

اسرار زیست‌شناختی سن بسیار بالا

Friedrich MJ. Biological secrets of exceptional old age: centenarian study seeks insight into aging well. *JAMA* November 13, 2002; 288: 2247-9.

پیانو می‌زد. دیگری که تمام عمر خود خیاط بود، در آن مرکز به کار تعمیر (دوخت و دوز) لباس‌های دیگران اشتغال داشت، البته زمانی که پیش همسر ۸۵ ساله‌اش نبود.

مشاهدات پرلز در مورد این افراد صد ساله منافی تصور عمومی موجود در جامعه پزشکی آن زمان، که پیرترین بیماران را بیمارترین آنها می‌انگاشت بود. هرچند که همه افراد صد ساله آن مرکز نظیر آن دو نبودند، بسیاری از آنها تا سال‌های پس از نود سالگی خود همچنان سالم بودند.

برای درک بهتر وضع سلامت و کارکرد صد ساله‌ها، پرلز «مطالعه صدسالگان نیوانگلند» (NECS)^(۱) را ترتیب داد و شروع به جلب افراد صد ساله منطقه بوستون به این مطالعه نمود. او و همکارانش دریافتند که چه از نظر شناختی و چه از نظر جسمی، این افراد بسیار سالمتر از آنچه تصور می‌شد هستند. پرلز که در حال حاضر مدیر NECS در مرکز پزشکی بوستون و استاد دانشگاه پزشکی این شهر است، به همراه همکارانش شروع به جلب افراد صد ساله و فرزندان و برادران و خواهران ایشان، از همه نقاط جهان، جهت مشخص کردن عوامل محیطی و ژنتیک مؤثر در رسیدن به سن بسیار بالا، به NECS نمودند.

تمایل جنون‌آمیزی برای دور ماندن از نشانه‌های پیری، در فرهنگ جامعه آمریکایی نفوذ می‌کند. گذشت زمان دست کم آنطور که آگهی‌ها هشدار می‌دهند سلامتی، استقلال و هوش را از انسان‌ها می‌دزدد، بنابراین باید تا آنجا که ممکن است جوان باقی ماند.

ولی آیا این تصویر درستی از پیر شدن است؟ پژوهشگرانی که روی افراد برخوردار از سن بسیار بالا مطالعه می‌کنند می‌گویند که این راهپیمایی بی‌وقفه به‌سوی پایان زندگی الزاماً به معنی انحطاط مداوم نیست. محققان با مطالعه تعداد فزاینده‌ای از افرادی که صدمین سالگرد تولد خود را جشن گرفته‌اند، دریافته‌اند که بسیاری از صد ساله‌ها، تا سال‌های نود سالگی خود سالم و خوش‌بینه باقی مانده‌اند و با به تعویق انداختن آغاز بیماری‌های وابسته به سن (ناشی از پیری)، دوران بیماری خود را تنها به مدت زمانی کوتاه در پایان زندگی محدود کرده‌اند.

در اوایل دهه ۹۰ قرن بیستم، دکتر توماس پرلز که در آن زمان دانشجوی مقطع فوق تخصص طب سالمندان در دانشکده پزشکی دانشگاه هاروارد بود، متوجه این پدیده شد. هنگامی که وی در یک مرکز بازتوانی افراد مسن کار می‌کرد، متوجه دو نفر از افراد شاخص بالای صد سال آن مرکز شد، نه به سبب شدت بیماری آنها، بلکه به این علت که آنها، از انسان‌های فعال جامعه خود بودند. یکی از آنها اغلب برای دوستانش

1- New England Centenarian Study

عقل‌های سالم...

نه زوال عقل همه آنها ناشی از بیماری آلزایمر است. علاوه بر آن، «کسانی هستند که وضع شناختی‌شان از آنچه شما فکر می‌کنید بهتر است و در مقابل برخی دیگر از آنچه شما انتظار دارید سلامت کمتری دارند». همچنان که مغزهای بیشتری به این مطالعه اهدا می‌شود، سیلور به بررسی ارتباطات عصبی - روانشناختی و نوروپاتولوژیک افراد صد ساله، ادامه می‌دهد.

... در بدن‌های سالم

نه فقط استحکام شناختی صد ساله‌ها، بیش از آن چیزی است که تصور می‌شد، بلکه به نظر می‌رسد آنها از بسیاری از بیماری‌های مزمن و شایعی که دیگران را تهدید می‌کنند، دور مانده، جان سالم به‌در برده یا دست کم دیرتر به آنها مبتلا شده‌اند. جسی اورت دانشجوی پزشکی دانشگاه ایالتی اوهایو که موفق به دریافت یک بورس پژوهشی از فدراسیون تحقیقات در مورد پیری آمریکا، برای همکاری با NECS شده، اظهار می‌کند که می‌توان افراد دارای سن بسیار بالا را به یکی از ۳ گروهی که در مقاله‌ای در حال انتشار توصیف کرده، متعلق دانست^(۴).

حدود ۲۰٪ صد ساله‌ها را می‌توان در گروهی که اورت آن را گروه «گریختگان^(۵)» می‌نامد جا داد؛ افرادی که از ابتلای به همه بیماری‌های اساساً کشنده نظیر بیماری‌های قلبی، سکته مغزی، دیابت و سرطان، دست کم تا سن صد سالگی در امان مانده‌اند. در ۴۰٪ دیگر، ابتلای به این بیماری‌ها، دست کم تا بعد از ۸۵ سالگی به تأخیر افتاده و ۴۰٪ آخر بازماندگانی هستند، که قبل از ۶۵ سالگی به این بیماری‌ها مبتلا شده ولی با وجود آنها، به مدت طولانی دوام آورده‌اند. هر گروه به‌جای خود جالب بوده، ممکن است بالقوه حامل اطلاعات مهمی درباره تراکنش‌های (transactions) زن‌ها و محیط که به برخی از مردم امکان زنده ماندن تا سن بسیار بالا را بدهد، باشد.

فرزندان افراد صد ساله، گروه جالب دیگری را تشکیل می‌دهند. لارا تری مربی مرکز پزشکی دانشگاه بوستون و مدیر مطالعه مبانی ژنتیک طول عمر NECS، روی این «بچه‌ها» که در واقع سال‌های ۷۰ یا ۸۰ سالگی‌شان را می‌گذرانند مطالعه می‌کند. او این گروه را با شاهدانی که والدین آنها، هم‌زمان با صد ساله‌های امروزی در اواخر قرن نوزدهم، به دنیا آمده ولی در حول و حوش ۷۰ سالگی جان سپرده‌اند، مقایسه نموده می‌گوید: «آنچه می‌خواهیم انجام دهیم، آزمودن وضع سلامت آنها برای بررسی امکان خانوادگی بودن طول عمر بسیار طولانی ایشان و در

یکی از مشاهدات اولیه انجام‌شده توسط NECS حاکی از آن بود که در حدود ۹۰٪ صد ساله‌های مورد مطالعه به‌طور متوسط تا سن ۹۲ سالگی هنوز دارای کارایی مستقل بودند^(۱). به‌گفته مارجرسی سیلور، استادیار نورولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه بوستون و معاون مدیر NECS، در مقایسه با سلامت جسمی، کارایی شناختی مناسب شاخص بهتری برای پیش‌گویی احتمال استقلال در سن بالا است. این یافته نشان می‌دهد که در صد ساله‌ها، زوال عقل (dementia) ممکن است دیرتر ظاهر شده، یا هرگز ایجاد نشود.

سیلور، با ارزیابی‌های عصبی - روانشناختی دریافت که حدود یک‌سوم از گروه صد ساله‌های بوستون به زوال عقل مبتلا نشده‌اند^(۲). مطالعاتی که در گذشته و در میان جمعیت‌های مسن، ولی نه در صد ساله‌ها انجام شده بودند، نشان می‌دادند که شیوع بیماری آلزایمر با افزایش سن جمعیت به‌طور نمایی (exponential) افزایش می‌یابد، که این امر باعث ایجاد تصویری شد که براساس آن در حول و حوش صد سالگی، دیگر در هر کسی باید نشانه‌هایی از بروز زوال عقل وجود داشته باشد. به‌هرحال، با شروع مطالعه صد ساله‌ها توسط پژوهشگرانی نظیر سیلور این تصور از بین رفت.

با نگاهی عمیق‌تر به این مسأله، سیلور شروع به بررسی ارتباط ارزیابی‌های عصبی - روانشناختی شرکت‌کنندگان در این مطالعه با آزمایش‌های نوروپاتولوژیک انجام‌شده روی مغز آنها پس از مرگ نمود. در ابتدا ۱۴ نفر از صد ساله‌ها با اهدای مغزشان جهت بررسی پس از مرگ موافقت نمودند^(۳). در ۱۰ نفر از این دسته که چهار نفر از آنان دچار زوال عقل نشده ولی ۶ تن دیگر به آن مبتلا بودند، نتایج آزمایش‌های عصبی - روانشناختی و نوروپاتولوژیک، همخوانی خوبی با یکدیگر داشتند. این یافته، که مغز برخی از صد ساله‌های سالم از نظر شناختی، بیشتر شبیه افراد ۶۰ ساله سالم بود، شاهدی بر این مدعاست که برخی افراد، حتی تا ۴۰ سال پس از ۶۰ سالگی به بیماری‌های وابسته به سن (ناشی از پیری) نظیر آلزایمر مبتلا نشده، یا تأخیر قابل توجهی در ابتلای به آن تجربه می‌کنند.

از ۴ نفر از صد ساله‌های باقی‌مانده، ۲ نفر دارای شواهد نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر بودند. به‌گفته سیلور چنین یافته‌ای نشان می‌دهد که آنها احتمالاً از «قوای شناختی ذخیره» ای - قدرت مغزی اضافی که موضوع فرضیات متخصصان است و با فعال نگه داشتن مغز مشخص می‌شود - که قادر به غلبه بر آسیب‌ها بوده، برخوردار بوده‌اند. دو نفر دیگر، در آزمایش‌ها نشانه‌هایی از زوال عقل را بروز داده بودند، ولی توضیح آسیب‌شناختی (pathologic) برای وسعت تغییرات شناختی آنها وجود نداشت.

سیلور اظهار می‌کند که نه همه صد ساله‌ها مبتلا به زوال عقل هستند و

1- *Lancet* 1999; 354: 652.

2- *Journal of Gerontology B: Psychological Sciences, Social Sciences*

3- *Psychosomatic Medicine* 2002; 64: 493-501.

4- *Journal of Gerontology A: Biological Sciences, Medical Sciences*

In press.

5- escapers

می دهند را درست می دانند. چرا که آنها ژن‌هایی دارند که [باوجود تأکید نکردن بر رفتارهای سالم] ایشان را از خطر دور می کنند. می خواهیم دریابیم که کدام ژن‌ها اینگونه عمل می کنند».

به گفته لیندسی فارر، اپیدمیولوژیست ژنتیک و رئیس برنامه ژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه بوستون که در امور ژنتیک با پژوهشگران NECS همکاری می کند، این ژن‌ها می توانند ژن‌های میسرکننده زندگی طولانی یا نمونه‌های محافظت‌کننده ژن‌های پدیدآورنده بیماری باشند. از آنجا که ممکن است توانایی رسیدن به عمر بسیار طولانی به همان اندازه که به بودن ژن‌های مسبب طول عمر بستگی دارد به نبود ژن‌های بیماری‌زا نیز ممکن است بستگی داشته باشد، پژوهشگران برای کشف کلیدهای ژنتیک زندگی طولانی تدابیری را در پیش گرفته‌اند. به گفته فارر، یکی از رویکردها، ملاحظه ژن‌های برگزیده اختصاصی است که براساس اصول زیستی مشخص شده خود، نامزد ایفای نقش در ایجاد عمر طولانی هستند. همچنین باید به دسته‌هایی از ژن‌ها، خصوصاً آنهایی که در کارکرد عروق و متابولیسم چربی دخیل هستند، توجه خاصی مبذول داشت. به گفته فارر ژن‌های مرتبط با بیماریهای قلبی - عروقی، حایز اهمیت ویژه‌ای هستند چرا که بروز بیماری قلبی - عروقی در میان افرادی که به عمر بسیار طولانی رسیده‌اند، عموماً تأخیر قابل ملاحظه‌ای داشته است.

پژوهشگران سنتاژنتیکس و دانشکده پزشکی دانشگاه بوستون امیدوارند که رویکرد ژنتیکی بسیار وسیع‌تری را که مستلزم مقایسه ژنوم افراد صد ساله با افراد مبتلا به بیماری‌هایی نظیر آلزایمر، دیابت، بیماری‌های قلبی - عروقی، سکتة مغزی و برخی سرطان‌های خاص باشد، پیگیری کنند. به‌طور خلاصه، ژنوم افراد صد ساله باید معیار استاندارد برای مقایسه مطالعات انجام‌شده در زمینه پایه ژنتیک بیماری‌ها باشد.

شناسایی چنین ژن‌هایی، باید به بیش‌نسبت به این مسأله که چرا برخی مردم آهسته‌تر از دیگران پیر شده، به بیماری‌های ناشی از پیری مقاوم‌ترند منجر شود. پرلز اشاره می‌کند که افراد صد ساله و فرزندان‌شان، نشان می‌دهند که بیش از آنکه عبارت «هرچه پیرتر شوی، بیمارتر می‌شوی» صادق باشد، می‌توان گفت «هرچه بیشتر عمر کنی، سالمتر بوده‌ای». به نظر وی اگر این نمودار مثبت از پیر شدن حفظ شود، شاید مردم تمایل بیشتری به مراقبت از خود نشان دهند و همین به آنها بیشتر امکان زندگی تا یک سن واقعاً بالا و با تندرستی بیشتر را بدهد. ■

مترجم: محمد مهدی احمدی

صورت صحت داشتن این مطلب، دانستن این است که چه جزئی از این موضوع وابسته به ژنتیک و چه جزئی ناشی از اثر محیط است».

تاکنون نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهند که فرزندان صد ساله‌ها، نسبت به گروه شاهد میزان مرگ‌ومیر کمتری دارند، که این امر دست‌کم اثر یک جزء خانوادگی را در داشتن عمر طولانی مطرح می‌کند. شیوع بیماری‌های وابسته به سن (ناشی از پیری) نظیر بیماری‌های قلبی و عوامل خطرزای آنها (نظیر سکتةهای مغزی یا دیابت) در فرزندان افراد صد ساله کمتر است. به گفته تری، افراد این گروه همچنین به وزن‌های کمتر گرایش داشته، شاخص توده بدن (BMI) کمتری دارند که خود نشان‌دهنده نقش مهم متابولیسم چربی در رسیدن به سن بسیار زیاد می‌باشد.

سرنخ‌های ژنتیک

نه تنها فرزندان افراد صد ساله بیش از افراد شاهد همگروه خود به زنده ماندن گرایش دارند، بلکه این گرایش در میان برادران و خواهران آنها نیز دیده می‌شود^(۱). پرلز و همکاران گزارش می‌دهند که خطر مرگ‌ومیر برادران و خواهران افراد صد ساله، در طول زندگی‌شان حتی تا سن بالا، معادل نصف خطر مشابه در جمعیت عادی بوده، احتمال زنده ماندن تا سن یکصد سالگی در برادران آنها ۱۷ برابر و در خواهران ایشان ۸/۵ برابر این احتمال در جمعیت عادی است.

به گفته آنیبال پوکا معاون پژوهشی سنتاژنتیکس (Centagenetix) - یک شرکت بیوتکنولوژی مستقر در کمبریج که روی مبانی ژنتیک عمر طولانی و بیماری‌های ناشی از پیری تحقیق می‌کند - این یافته‌ها مطرح‌کننده نقش مهم‌تر عامل ژنتیک، در رسیدن به عمری طولانی‌تر از آنچه انتظار می‌رود، هستند. پوکا، اخیراً هنگامی که همراه با لوییس کانکل از بیمارستان کودکان بوستون با پژوهشگران NECS همکاری می‌کرد، پویشی (scan) روی ژنوم ۳۰۷ نفر از افرادی که در ۱۳۷ خانواده مختلف عمری بسیار طولانی داشتند انجام داد که در آن ناحیه‌ای روی کروموزوم ۴ شناسایی شد، که در میان این افراد شیوع بالایی داشت^(۲). برای شناسایی ژن یا ژن‌هایی که در این ناحیه با طول عمر در ارتباط هستند، کارهایی در حال انجام است.

به گفته پرلز، مبانی ژنتیک عمر بسیار طولانی، احتمالاً شامل مجموعه‌ای از داشتن ژن‌های حفاظت‌کننده مشخص و نداشتن ژن‌های خطرزا است و البته عوامل محیطی نیز در خوب پیر شدن نقش‌هایی برعهده دارند. ولی پرلز اشاره می‌کند که در افراد با عمر بسیار طولانی شیوه زندگی سالم اهمیت کمتری نسبت به اثر ژن‌ها دارد. درحالی که بسیاری از صد ساله‌ها رفتارهای سالمی دارند، تعداد قابل توجهی نیز فاقد چنین عاداتی هستند. وی می‌گوید: «ما نمی‌توانیم درک کنیم چرا بسیاری از صد ساله‌ها [در زمینه رفتارهای سالم] هرچه خود انجام

1- *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 2002; 99: 8442-7.

2- *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 2001; 98: 10505-8.