי מאפשר איתור לא מוטה של קשר בין ואריאנט גנטי לתכונה מבוקשת, ללא הסתמכות על ידע קיים. הגישה הכלל גנומית הייתה פורה בחשיפת מספר גנים האחראים למחלות מורכבות. יתרה מזאת, אנליזה זו הוכיחה עצמה ביכולת לחשוף מסלולים עם פוטנציאל טיפולי, ולספק מטרות לפיתוח תרופות למחלות רבות (6,5). עם זאת, לסריקה גנומית זו יש מגבלות משלה, שניתן להתמודד עמן באמצעות גודל מדגם גדול (עשרות או מאות אלפי פרטים-אפשרי דרך שילוב קבוצות מחקר גדולות), ותכנון ניסויים מורכב (8,7), אשר לעיתים לא ניתן יהיה להשיג עבור תכונות מסוימות. ראוי לציין, כי מחקרי תאחיה כלל גנומיים היו פחות מוצלחים עבור מחלות שבהן התבטאות המחלה היתה קשה יותר להגדרת הקצוות, כגון תכונות קוגניטיביות ומצבים בריאותיים נפשיים, תכונות התנהגותיות ומחלות הקשורות לדילול העצם (9). באופן דומה, בתחום ההזדקנות ואריכות החיים, ההתקדמות באיתור אלמנטים גנטיים הקשורים לתכונות הנמצאות בקצוות היא איטית. תוצאות מבחני קשר בין תכונה לגנים הפזורים על פני הגנום, כגון במאנים (בני מאה), גיל המוות והזדקנות בריאה הניבה מספר מועט של גנים הקשורים לאריכות ימים (10), אבל אימות קשר זה באמצעות בחינת הביטוי, או תרגום של גנים נשאר עדיין אתגר. גנים אלו (APOC1, APOE, TOMM40) הקשורים לתוחלת חיים ארוכה טווח אומתו על ידי מחקרים באוכלוסיות בלתי תלויות (12,11). ראוי לציין שאימות זה כלל תדירות אללים באוכלוסייה, ולא רמת הביטוי

הזדקנות היא תהליך ביולוגי מורכב, המאופיין בסיכון מוגבר לתחלואה תלויה זקנה, ולירידה תפקודית במספר מערכות פיזיולוגיות, המוביל בסופו של דבר למוות של האורגניזם (1). בסקירה זו נתמקד בתפקיד הגנטיקה בתהליכי הזדקנות ואריכות חיים.

קיימות דעות סותרות לגבי בקרה גנטית של תהליכי הזדקנות, אולם נראה כי קיימת הבנה כי ישנם אלמנטים גנטיים מגנים ומועילים (2), האחראים על מניעת הרס מערכות, השפעות סביבתיות מזיקות, ותיקון של מוטציות מצטברות (3).

בעשורים האחרונים הצטברו נתונים המצביעים על קיומה של בקרה גנטית, המשפיעה על תהליכי הזדקנות, המסבירים לפחות חלקית מדוע אנחנו כבני אדם מזדקנים באופן שונה זה מזה.

מחקר גנטי של תכונה מורכבת כגון הזדקנות דורש תכנון זהיר ויישום, החל מהגדרה ברורה ואיפיון של התכונה עצמה, וכלה בהגדרת האמצעים הגנטיים העומדים לרשותך.

בסקירה זו נתמקד בגישות אשר יכולות לשפר את הסיכויים שלנו ליהות גורמים גנטיים רלוונטיים להזדקנות ולאריכות חיים בבני אדם. השימוש בבני אדם בחקר הגנטיקה של ההזדקנות הוא מורכב, כתוצאה מגורמים רב מערכתיים סביבתיים וחברתיים המיוחדים לאדם, בעיות אתיות, ואולי החשוב מכל, תוחלת חיים ארוכה מאוד (1).

בנוסף, המידע המערכתי הקיים מחיות, המשמשות למחקר של מחלות אנושיות הוא מוגבל, ושימוש בתרבויות תאים להשלמת הפער לוקה בחסר, עקב חוסר היכולת לשחזר באופן מלא את הביולוגיה האנושית.

מכיוון שתהליך ההזדקנות והנטייה האישית לגורמי סיכון אינם ערכים מדידים כדי צורכם, קשה להתמקד על הבסיס הגנטי שלהם. כאן באות דוגמאות שהטבע סיפק בידנו לעזרה, כגון, תסמונת של הזדקנות מואצת בילדים (פרוג'ריה), מעין מקרה מבחן של תהליכי הזדקנות של ילדים בטווח זמן קצר. תסמיני המחלה הצביעו על מעורבות של שינויים מולקולריים הקשורים גם להזדקנות נורמלית, כגון חוסר יציבות של הגנום, התקצרות של הטלומרים ותאי גזע פגומים. למרות שפרוג'ריה במידה מסוימת דומה לזו של הזדקנות נורמלית, היא עדיין לא מהווה תחליף ללימוד הרקע הגנטי של



של הגן. למרות תוצאות עגומות אלו רשימה של כמה מאות גנים (הקשורים בצורה זו או אחרת לאריכות חיים) שנמצאו במחקרים פרטניים, ניתן למצוא באתר הבא: <http://genomics.senescence.info/>, גם כאן רובם ללא אימות נוסף וללא ההיבט הביולוגי שלהם. עם כל זאת, גנים אלה מסבירים חלק קטן מהתורשתיות של אריכות החיים, אשר נאמדה בכ-20%-30% במחקרים המבוססים על תאומים (13), הורים צאצאים או זוגות אחים (14). העדר אתרים גנטיים ראויים הנמצאים בתאחיזה לאריכות חיים נגרם ככל הנראה מגודל המדגם הקטן של סקירות התאחיזה הגנומיות, אשר ניתן לייחס לזמינות מוגבלת של הפרטים הנחקרים (כמה אלפים בתאגיד שכלל מספר מרכזי מחקר (15)), כלומר הישרדות או הישרדות פוטנציאלית עד גיל מאוד מתקדם של 90 או 100 שנים (16). בשונה ממחקרים כלל גנומיים בהם יש ערך סף סטטיסטי לקבלה או דחייה של גן, מחקרים ממוקדים בגנים בעלי פוטנציאל להשפעה על התכונה הניבו תוצאות מעודדות. לדוגמה גן FOXO3a שאותר בהקשר לאריכות ימים (17,18), לא אובחן כגן הקשור לתכונות הקשורות להזדקנות, אבל אומת במספר רב של מחקרים בלתי תלויים.

מפרט גנטי המבוסס על שבבי דנ"א לרצוף גנומי

טכנולוגיית שבבי הדנ"א, המכסה רק 5% מהשונות הגנומית הכללית, מספקת רק מעט מועיר מהמידע על השונות הגנטית הקשורה לאריכות ימים, עקב בחירה שרירותית של האלמנטים הגנטיים שמופיעים על שבב הדנ"א (5% באוכלוסייה הכללית) (19), ונדירות התכונה של אריכות חיים (0.3% באוכלוסייה). לכן התעורר הצורך בכלי בעל יכולת אבחנה, קריאה וסידור של רצפי דנ"א טוב יותר. פרויקט הריצוף של הגנום האנושי הוביל לפיתוח כלים כאלו. עם זאת, עד לאחרונה, טכנולוגיה כזו היתה יקרה מאוד, ולכן היעד הושג לפחות באופן חלקי על ידי רצוף של אזורים נבחרים בגנום (ריצוף נקודתי), או ריצוף כל האזורים המתורגמים לחלבון בגנום. הדוגמה המובילה יוצאת הדופן במחקר באריכות ימים היא הרעיון שלאנשים מארכי חיים (מאנים) ישנה הגנה גנטית מובנית מפני ההשלכות ההרסניות של מחלות הקשורות לגיל (20). עדות למקרה כזה דווחה על ידי אריקסון ועמיתיו, בעבודה זו הם ריצפו גנומים של אנשים בריאים ומשכילים בגילאי 80 שנים, וגילו שהאוכלוסייה היתה מועשרת בשונות של גן שהיה קשור לשימור היכולת הקוגניטיבית (20). בהמשך לאותו קו מחקר רוצפו 44 גנומים של יהודים אשכנזים (21), וזיהו שונות גנטיות הקשורות למחלות. בנוסף, הם דיווחו על נוכחות APOE ε4 (ואריאנט גנטי המנבא מחלת אלצהיימר) בקבוצה זו של מארכי חיים. תוצאות אלו מצביעות על כך שלמרות נוכחות של גורמים גנטיים מזיקים פרטים אלו הציגו הזדקנות בריאה או חיים ארוכים במיוחד, דבר המעיד על נוכחותם של גורמים גנטיים לעמידות למחלות (20) או כאלו אשר ממסכים את הפעילות של גנים מזיקים (22). מקרים דומים של נוכחות מוגברת של גורמים גנטיים מזיקים דווחו במספר מחקרים באנשים מעל גיל 110 (מאני-על) (25-27). תאוריה הפוכה מציעה שאותם אלו ששרדו לגיל כל כך מתקדם למעשה מלכתחילה סיננו את אותם גורמים גנטיים מזיקים במהלך חייהם, ולמעשה נותרו מספר מועט של גורמים גנטיים מזיקים שאינם משפיעים, כך למשל הוכח במחקרים בתאומים זהים בני מאה (23).

בעוד גישה של ריצוף כלל הגנום מאפשרת איתור כלל השונות הגנטיות הקיימות, ריצוף האזורים המקודדים בלבד מאפשר, בשל העלות הנמוכה יחסית, בחינה מדוקדקת יותר של תפקוד הגן במספר רב יותר של פרטים. באמצעות גישה זו, זוהו באוכלוסייה של מאני-העל, מספר שונות גנטיות הקשורות לאריכות ימים (24), כמו גם שונות יחודיות במשפחות של מארכי חיים (30,31).

ממצאים אלו מדגישים את הצורך לחקור שונות גנטית בקרב קבוצות קצוות של תכונות ככלל ובאריכות ימים בפרט. ישנה הצטברות של עדויות התומכות ברעיון המיסוך של גורמים גנטיים מזיקים בקרב אנשים ייחודיים אלה, כמו גם קיומם של גנומי-על, המשלבים שונות גנטית התומכת באריכות ימים. למעשה מחקרים אלה מראים כי יש אפילו הבדלים בין גנום של מאנים למאני-על, וכל אדם המשתניך לשתי הקבוצות יכול להיות מצויד ביכולת גנטית מוגזנת כדי להתמודד עם האתגרים שהחיים לאורך זמן ממושך מציבים. עם זאת, גישה זו עדיין בחיתוליה, ולכן מעלה את השאלה, מאחר שכולנו מזדקנים באופן שונה, האם עלינו להמשיך במחקר על הזדקנות/אריכות ימים/הזדקנות בריאה כשלעצמה (רחבה ככל שהיא באה לידי ביטוי), או שמא עלינו לחשוב מחוץ לתיבה ולנסות להחמיר את הסיווג שלנו (כדי ליצור תכונות קצוות) עבור התכונה שאנחנו מחפשים.

אפיגנטיקה

מחקרים קודמים (13,14,25) אמדו את המרכיב הגנטי של אריכות חיים בבני אדם בכ-20%-30%, דבר המצביע על תרומה סביבתית של 70%-80%. עם זאת, המונח "סביבה" בהקשר זה מכסה גורמים רבים המשפיעים על תוחלת חיים ועל הזדקנות בריאה; רשימה של ההשפעות הסביבתיות המוצעות נעה בין אברונים וחומצות גרעין (26), דרך סגנון חיים ועד לגורמים גלובליים וקוסמיים (27).

אפיגנטיקה מוגדרת כשינויים ביוכימיים (שאינם מועברים בתורשה), כתוצאה מתגובה לגורמים סביבתיים, המשפיעים על ביטוי גנים ללא שינוי רצף הדנ"א. יש לציין כי אפיגנטיקה משקפת למעשה את יחסי הגומלין בין הגן לסביבה, ולמעשה יכולה לקצר או להאריך את תוחלת החיים, ואת תקופת החיים הבריאה (28). פעילות אפיגנטית לרוב נבחנת באמצעות מנגנון המתילציה של דנ"א, אולם שינויים בהיסטונים ורנ"א לא מקודד משמשים גם הם כחלק ממנגנוני הויסות הביולוגיים שלה (29). באופן כללי, בעוד שמתילציה מוגברת של דנ"א מובילה להשתקת גנים המעורבים במחזור התא, אפופטוזיס (מוות תאי מתוכנן), סילוק רעלים ומטבוליזם של כולסטרול (30), מתילציה מופחתת של DNA מעודדת פעילות של הגן. יחד, פעילות אלו תורמות לאיפיון ה"שעון האפיגנטי" המוצע כמדד לגיל הביולוגי (31).

תפקידה של האפיגנטיקה בקביעת תוחלת החיים ואריכות חיים בבני אדם, כמו גם מחלות התלויות בגיל, נותרה במידה רבה אניגמטית, למרות כמה מחקרים קודמים בנושא. מספר מחקרים דיווחו על מציאותם של אתרי דנ"א ממותלים, המעורבים בבקרה הגנטית של מורפולוגיית התא, וכן על אתרים המשפיעים הן על הסיכון למחלה תלוית גיל, והן על התמותה. ממצאים אלו חשובים ביותר בשל יכולתם לשפר באופן משמעותי את הבנתנו בתחום הביולוגיה של ההזדקנות.

בנוסף, ראיות מצטברות תומכות ברעיון כי מחלות מרכזיות הקשורות לגיל (כגון סוכרת, תסמונת מטבולית וסרטן) מבוקרות על ידי שינויים אפיגנטיים (32). שינויים אפיגנטיים עשויים לספק מידע על תולדות מרכזיות בחייו של אדם, כמו מעבר ממצב בריא לחולה, וניתן לעקוב אחר אירועים אלה זמן רב לאחר הופעתם (נקראות אפימוטציות (33) ותאוריית ההתכנות העוברית (34)). גילוי התרומה של גורמים סביבתיים בשלב מוקדם בחיים לביטוי מוקדם של מחלה תלוית גיל יעודד מחקר ברפואה מונעת כדי לקדם תוחלת חיים בריאה. (29) יתר על כן, ככל שחשיפה לגורם סביבתי בונה או מזיקה היא ארוכה יותר, הרי שהשפעתה תהיה גדולה יותר. לכן, תיעוד יסודי של יחסי גומלין בין סביבה לגן יתרום להעמקת הידע האפיגנטי, ויעזור בהתאמת הטיפול בהזדקנות באמצעות רפואה מותאמת אישית. (35,36) הבנה זו של התהליכים האפיגנטיים יכולה להוביל להתערבות פעילה גם בשלב מוקדם של החיים, או

תסמונת של

הזדקנות מואצת

בילדים (פרוג'ריה),

היא מעין מקרה

בווון של תהליכי

הזדקנות של

ילדים בטווח זמן

קצר. תסמיני

המחלה הצביעו

על מעורבות של

שינויים מולקולריים

הקשורים גם

להזדקנות נורמלית,

כגון חוסר יציבות

של הגנום,

התקצרות של

הטלומרים ותאי

גזע פגומים





בשלב ההזדקנות על ידי בקרה על המצב הסביבתי והתזונתי (37). עם זאת, שינויים אפיגנטיים תלויי זיקנה חייבים להתרחש עם תהליך ההזדקנות כדי לזהות באם יש להם השלכה על תהליך ההזדקנות ואריכות ימים (38). כיום, קשה לקבוע האם האסטרטגיות למניעה או עיכוב ההזדקנות (כגון הגבלת קלוריות, טיפולים נגד הזדקנות, ויטמינים והורמונים, פעילות גופנית וכו') יש השפעות מועילות בבני אדם, כי כל הטיפולים המוצעים לעיכוב או הקלה על ההזדקנות מחייבים תוצאות תקפות, כגון סמנים לגיל ביולוגי (39-41), במיוחד "שעון אפיגנטי" (31).

עתיד המחקר הגנטי באריכות חיים

מחקרים גנטיים בהזדקנות ואריכות ימים מונעים מחוסר סמנים ביולוגיים חד-משמעיים, היכולים לשמש תחליף לא פולשני להערכת הזדקנות, והתכונה עצמה היא הכל אבל אינה מעשית עבור הבנת התהליך הביולוגי. גישת הסריקה הגנומית נחשבה יעילה יחסית בחשיפת גנים האחראים למחלות תלויות הזדקנות, ולמעשה סייעה בזיהוי המנגנונים המולקולריים המביאים לשינוי בגורמי ההזדקנות ובתוחלת החיים, אבל גרמה לנו להבין שהאלמנטים הגנטיים שווהו מסבירים רק חלק קטן מהשונות באוכלוסייה, דבר המצביע על כך שמאות או אלפי שונות גנטיות אחרות מעורבות בבקרה על ההזדקנות.

כאן בא לידי ביטוי היתרון של רצוף כלל גנומי, המספק נתוני שונות ברמת הבסיס הבודד. בצורה זו נוכל לאתר עם מדגם מספיק מאפיין את כל השונות הגנטית הקשורה למחלה. עם זאת, בהעדר קונצנזוס על תכונה שניתנת למדידה באופן אמין, או קבוצה של תכונות המאפיינות את תופעת ההזדקנות, הן סריקה גנומית והן אסטרטגית הרצוף הן בעייתיות (42).

מכאן התגלה הצורך בחיפוש מתמיד של תכונות תלויות זיקנה והתמקדות בסמנים ביולוגיים מולקולריים (43). יחד עם הסמנים הביולוגיים החדשים, יש לצפות למדדים משולבים של גיל ביולוגי, המבוססים על סמנים ביולוגיים קליניים, בדומה למדד ההזדקנות הבריאי (50), שיהיו רלוונטיים גם ברמה הגנטית וגם ברמה הקלינית (44). תכונת-על כזו צריכה לכלול את כלל תופעות הזקנה עם הביו-מרקרים החדשים, שעברו התאמה בינם לבין עצמם, ולהתפלג בצורה נורמלית.

כפי שנטען לעיל, הידיעה על יחסי גומלין בין הביו-מרקרים של הזדקנות עשויה להוביל לגילוי של נתיבים גנטיים זהים, המשותפים לתהליכי ההזדקנות. גילוי המארג הכולל של תכונות ההזדקנות, עשוי לקדם את הבנת התהליכים הביולוגיים הבסיסיים של ההזדקנות. גילוי זה נדרש למסדי נתונים מקיפים המכילים את כל הביו-מרקרים הקשורים להזדקנות, יחד עם מידע על ערכי בריאות שונים. אז ניתן יהיה לנסות ולהעריך את ההשפעה הגנטית על מנת להעשיר את המסלולים הביולוגיים המועדפים (45), ולבנות את מודל החיזוי של "הזדקנות מוצלחת" באמצעות ניקוד סיכון גנטי, המבוסס על הקשרים עם ביו-מרקרים תלויי זקנה (46,16). ברגע שאנו קובעים תכונה שעמה אנו מתכננים לבנות את אותו מודל גנטי, אז ניתן להוציא לפועל ניתוח גנטי מקיף. זה יוביל למרכיב גנטי משמעותי שאיתו נמשך לחקור הלאה במחקר מעבדה, בחיות מודל או במודלים חוץ גופיים, או שימוש בכלים שיסייעו בפיתוח תרופות ו/או עיצוב טיפול מותאם אישית, אשר ישפר את המאמצים שלנו להאריך את תוחלת החיים תוך כדי שימור איכותם.

הטכנולוגיה העיקרית לזיהוי וריאציות נדירות התורמות להבנת מנגנוני ההזדקנות הביולוגיים היא ריצוף של אזורי יעד או הגנום כולו. רוב הסריקות הגנומיות שבוצעו עד כה התבססו על שבבי דנ"א, ולפיכך האתרים שווהו (הקשורים לזיקנה) הם שכחים בדרך כלל (47), ולכן כפי שצוין אבדו מרבית האתרים הגנטיים הרלוונטיים הנדירים, חלקם כתוצאה מנדירותם, וחלקם כתוצאה מהסינון

הסטטיסטי. כעת עם הצטברותם של נתונים על כלל תכונות תלויות זיקנה וריקעם הגנטי (48,49), גודל המדגם מקיף מאות אלפים ומיליונים של פרטים, כך שגורמים גנטיים עם השפעה מזערית יזוהו, וכך נוכל לזהות את מרבית השונות הגנטית הקשורה לאריכות חיים בבני אדם (47). בהקשר לזה, למחקרים מבוססי משפחה יש פוטנציאל לסייע בגילוי שונות זאת, אף בהיקפים מצומצמים יותר. שימוש בביו-מרק, במיוחד אחד שמותאם למדידה בשלב מוקדם יותר בחיים, מגביר את הסיכויים לזהות שונות נדירה המועברת במשפחה. יתר על כן, עוצמת הביטוי עבור שונות גנטיות נדירות יכולה להיות הרבה יותר גבוהה במבנה משפחתי מאשר באוכלוסייה. כמו כן, ערך מוסף של חקר תסמונות (כגון פרוג'יה) עשוי להיות ביהוי שונות גנטיות חדשות תלויות זיקנה. בהתבסס על הדוגמאות מתחומים אחרים, למשל, מחלת העצם (50) וגובה (51) לא נופתע אם נגלה כי שינויים נפוצים בגנים במחלות נדירות קשורים למעשה לתכונות ההזדקנות, למשל אנוס הטלומר (טלומראז) (52) ו-WRN (53).

תגליות גנטיות ברמה האנושית יש לאמת באופן מיידי בחיות מודל כדי להבין את הביולוגיה אליה הם מקודדים. בנוסף על המחקר הפרה-קליני, ניתן להשתמש באמצעים כגון מדד השבריריות, שאינו תלוי בגיל הכרונולוגי, כדי לקבוע את קנה המידה המשותף של ההזדקנות בעלי חיים. לכן פיתוח של זני מכרסמים, המדגימים שבריריות אנושית, הוא הכרחי כדי להקל על המחקר בגורמי המחלה וטיפול בה, ובסופו של דבר להוביל הזדקנות בריאה.

עם מספר הולך וגדל של גנים מועדמים הקשורים להזדקנות בריאה, יש צורך נוסף בפרשנות ביולוגית, דרישה זו נובעת מהעובדה כי האמון בפיתוח תרופות וטיפול מוצלח, תלוי בעשרות שנים של מעקב על מנת לאבחן את ההשפעה במהלך החיים. כאן בא לביטוי המחקר בטכנולוגיה של גנטיקה הפוכה (אשר בוחן את הקשר בין הגן לתכונה על ידי מניפולציה גנטית), ואם הגן האנושי נעדר בחיה הנבדקת, השימוש בחיית מודל נעשה על ידי החדרת הגן האנושי אל החיה. גישה זו מקצרת באופן משמעותי את הזמן בו ניתן להשיג את התשובות הביולוגיות עקב תהליכים ביולוגיים מהירים יותר בחיית המודל. יתר על כן, התוצאה היא יחסית מותאמת יותר לביולוגיה האנושית כי החיה מחקה את הרכיב הגנטי האנושי.

כדאי לציין, את העניין הגובר בשינויים גנטיים הגורמים לשינויים בביטוי גנים (eQTL-expression QTL). בדומה לניתוח מחודש של תוצאות סריקות גנומיות על ידי שיטות מרובות משתנים. ניתן ליישם שיטות אלו על ידי שילוב של ביטוי גנים, או מאגרי מידע על מתילציה של דנ"א ברקמות ובתאים רלוונטיים עבור ניתוחי תאחיזה עם שונות של תכונה מורכבת. על ידי שילוב הניתוח של נתוני הסריקה הגנומית וביטוי הגנים יש יותר סיכוי לאתר את הגנים השימושיים ביותר במיקומים של תוצאות הסריקה הגנומית לצורך מעקב תפקודי (54,55).

לסיכום

ידיעת המנגנונים הביולוגיים החשובים של ההזדקנות עשויה להיות מועילה בזיהוי גנים ומסלולים חדשים, המפקחים על תכונות הקשורות להזדקנות, אשר יכולים לסייע בהחלטות קליניות. תגליות גנומיות מספקות לקהילה המדעית הזדמנויות רבות לשאוף להן כאשר מתמודדים עם אסטרטגיות של טיפול או פיתוח תרופות. הן יכולות לספק לנו כלי לעכב הופעת מחלות תלויות גיל, ולקדם תוחלת חיים בריאה, על ידי עיכוב תהליך ההזדקנות הביולוגי, אשר גורם לתפקוד לקוי של הגוף, ומהווה מטרה להופעת מחלות תלויות גיל. ההתפתחות וההתקדמות של מחלות אלו יש לעכב באופן דומה (56) זה בתורו יתורגם לאבחון חדשני והתערבות טיפולית כדי לשפר את הבריאות הכללית של גברים ונשים מבוגרים, ולעזור להם להזדקן בכבוד.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר



לאנשים מאריכי חיים (מאנים) ישנה הגנה גנטית מובנית מפני ההשלכות ההרסניות של מחלות הקשורות לגיל (20). עדות למקרה כזה דווחה על ידי אריקסון ועמיתיו, בעבודה זו הם ריצפו גנומים של אנשים בריאים ומשכילים בגילאי 80 שנים, וגילו שהאוכלוסייה היתה מועשרת בשונות של גן שהיה קשור לשימור היכולת הקוגניטיבית (20). בהמשך לאותו קו מחקר רוצפו 44 גנומים של יהודים אשכנזים (21), וזיהו שונות גנטיות הקשורות למחלות. בנוסף, הם דיווחו על נוכחות APOEε4 (ואריאנט גנטי המנבא מחלת אלצהיימר) בקבוצה זו של מאריכי חיים

מרים, בת 91, א+4, גובה: 155 ס"מ, משקל: 62 ק"ג, BMI-25.8
גימלאית, ציירת במקצועה, מתגוררת בביתה, עצמאית בתפקוד יומיומי. הגיעה לייעוץ תזונתי בשל רמות סוכר גבוליות שהתגלו לראשונה במעבדה. ברקע היפרכולסטרולמיה ויתר לחץ דם, אשר מאוזנים עם טיפול תרופתי, וכן אוסטיאופורוזיס.

מעוניינת לרדת במשקל ולאזן את רמות הסוכר. ציינה חשש גדול מסיבוכים של ערכי גלוקוז גבוהים, קראה בעיתון כי צריך להימנע לגמרי מפחמימות, ומאז צמצמה מאוד את צריכת המזון. חרדה מסוכרת ולדבריה "מוכנה לעשות הכל" כדי להוריד רמות גלוקוז. הציגה אנמנזה תזונתית דלה מאוד ביחס לצרכיה התזונתיים. בפגישותינו הסברתי חשיבות צריכת מזון מגוונת, הימנעות ממגבלות מיותרות באכילה וירידה במשקל בשל גילה, ובשל החשש מחסרים תזונתיים והשלכותיהם, לרבות בהקשר של שימור תפקוד. הסברתי כי סיבוכים של ערכי גלוקוז גבוהים בדם מתרחשים בטווח של מעל עשור, וכי כעת כדאי להתמקד בשימור המצב התזונתי התקין ובהנאה מאכילה. מרים עדיין חרדה ממצבה, ומתקשה לקבל המלצות.

כיצד אוכל לגייס אותה לאכילה בריאה מותאמת גיל ואתגרי הגיל, וכיצד להסביר או להתייחס לחשש שלה מסיבוכי סוכר גבוה, לאור הסיכון הנמוך לסיבוכים אלו (עקב גילה)?

פרשנות מאת: יוליה בילרט, מתמחה בפסיכולוגיה קלינית. מכון גרין לפסיכולוגיה מתקדמת.

לפני שנתייחס למטופלת הספציפית מרים, כמה מילים על הנושא שקשה ולהעז לדבר עליו - מוות. ולא בכדי, מהרגע בו אנו מבינים, לפחות ברמה הקוגניטיבית, כי לחיים יש סוף (סביב גיל חמש) - אנחנו מצליחים להתעלם מעובדה זו. במקדם או במאוחר, תלוי במזלנו, אנו נתקלים בוודאות של המוות, שלנו או של היקרים לנו, וכל המנגנונים הנפשיים שסיגלנו לאורך השנים, אינם מצליחים עוד למסך זאת.

להפניית העורף למוות יתרונות וחסרונות. אנחנו יודעים כי אנשים "בריאים" בנפשם משלים את עצמם באופן יומיומי, ומעריכים את הסבירות לכך שהם וקרוביהם יחלו, יפגעו וימותו, הערכת חסר תמידית. בלשון פשוטה, אופטימיים. לעומת זאת, הקבוצה האובייקטיבית ביותר היא אלו הסובלים מדיכאון. אם כך, הכחשת המוות מאפשרת לנו להמשיך לחיות, מבלי להיות מוטרדים וחרדים מפני האפשרות הסופנית האורבת מעבר לפינה. במובן זה, דאגתה של מרים מפני ההשלכות של רמות סוכר גבוהות הגיונית למדי במישור הנפשי. החרדה שחשה ביחס למצבה הבריאותי מנותבת לזירה בה יש לה "מה לעשות".

חשוב להזכיר כי עבור הדיאטנית, בדומה לרופאה ולאחות, המפגש עם המוות הוא אמנם חלק משגרת עבודה כמעט יומיומית, אך מובנה ככישלון של הפרקטיקה הרפואית. הרפואה המערבית נלחמת במוות מלחמה עיקשת ומעוררת התפעלות, כך שגם עבור אשת הרפואה הכחשת המוות היא חיונית על מנת להמשיך ולשחק כנגדו במשחק שתוצאתו הסופית ידועה מראש. מול מטופלת כמרים, ההכחשה קשה יותר, ומעוררת אי נוחות ומועקה.

יחד עם זאת, הכחשת המוות גם פוגעת ביכולת "לחיות את החיים". שכיחים הסיפורים אודות האנשים שזכו בחיים הודות למפגש עם המוות. המוות מזכיר לנו כי לא תמיד יש את מחר על מנת לארגן את סדרי העדיפויות שלנו, לאזור אומץ לבחור בחירות קשות ובקצרה, לקחת אחריות על חיינו במקום לצפות מהצד בזמן שהם נגזרים אחר הנסיבות.

אך האופן בו אנו נפגשים עם המוות וההשלכות על חיינו שונים ביחס לגיל. בפרספקטיבה התפתחותית, בהגיענו לשנות חיינו האחרונות, העיסוק הדומיננטי של חיי הנפש הוא בעבר. מסע של

טרנספקטיבה המורכב מתחושות של החמצה, אשמה, אובדן וגם סיפוק, גאווה, השלמה וחמלה. באופן כללי ניתן לומר, כי ככל שנוכל להביט אחורה על חיינו כבעלי ערך ומשמעות, כך נוכל לחיות טוב יותר בשלב זה וגם לנסות ולהישיר מבט לעתיד הבלתי נמנע. מבחינה זו, בעוד העיסוק של מרים בעתידה לא יספק לה הקלה בחרדה שחשה, העיסוק בעברה דווקא יכול להועיל לה. במידה ונוצר הקשר הבינאישי המאפשר זאת, המטפלת יכולה להתעניין בהיסטוריה של המטופלת בהקשר המתאים. לדוגמא, ניתן להתעניין כיצד שמרה מרים על בריאותה בעברה והאם היו עוד מקרים בהם הרגישה שהיא "מוכנה לעשות הכל".

אמירתה של מרים כי היא מוכנה "לעשות כל דבר" על מנת להילחם באויב הסוכר, מזכירה את השלב השלישי, שלב "המיקוח", מבין חמשת השלבים להתמודדות עם מוות כפי שהוגדרו על ידי הפסיכיאטרית אליזבט קובלר רוס. שלב המאופיין בניסיון של האדם לשלם מחיר (במקרה זה - צמצום תזונה) בתמורה לדחיית הקץ. חווית השליטה על חיינו ומוותנו חיונית עבור כל אדם בכל שלב, ותכניתה של מרים לצמצם את צריכת הפחמימות מספקת עבודה צורך זה.

מרים הגיעה לדיאטנית מבחירתה. היא לוקחת אחריות על בריאותה, קוראת, בודקת ופועלת. היא מאמינה למדע ומגיעה לאשת מקצוע על מנת לקבל את אישורה כנציגתו. כאשר אשת המקצוע, הפועלת מכוונות טובות לשפר את איכות חייה של מרים, מציעה לה לוותר על תכניתה וליהנות מאוכל, מרים מתנגדת לכך.

המסרים התרבותיים והמדעיים שאנו חשופים אליהם בנוגע לתזונה מבהירים לנו כי על מנת לחיות בריא עלינו לצמצם, להקפיד, לאזן, להתאפק וכו'. אותם מסרים שמרים קראה בעיתון, ומהם גזרה תכנית פעולה על מנת לחיות עוד. כאשר מרים שומעת כי כל אלו כבר אינם תקפים עבורה ולכן מותר לה "ליהנות" מאוכל, היא גם שומעת את ההנחה המבצבצת בין המילים ש"אין מה לעשות". מרים אינה מחפשת ליהנות מאוכל, אלא לכלכל את תזונתה בתבונה, וכדאי להיענות לרצונה. על מנת לספק למרים את אותו אישור בו היא חפצה, המסר שכדאי להעביר לה, הוא שצמצום צריכת הפחמימות אכן יסייע בהורדת ערכי הגלוקוז בדם, אך אין זה מספיק על מנת לשמור על בריאותה ועליה להשלים את צרכיה התזונתיים ממקורות אחרים לשם כך.



Review



מגזין מכון תנובה למחקר

כל גיליונות ה-Review לרשותכם בפורמט דיגיטלי
באתר מכון תנובה למחקר:
www.tnuva-research.co.il

