

Ajerik gabe zahartzea helburu

EGOITZ ETXEBESTE ADURIZ
Elhuyar Zientzia

Kardiologoarenera orain, traumatologoa gero, neurologoa, onkologoa... Zenbat eta zaharrago, ajeak ugariago, medikutura maizago, eta botikina beteago. Baina, baliteke aje guztien kontrako erremedio bat egotea: zahartzeari aurre egitea. Gero eta indar handiagoa ari da hartzen ikuspuntu hori, eta lehen saio klinikoak dagoeneko martxan daude.

Proiektzio demografikoen arabera, 2020rako bost europarretik batek 65 urtetik gora izango ditu. Gero eta zaharragoak gara, baina zahartzaroko bizitza-kalitatea ez da neurri berean hobetu. “Osasuntsu zahartzea erronka da oraindik, askoz gehiago igo delako biziraupena, baldintza egokietan eta autonomiarekin daukagun biziraupena baino” dio Jon Irazusta EHUko ikertzaileak.

Horregatik, azken urteetan gero eta gehiago ari dira ikertzen zein diren zahartzearen gakoak. “Zahartzea eta zahartzearekin lotutako sindromeak oraintxe asko ikertzen ari den kontua da” dio Ander Matheu BioDonostia Osasun Ikerketa Institutuko ikertzaileak. “Orain arte gaixotasunak ikertu dira, bakoitza bere aldetik: minbizia, alzheimerra, parkinsona...; baina zahartzea bera prozesu bezala ikertzea azken urteetako kontua da”.

Asko ari dira ikertzen, eta baita aurreratzen ere. “Nire ustez, azken urteetako aurrerapen azpimarragarrienetako bat da zahartzea iragartzen duten sindrome batzuk oso ongi zehazten hasi garela; esaterako, ahultasuna eta sarkopenia”, azaldu du Matheuk. Sarkopenia muskuluren endekapena da; eta ahultasuna, berriz, osasun-egoeraren adierazle zabalago bat, endekapen fisikoaz gain, kognitiboa ere kontuan hartzen due-

na. “Horien bidez zahartzea neur daiteke. Alegia, pertsona bat, duen adina duela, zenbateraino den zaharra neur daiteke. Hori oso garrantzitsua da; izan ere, kontuan izan behar da endekapen-maila altuagoa duten pertsonen arrisku handiagoa dutela gaixotasunak izateko. Horregatik, ikuspuntu klinikotik garrantzitsua da”.

Beste aurrerapen bat ere azpimarratzen du Matheuk: “zahartzearen kausa edo marka zehatz batzuk identifikatu direla”. Hamar prozesu biologiko dira; tartean, telomeroak laburtzea, zelula amak agortzea, zelulen arteko komunikazio-arazoak eta seneszentzia zelularra. “Badakigu prozesu horiek zahartzearekin batera gertatzen direla eta, kasu gehienetan, ez direla ondorio, kausa baizik. Prozesu horiek aztertuta identifikatu dezakegu zelula baten egoera, eta hobeto ulertu dezakegu zelulak nola zahartzen diren. Gero horrek ehunak zahartzea eragiten du, eta, azkenik, organismo osoa”.

Hamar prozesu horien arteko elkarrekintzak asko izan daitezke, eta oso konplexua da ikeritzeko. Baina Matheuk argi du: “prozesu horiek ikertzen jarri behar dugu indarra etorkizunean, zahartzea atzeratzeko tratamendu farmakologiko edo terapia posibleak bilatzeko”.



ARG.: © MARCELA JIROUSOVA/123RF

ZELULAK HILTZEN EZ DIRENEAN

Prozesu horietako bat seneszentzia zelularra da. Zelula batzuk, beren bizi-zikloaren amaierara iristean, edo hainbat arrazoiengatik kaltetzen direnean, hil beharrean seneszentzia-egoeran gelditzen dira. Eta pertsona zahartu ahala, ugariegoak dira egoera horretan dauden zelulak. Orain urte gutxi arte, zelula horiek zer egiten zuten oso argi ez bazegoen ere, orain badakigu paper garrantzitsua betetzen dutela zahartzean.

Besteak beste, hantura eragiten duten hainbat proteina eta konposatu jariatzen dituzte. Zahartzean, zelula seneszentek pilatu ahala, hantura hori kroniko bihur daiteke. Eta hanturarekin lotura estua dute zahartzearekin lotutako gaitz gehienek. Beraz, seneszentzia-egoeran dauden zelula horiek erasotzea izan liteke zahartzea atzeratzeko estrategia bat.

Aukera bat da zelula seneszenteen jario toxikoa etetea. Hori lor daiteke rapamizinarekin, organo-transplanteetan errefusa saihesteko erabiltzen den botikarekin. Gainera, ikusi da rapamizinak saguen bizia % 10 luzatzen duela. Arazoa da rapamizinak immunitate-sistema ahultzen duela (horregatik erabiltzen da transplanteetan) eta, beraz, gaitzetzeko arriskua handitzen dela.

Hala, aukera seguruagoak bilatzen ari dira. Berriki, Novartis Institutuko (Massachusetts, AEB) ikertzaileek [aurkitu dute](#) rapamizinarekin antzeko konposatu bat, immunitate-sistema ahuldu ez, indartu egiten duena.

“Zahartzearen kausa edo marka diren 10 prozesu biologiko identifikatu dira”

Bestetik, Mayo Klinikako (Minnesota, AEB) ikertzaileek abuztuan [argitaratu zuten](#) minbiziaren kontrako bi botikak zelula seneszentek suntsitzen zituztela. Eta saguekin egindako esperimentuetan ikusi zuten nabarmen atzeratzen dutela zahartzea. Orain tximuetan probatzen ari dira.

OREKAREN GARRANTZIA

Dena den, ez dago hain argi seneszentzia erasotzea estrategia ona den, zelula horiek beste funtzio batzuk ere izan baititzakete. “Seneszentzia onuragarria da; besteak beste, minbiziaren kontrako defentsa-mekanismo garrantzitsueneta-

Espezialistaz espezialista joan beharrean, orain kardiologoarenera, gero neurologoarenera, gero traumatologoarenera... aukera bat izan liteke zahartzea ikuspegi integral batetik tratatzea.

ARG.: ©DOLLARPHOTOCLUB/ALEXANDER RATHS.



ko bat da” argitu du Matheuk. Eta, gehiago dio: “guk frogatu dugu seneszentzia modu kontrolatu batean aktibatzea lortzen bada, onuragarria dela zahartzearentzat ere”.

“Antzeko zerbait gertatzen da beste prozesu batzuekin; adibidez, telomeroekin” jarraitu du Matheuk. Telomeroak kromosomen muturretan dauden egitura batzuk dira, kromosomak degradatetik babesten dituztenak. Telomeroak laburtzeak lotura estua du zahartzearekin, beraz pentsa liteke hori saihestea izan litekeela estrategia bat. Esaterako, telomeroak mantentzen dituen telomerasa entzimaren jarduera handitu daiteke horretarako. Alabaina, “ikusi da telomerasaren gehiegizko jarduera minbiziarekin lotuta dagoela”, dio Matheuk. “Beraz, beti oreka bilatu beharra dago”.

Azken boladan hautsak harrotu dituen beste estrategia bat odol gaztearena da. Aspalditik datarren kontua da, eta mitotik ere asko izan duen arren, animaliekin egindako esperimientuek erakusten dute animalia zaharrei gazteen odola sartzean gaztetu egiten direla, nolabait.

2013an Harvard Unibertsitateko ikertzaile-talde batek [ikusi zuen](#) odoleko GDF11 proteinak zerikusi handia izan dezakeela efektu horretan. Batetik, ikusi zuten zahartu ahala odoleko GDF11 proteina-kopuruak behera egiten duela; eta,

bestetik, proteina hori sagu zaharren bihotzeko muskuluetan txertatuta, muskulua gaztetu egiten dela (punpatzeko gaitasuna handitzen zen). Horrez gain, iaz argitaratutako [beste bi](#) lanetan erakutsi zuten GDF11-k garunean odol-hodi eta neurona berriak sortzea eragiten duela, eta zelula amak kaltetutako muskulu eskeletikoa leheneratzera bultzatzen dituela. “Ebidentziak daude odol gaztea onuragarria dela —baieztatu du Matheuk—, eta garrantzitsuena da GDF11 bezalako faktoreak oso erakargarriak direla zahartzea atzeratzeko itu gisa”.

ZAHARTZEAREN KONTRAKO PILULAREN BILA

“Badira botika edo substantzia batzuk, esaterako, metformina, rapamizina eta resveratrola, zahartzea atzeratzen dutenak, animalia ereduetan ikusi denez” dio Matheuk. “Orain hurrengo pausoa gizakietara pasatzea da”. Izatez, pauso hori ematen hasiak dira; dagoeneko gazteen odol-plasmak alzheimerria duten gaixoetan zer eragin duen ikusteko saio kliniko bat egiten ari dira Standforden, alzheimerrik jotako 18 pertsonarekin.

Eta Estatu Batuetako FDA (*Food and Drugs Administration*) erakundeak argi berdea eman dio beste saio kliniko bati, diabetesa tratatzeko erabiltzen den botika batek, metforminak, zahartzea atzeratzeko balio ote duen ikertzeko. 60 urtetik gora dira metformina diabetesa trata-

“Animaliekin egindako esperimientuek erakusten dute animalia zaharrei gazteen odola sartzean gaztetu egiten direla”

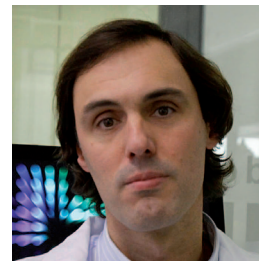
tzeko erabiltzen dela. Zizareetan eta saguetan bizitza luzatzen duela ikusi da, eta botika horrekin tratatutako diabetikoen datuek [iradokitzen dute](#) bihotz-gaixotasunak, minbizia, endekapen kognitiboa eta heriotza bera atzeratu ditzakeela. Horregatik, mediku eta ikertzaile-talde batek saio-kliniko hori jarri nahi dute martxan, 70-80 urteko 3.000 pertsonarekin.

Ekimen horiek kontuan hartuta, oraindik zein fasetan gauden azpimarratzen du Matheuk: “zahartzea tratatzeko lehen saio klinikoak planteatzen ari gara. Minbiziarekin edo parkinsonarekin, berriz, urteak daramatzagu horretan”. Edonola ere, zahartzea atzeratzeko estrategiak bilatzea lehentasun bilakatzen ari da. “Izan ere, zahartzea tratatzeko eta atzeratzeko gai izanez gero, gainerako gaixotasunak murriztea lortuko litzateke. Zahartzea da gaixotasunak izateko arriskua gehien handitzen duena”.

AJEAK BEHARREAN, ZAHARTZEA TRATATU

Gaitz bakoitza bere aldetik tratatu beharrean, zahartzea bera tratatzea da, beraz, joera berria. EHUko Jon Irazustaren ustez ere, “oso egokia da ikuspuntu hori, askotan pertsona nagusiak pluripatologikoak izaten direlako. Orduan, joan beharrean espezialistaz espezialista, batean onkologoarenera, bestean kardiologoarenera, bestean neurologoarenera, eta bakoitzak bere ikuspegia eta tratamendua eman, oso egokia litzateke zahartzea ikuspegi integral batetik tratatzea. Derrigorrezkoa da”. Gainera, pluripatologikoak polimedikazioa dakar. “Zaharrek farmako pila bat jasotzen dute, eta teoriarik horiek haien biziraupena handituko dute, baina zenbaitek bizi-kalitatea jaitsi dezakete” gehitu du Irazustak.

Zahartzea tratatzearen helburua, hain zuzen ere, zaharren bizi-kalitatea hobetzea da. Ajerik gabe zahartzea. Eta, ez hainbeste, bizitza luza-



Ander Matheu Fernández
BioDonostia Osasun Ikerketa
Institutuko Neuro-Onkologia
Taldearen zuzendaria.



Jon Irazusta Astiazaran
EHUko Fisiologian katedraduna
eta “Zahartze Osasuntsua eta
Bizi Kalitatea” unibertsitate-
masterraren arduraduna.

Odolarena ez da mitoa

Duela 150 urte, bi arratoi elkarri lotu, eta bien zirkulazio-sistemak konektatzea lortu zuen Paul Bert fisiologo frantsesak. Parabiosia deitu zioten teknika horri, eta XX. mendearen erdialdean modu horretan lotutako sagu eta arratoi-pareak erabili ziren hainbat fenomeno ikertzeko. Esaterako, balio izan zuen odoleko azukreak hortzetan txantxarra eragin zezakeen ustea baztertzeko. Lotutako bi arratoi-tako bati azukre askoko dieta eman zioten. Zirkulazio-sistema partekatzen zutenaz, biek azukre-maila bera zuten odolean, baina azukrea jaten zuenari soilik sortu zitzaion txantxarra.

1956an New Yorkeko Ithaca Unibertsitatean erabili zen lehenengoz teknika hori adin desberdineko arratoiak elkartzean zuten gertatzen zen aztertzeko. [Ikusi zuten](#) arratoi

zahar bat eta gazte bat elkartzean, zaharrenek hezurrek gaztearen hezurren dentsitate bera hartzen zutela. Handik 15 urtera, berriz, Californiako Unibertsitatean egindako [beste ikerketa batean](#), arratoi gazteei lotutako arratoi zaharrak 4-5 hilabete gehiago bizitzen zirela behatu zuten.

Garai hartan, parabiosiarri esker aurrerapen handiak egin ziren beste arlo batzuetan ere; endokrinologian, tumoreen biologian, immunologian eta abar. Baina 1970eko hamarkadatik aurrera teknika ez zen gehiago erabili, ez dago argi zergatik. Duela urte gutxi berriz berpiztu da, ordea, eta berriz ere teknika garrantzitsua izaten ari da zahartzea ikertzeko. Azken urteotan, teknika horrekin egindako hainbat ikerketak baieztatu dute sagu gazteen odolak

sagu zaharren bihotza, garuna, muskuluak eta aztertu den ia edozein organo biziberritzen dituela; eta sagu zaharrak indartsuago, adimentsuago eta osasuntsuago bilakatzen direla.

Esaterako, iaz erakutsi zuen [ikerketa batek](#), odol gazteak adinarekin kaltetutako neuronon plastizitatea eta funtzio kognitiboak hobetzen dituela, eta, gainera, odol osoa partekatuta beharrean, odol-plasma txertatuta ere gauza bera lortzen dela. Hori aintzat hartuta, alzheimerre duten gaixoetan pertsona gazteen odol-plasmak zer eragin duen ikertzeko saio-kliniko bat martxan da.

Bestalde, odolaren gaztetzeko ahalmena odoleko zein faktoretan dagoen identifikatu nahian ari dira orain. Oraingoz, [oxitozina](#) eta [GDF11](#) dira susmagarri nagusiak.



ARG.: ©DOLLARPHOTOCLUB/IRINA K.

tzea. “Batez besteko biziraupena handituko da agian —dio Irazustak—, baina maximoa handituko den ez dago hain argi”. Datu batzuekin azpimarratu du ideia Matheuk: “Oso pertsona gutxi iristen dira 110 urtetik gora, eta halako kasuak ezagutzen dira duela 100-150 urtetik. Batezbesteko biziraupena berriz, 60 urte ingurukoa zen duela 100 urte, eta 80 ingurukoa da gaur. Beraz, batezbestekoa 20 urte atzeratu da, baina maximoa ez da mugitzen”.

Batezbestekoa askoz gehiago atzeratuko denik ere ez dute uste adituek, Matheuk dioenez: “Hurrengo 100 urtetan 2 edo 3 urte atzeratzea espero da. Ikerketek iradokitzen dute ez garela askoz gehiagora iritsiko”. Horregatik, argi dute zahartzea ikertzearen helburua zein den. “Arazoa da, batezbesteko biziraupena hainbeste luzatzeak ekarri duela urte horietako askotan patologia asko izatea, kronikotasunak, mendekotasunak...” azaldu du Matheuk. “Horregatik, helburuak izan behar du patologiadun zahartzea murriztea, eta bukaeraraino oso ongi bizitzea”.

Hala ere, nola Irazustak, hala Matheuk aitortzen dute zahartzea gaixotasuntzat hartzeko arriskua ere egon litekeela. “Ez litzateke gaixotasuntzat hartu behar —dio Matheuk—, ez baita patologia bat, berez gertatzen den prozesu fisiologiko bat baizik. Baina gaixotasun ez izateak ez du esan nahi ezin denik ikertu eta modulatu. Gainera, asko hitz egiten dugu tratamendu farma-

kologikoei buruz, baina era askotako estrategiak daude, onuragarriak izan daitezkeenak”.

Ariketa fisikoa da horietako bat. Esaterako, “argi dago sarkopenia eta ahultasunarentzat tratamendu on bat ariketa fisikoa dela”, dio Irazustak. “Orain zehaztu behar da zein den protokolo egokiena zaharrei aplikatzeko, eta hori jasangarria izateko. Hau da, gauza bat da protokoloa aplikatzea zu hor zaudenean, eta bestea gero nola funtzionatzen duten beren kabuz”.

EHU-N ETA BIODONOSTIAN

Hain zuzen ere, horretan ari da Irazustaren EHUko ikerketa-taldea: “oraintxe bertan ari gara Matia Institutuarekin eta Biodonostiarekin batera, proba batzuk egiten, ikusteko zein diren protokolo egokienak ariketa fisikoarekin ahultasunari eta sarkopeniari aurre egiteko”. Horrez gain, “Tecnaliarekin eta IK4rekin batera ere egiten ari gara proiektu bat, jakiteko nola baloratu ahultasuna eta sarkopenia. Hau da, ze gailu erabil daitezkeen, ze proba, eta ze test”.

BioDonostian ere buru belarri dabilta zahartzea ikertzen. “Duela bi urte erabaki genuen zahartzea berariaz ikertzea” azaldu du Matheuk. “Izan ere, ikertzaile bakoitzak bere gaitza ikertzen zuen; neurologoak parkinsona edo alzheimerra, onkologoak minbizia, patologoak diabetesa, eta erabaki genuen, zahartzeak denei eragiten zinez, merezi zuela ikerketa-lerro hori sortzea”.

Zahartzea atzeratzeko era askotako estrategiak egon daitezke.

Adibidez, frogatuta dago ariketa fisikoa onuragarria dela.

ARG.: ©DOLLARPHOTOCLUB/BILDERSTOECKCHEN.





Oso garrantzitsua da zahartze aktiboa izatea. Horretarako, zaharrek gizartearen parte izan behar dute.
ARG.: ©DOLLARPHOTOCLUB/FAMILY BUSINESS.

Orain, esaterako, 100 urtetik gorako pertsonak ikertzen ari dira, haien arrakastaren gakoak zein diren aurkitu nahian. Bestetik, zahartze goiztiarra eragiten duten gaixotasunak, batez ere hiesa eta distrofia miotonikoa. Eta, zahartzearen gako biologikoak ere bai, zehazki, seneszentzia eta zelula amen agortzea.

Azken arlo horretan, berriki argitaratu du lan bat *Science* aldizkarian BioDonostiako Marcos Arauzok, nazioarteko beste ikertzaile batzuekin batera. Zelula ama neuronalen zahartzeari buruzkoa da. Zelula amak modu asimetricoan zatitzen dira, beste zelula ama bat eta neurona bihurtuko den beste zelula bat emateko. Zatiketa horretan zelula ama proteina onenekin gelditzen da, eta bestea txarragoekin; baina, lan honetan erakutsi dutenez, zahartu ahala aldatuz doa hori, eta zelula ama ere proteina txarragoekin gelditzen da. Horrek, aldi berean, zelula amak zahartzea eragiten du.

Bestalde, beste faktore batzuek zahartzean nola eragiten duten ere ikertzen ari dira, esaterako, elikadurak, bakardadeak edo aldarteak. Alderdi horrek garrantzi handia du Irazustaren ustez. “Dakiguna da, oso garrantzitsua dela zahartze aktiboa edukitzea. Eta horren barruan sartzen dira jarduera fisikoa, baina baita psikologikoa, kognitiboa eta soziala ere. Hau da, zaharrak gizartearen parte izatea”.

GIZARTEAREN PARTE IZATEAREN GARRANTZIA

Azken batean, dena lotuta dago. “Immunitate-sistema hormonekin oso lotuta dago, eta hormonek denarekin daude lotuta: estresarekin, jaten dugunarekin, egiten dugunarekin, gure harremanekin. Beraz, oso normala da kontu horiek osasunean eragina edukitzea”.

Gainera, “askotan, alde fisikoari garrantzi handia ematen diogu, eta ondo dago, baina kontua da, askotan, alde fisikoa ez dela zaintzen, alde soziala zaindu gabe dagoelako. Alegia, jende asko ez da etxetik ateratzen, ez dakielako norekin atera; ez da gimnasia joaten, ez duelako norekin joan, eta ez daudelako kiroldegi aproposak eta jardueira aproposak jende nagusiarentzat”.

“Garrantzitsua da zaharrak gizartearen parte izatea. Hau da, ez izatea karga, baizik eta gizarteari zerbait ematea. Ikusi beharko litzateke nola, ea lanaren bidez den, edo boluntarismoaren bidez, edo nola den. Egia esan, egiten dute: bilobak zaintzen egiten duten lana ordainezina da. Baina horri buelta bat gehiago eman beharko litzaioke, oraindik aktiboagoak eta positiboagoak izateko. Alderdi fisikoa garrantzitsua da, baina gizarte-faktoreak ere badaude, eta alderdi kognitiboak era bai, eta bata bestea gabe ez du funtzionatzen”.

“Jende asko ez da etxetik ateratzen, ez dakielako norekin atera; ez da gimnasia joaten, ez duelako norekin joan”