LIBRIS | We know books

JAMES W. CLEMENT
ȘI KRISTIN LOBERG

RESETEAZĂ-ȚI METABOLISMUL

CUM ÎȚI POȚI PRELUNGI VIAȚA PRIN POST INTERMITENT, RECICLAREA PROTEINELOR ȘI DIETA KETOGENICĂ

Traducere din limba engleză de
ELENA ARHIRE

LITERA
București

LIBRIS | We know books

Cuprins

Cuvânt-înainte **11**

Introducere **17**
Comutatorul

Capitolul 1 ..... **33**
Insula Paștelui și pacienții cu transplant

Capitolul 2 ..... **49**
„Camioanele" de deșeuri și fabricile de reciclare

Capitolul 3 ..... **65**
Piticii și mutanții

Capitolul 4 ..... **91**
Locuitorii din Okinawa, călugării și
adventiștii de Ziua a Șaptea

Capitolul 5 ..... **126**
Copiii epileptici și cicliștii de renume mondial

Capitolul 6 ..... **150**
Oamenii peșterilor și industriașii

Capitolul 7 ..... **185**
Nucile și vacile hrănite cu porumb

LIBRIS | We know books

Capitolul 8 213
Balenele, rozătoarele și fumătorii

Capitolul 9 237
Înțepăturile în deget și listele de cumpărături

Concluzie 274
O dragoste de viață sănătoasă

Mulțumiri 278
Note 280
Indice 297
Credite foto 303

LIBRIS | We know books

Capitolul 1

Insula Paștelui și pacienții cu transplant

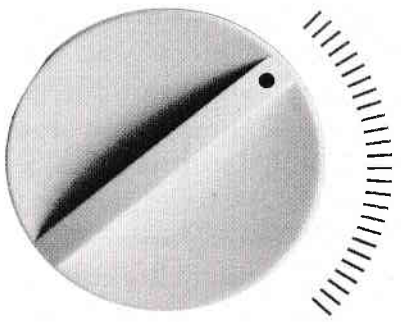
Conceptul de Comutator mi-a venit prima oară în minte când citeam un studiu al profesorului Stephen Spindler de la Universitatea din California, aflată în Riverside, despre modul în care reducerea calorică previne cancerul la șoareci.[1] Era probabil studiul cu numărul 500 pe care îl devorasem în 2013 referitor la reducerea calorică, post, ketogeneză și longevitate, deoarece devenisem ușor obsedat să-mi dau seama cum i-aș fi putut ajuta pe părinții mei să trăiască peste 100 de ani fără să sufere de pe urma flagelurilor zilelor noastre: diabet, boli de inimă și demență. Am dat de sfaturile obișnuite: evită alimentele rafinate, procesate, în special pe cele cu mult zahăr, grăsimi și sare, fii activ, dormi bine, nu fuma și nu bea prea mult alcool. Dar am întâlnit și o mulțime de materiale îngropate în literatura științifică despre care nu mai auzisem și care erau nu doar incontestabile, ci și convingătoare. Îți vine să crezi sau nu, există dovezi solide care susțin că unele fructe lemnoase (nuci) sunt mai bune decât altele, că un consum prea mare de proteine poate fi dăunător (iar anumite proteine de origine animală sunt mult mai dăunătoare decât altele), că mâncatul

LIBRIS We know books

mai multor mese reduse cantitativ pe întreaga durată a zilei nu este ideal, că anumite vitamine – cum ar fi vitamina E – îți pot *crește* riscul de a face cancer, dar și faptul că fumatul unui trabuc, din an în Paște, chiar te-ar putea ajuta să trăiești mai mult!

Confruntarea cu asemenea date m-a făcut să-mi doresc să sap mai adânc și să înțeleg mai profund funcționarea corpului uman și șansele sale de a rămâne tânăr din punct de vedere celular. Și într-o bună zi mi-am dat, în sfârșit, seama: toate cercetările personale pe care le realizasem și miile de pagini pe care le citisem mă conduceau la ideea Comutatorului, un mecanism unic al organismului care activează un anumit proces, dezactivând în același timp procesul complementar al acestuia. Tehnic vorbind, Comutatorul este un complex proteic numit mTOR, abreviere de la „ținta mecanicistă a rapamicinei" (numită anterior „ținta rapamicinei la mamifere"). După cum am menționat pe scurt în introducere, mTOR este un Comutator pe care îl are aproape fiecare celulă (cu excepția celor sangvine), iar el fie activează modul de autocurățare al celulei (autofagie) – pe de o parte, eliminând din corp materialele toxice și cancerele în formare, iar pe de altă parte, arzând grăsimile –, fie îi permite organismului să producă mai multe proteine, să stocheze cât mai multă energie cu putință (glucoză și grăsimi) și să construiască mai multe celule. (Uneori, chiar e de dorit să producem mai multe proteine, să stocăm mai multe grăsimi și să construim mai multe celule – vezi Capitolul 9 –, dar în nici un caz nu trebuie să excludem permanent regenerarea celulară și autocurățarea.) Când aceste procese anabolice sunt duse la extrem, cum se întâmplă în cazul omului modern din cauza stilului său de viață, se poate declanșa boala.

COMUTATORUL



R-ul din mTOR reprezintă, așa cum s-a menționat anterior, *rapamicina*, un compus produs de fapt de o bacterie. Pentru a înțelege pe deplin mTOR-ul și a pune acest concept de Comutator celular într-o perspectivă mai amplă, să facem o scurtă călătorie în timp. Începutul acestei povești poliției are loc odată cu o invenție foarte puternică: microscopul electronic.

A vedea nevăzutul

Perfecționarea microscopului electronic în prima parte a secolului XX a dus la multe schimbări de paradigmă în medicină. Acest lucru a fost posibil în mare parte datorită apariției lentilelor electromagnetice. Folosind lentile magnetice pentru focalizarea și direcționarea particulelor de electroni, ale căror lungimi de undă sunt de 100 000 mai mici decât ale undelor de lumină, aceste microscoape pot oferi imagini mărite de până la 10 milioane de ori. Ele ne permit să vedem lucruri care sunt

LIBRIS We know books

invizibile pentru microscoapele normale, cum ar fi bacteriile, virusurile și fragmentele celulare minuscule. În 1955, Christian de Duve, cercetător la Universitatea Catolică din Louvain, și Alex Novikoff, cercetător la Colegiul Medical din Vermont, au folosit un microscop electronic pentru a detecta pentru prima oară în interiorul celulelor bariere asemenea unor membrane care reţin părţi componente și le digeră. Duve a numit lizozom acest organit celular, însemnând „corp de slăbit", pentru a-i descrie proprietăţile digestive, iar în 1974 a câștigat pentru această descoperire Premiul Nobel în fiziologie sau medicină.

În 1961, Keith Porter, profesor la Institutul Rockefeller din New York – un deschizător de drumuri în domeniul microscopiei electronice – și studentul său postdoctoral Thomas Ashford au folosit un microscop electronic pentru a examina celulele hepatice ale șobolanilor impregnate cu glucagon, un hormon secretat de pancreas care, printre altele, face ca glucoza să fie produsă de ficat și eliberată în sânge. Porter și Ashford sunt recunoscuți ca fiind primii oameni de știință care au observat autofagia, deși aveau să treacă zeci de ani până să fie înțeleasă.

Poveste despre doi hormoni

Hormonul glucagon este produs de celulele alfa aflate în insulele lui Langerhans din pancreas.

Secreţia de glucagon este stimulată de absorbţia de proteine, de o concentraţie scăzută a glucozei din sânge (hipoglicemie) și de mișcare. Este inhibată de ingestia de carbohidraţi.

Insulina este produsă de celulele beta din insulele lui Langerhans ca reacţie la alimente, în special la carbohidraţi. Rolul insulinei este de a scădea nivelul de glucoză din sânge și de a favoriza stocarea glucozei în grăsimi, în mușchi, în ficat și în alte ţesuturi ale corpului.

Glucagonul este yin-ul pentru yang-ul insulinei. Se opune puternic acţiunii insulinei, ridicând concentraţia de glucoză din sânge prin favorizarea descompunerii glicogenului (forma în care glucoza este păstrată în celulele ficatului, în cele musculare și în cele grase) și prin stimularea producţiei de glucoză în ficat, din aminoacizi și glicerol, proces numit gluconeogeneză. Prin creșterea concentraţiei de glucoză din fluxul sangvin, glucagonul joacă rolul principal în menţinerea concentraţiilor de glucoză din sânge în timpul postului și al exerciţiilor fizice.

Odată ajunsă în sânge în cantităţi suficiente, insulina, un alt hormon produs de pancreas, avertizează celulele cu privire la prezenţa glucozei în fluxul sangvin, astfel încât celulele dependente de insulină să poată asimila glucoza pentru a o arde drept combustibil. Acest fenomen are loc în mitocondriile celulelor. (După cum voi arăta mai târziu, mitocondriile sunt organite intracelulare esenţiale, care produc energie.) Insulina și glucagonul sunt strâns legate, dar, în general, funcţionează ca două capete ale unui spectru, cantitatea de glucoză din fluxul sangvin fiind factorul decisiv în privinţa activării procesului: la un nivel prea scăzut, glucagonul este eliberat pentru a stimula producerea de mai multă glucoză; când se atinge un nivel suficient de ridicat de glucoză în sânge, se eliberează insulină. Cu ajutorul unui microscop electronic, Ashford și Porter au putut studia anumite membrane celulare aflate în diferite stadii de degradare sau descompunere. Ei au aflat și că, în literatura medicală, se documentase recent faptul că glucagonul descompune proteinele prin intermediul aceluiași proces. În anul următor, după ce a citit că oamenii de știință germani au observat în interiorul celulelor structuri mici, numite organite, specializate în degradarea membranelor, care se activează

UBBIS We know books

atunci când celulele sunt afectate sau înfometate, Duve a inventat termenul de „autofagie", pentru a descrie procesul de creare a membranelor, de reținere și de digerare a compușilor intracelulari nocivi.

Abia un deceniu mai târziu, unul dintre mecanismele celulare esențiale implicate în dezactivarea autofagiei, mTOR-ul, avea să fie elucidat printr-o altă descoperire, aflându-se despre aceasta dintr-o pură întâmplare, pe teritoriul unei insule îndepărtate, care are doar 22 de kilometri lungime și 11 kilometri lățime.

Descoperirea Comutatorului

Insula Paștelui este o mică insulă vulcanică din sud-estul Pacificului, populată inițial de polinezieni, în primul mileniu al erei noastre, și numită de băștinași Rapa Nui (adică „Buricul Pământului"). Se află la peste 3 218 kilometri distanță de coasta Americii de Sud și la 1 770 de kilometri distanță de cea mai apropiată insulă polineziană, numită Pitcairn, unde s-au ascuns răsculații de pe celebra navă regală *Bounty* din secolul al XIX-lea. La un moment dat insula era populată de peste 15 000 de băștinași, dar, când a descoperit-o exploratorul olandez Jacob Roggeveen, în duminica Paștelui din anul 1722, pe ea mai rămăseseră doar câteva mii de locuitori. Pentru a comemora ziua în care a descoperit-o, el a numit-o Insula Paștelui. Astăzi, insula aparține statului Chile și face parte din Patrimoniul Mondial UNESCO, fiind renumită pentru vestigiile sale arheologice, printre care și aproape nouă sute de statui monumentale numite *moai*, create de băștinași în secolele al XIII-lea și al XVI-lea.



În 1972, cercetătorii canadieni de la Universitatea McGill au prelevat probe de sol de pe Insula Paștelui și au descoperit *Streptomyces hygroscopicus*, o bacterie care secretă un compus menit să oprească creșterea fungilor concurenți, ca să absoarbă cât mai multe substanțe nutritive. Cercetătorii au numit acest compus rapamicină, în onoarea denumirii originare a insulei. S-a dovedit că rapamicina acționează asemenea unui antibiotic, având puternice efecte antibacteriene, antifungice și imunosupresoare. În laboratoarele de cercetare Ayerst din Montréal, unde rapamicina a fost izolată ceva mai târziu în același an, Suren Sehgal a observat că acest compus avea atribute de suprimare a tumorilor; el a trimis un eșantion la Institutul Național al Cancerului (INC) din SUA.[2] Rapamicina a fost atât de eficace în inhibarea mai multor tulpini de celule canceroase, încât INC a propus-o ca medicament pentru a fi dezvoltat cu prioritate.

LIBRIS We know books

La începutul anilor '80, laboratoarele au început să studieze rapamicina, iar în următorul deceniu au apărut numeroase lucrări științifice care raportau efectul său inhibitor asupra creșterii celulare la musculițe de oțet, la drojdie, la viermi cilindrici, la fungi, la plante și, cel mai important pentru noi, la mamifere. Abia în 1994 oamenii de știință au descoperit, în cele din urmă, versiunea pentru mamifere a TOR-ului – de unde și numele de mTOR –, grație activității lui David Sabatini și a colegilor săi de la Facultatea de Medicină a Universității Johns Hopkins și de la Centrul de Studiere a Cancerului Sloan Kettering din New York.[3] În cazul tuturor acestor organisme, mecanismul inhibitor implică o conectare la proteinele-țintă, denumite, în ansamblu, „ținta rapamicinei" (TOR). Rapamicina se fixează pe TOR exact ca o cheie într-un lacăt și, astfel, activitatea TOR-ului scade. În continuare voi folosi termenul mai precis de „mTOR" – „m" de la „mecanicist" –, deoarece așa este denumit în literatura de specialitate și pentru că vorbim în primul rând despre modul în care TOR-ul acționează în cazul oamenilor.

Descoperirea rapamicinei, care a dus la descoperirea mTOR-ului, le-a permis oamenilor de știință să înceapă cartografierea căilor biologice care duceau la activarea sau, dimpotrivă, la inhibarea mTOR-ului și a efectelor produse de acestea. Una dintre observațiile lor a fost că, atunci când este activat mTOR-ul, se suprimă autofagia, iar când este dezactivat mTOR-ul, se declanșează autofagia. Acest proces controlează, într-un anumit sens, dacă celula se află într-o fază *anabolică* (de creștere) sau într-o fază *catabolică* (de autocurățare). Deci ne putem gândi la funcțiile mTOR-ului ca la nodul central al sistemului de semnalizare al celulelor, ca la centrul de comandă și control al celulei. Există un motiv pentru care acest mecanism s-a conservat vreme de peste 2 miliarde de ani, în cursul evoluției: el este un regulator

principal al creșterii celulelor și al metabolismului, unul dintre secretele modului în care este orchestrat metabolismul celulelor – adică viața. Și este esența Comutatorului.

Astăzi rapamicina este folosită la pacienții care beneficiază de transplanturi de organe, pentru a preveni respingerea organului, și a devenit unul dintre cele mai promițătoare medicamente în combaterea cancerului și a îmbătrânirii. Întrucât a extins durata de viață a tuturor organismelor pe care a fost testată în laborator, ea este cercetată și pentru capacitatea de a reduce riscul de apariție a diabetului, a bolilor de inimă, a afecțiunilor neurodegenerative, a declinului sistemului imunitar și pentru capacitatea de a preveni îmbătrânirea în general. În prezent, conduc o serie de studii clinice pentru a vedea dacă folosirea intermitentă a rapamicinei pe termen lung (mai exact, o dată pe săptămână) de către persoanele în vârstă le poate proteja de bolile asociate îmbătrânirii. De asemenea, în întreaga lume sunt efectuate numeroase alte studii care evaluează efectele pozitive ale medicamentului asupra biologiei umane. Să analizăm câteva dintre efectele principale, în special în ceea ce privește prelungirea duratei de viață.

Rapamicina și îmbătrânirea

Descoperirea efectelor rapamicinei asupra proceselor celulare a început cu o enigmă. În anii '90, Zelton Dave Sharp – farmacolog la The Sam and Ann Barshop Institute for Longevity and Aging Studies din cadrul Texas Health Science Center din San Antonio – studia șoareci care aveau o afecțiune numită nanism hipofizar. Din cauza unei deficiențe la nivelul hipofizei[4], acești șoareci nu produc suficienți hormoni de creștere pentru o

UBBIS We know books

dezvoltare normală. Deși erau subdezvoltați, acești șoareci pitici beneficiau de o longevitate impresionantă, trăind mai mult decât șoarecii normali. Oare exista vreo legătură între nanismul hipofizar și longevitate? Cum era posibil ca o eroare genetică ce făcea ca un animal să fie anormal de mic să îi și prelungească foarte mult viața?

În 1996, Michael Hall – biolog molecular la Biozentrum, un centru de cercetare al Universității din Basel – și echipa lui de cercetători au descoperit un nou mecanism biologic la drojdie, controlat de țintele proteice ale rapamicinei.[5] Ei au dezvăluit că, atunci când foloseau rapamicina pentru a bloca aceste proteine în drojdie, se producea același efect care apărea când drojdia era privată de hrană. Celulele de drojdie trăiau mai mult decât celulele obișnuite și erau mai mici. În 2017, Hall a obținut un premiu de la Albert Lasker Basic Medical Research pentru munca sa de cercetare. Constatarea lui Hall a stârnit imaginația științifică a lui Sharp. El s-a întrebat dacă nu cumva mTOR-ul era un „sistem de reacție nutritivă", care stabilea o legătură între restricțiile de dietă și restricțiile factorului de creștere (factorii de creștere sunt substanțele necesare pentru a stimula multe aspecte ale funcției celulare, inclusiv proliferarea, diferențierea și supraviețuirea). El a prezis apoi că șoarecii ar putea trăi mai mult dacă ar ingera rapamicină. Dar era o afirmație paradoxală: cum putea un medicament folosit timp de zeci de ani pentru a scădea sistemul imunitar să prelungească în același timp viața?

Sharp era însă pe cale să descopere ceva și nu și-a abandonat misiunea, jucând în cele din urmă un rol important în stabilirea datelor care au dus la rezolvarea acestui paradox misterios. La începutul anilor 2000, cercetările au demonstrat că rapamicina poate face ca viermii și musculițele de oțet

să trăiască mai mult.[6] Aceste studii – realizate nu numai de Sharp, ci și de alții – au arătat și că semnalizarea realizată de mTOR era dereglată la șoarecii pitici. „Semnalizare" se referă la un lanț de efecte sau procese de comunicare între molecule sau celule; „dereglarea" înseamnă, în esență, că semnalizarea este oprită. Ceea ce a urmat a fost o colaborare între Sharp, Randy Strong, cercetător principal în cadrul Programului de Testare de la Institutul Național pentru Studiul Îmbătrânirii (National Institute on Aging – NIA), și David Harrison, cercetător la Laboratorul Jackson din Bar Harbor, statul Maine. Munca lor a avut drept rezultat un studiu asupra șoarecilor, care a identificat rapamicina drept o substanță cu potențial de a extinde durata de viață la mamifere – prima lucrare de acest fel. Studiul a fost publicat în prestigioasa revistă *Nature,* în 2009, și a implicat mai bine de zece cercetători din diferite instituții din Statele Unite.[7]

Proiectarea și domeniul de aplicare ale acestui studiu au făcut ca rezultatele să fie mai convingătoare. Un grup de cercetători a crescut șoarecii care urmau să fie folosiți în cadrul studiului, iar un altul a lucrat la pregătirea rapamicinei pentru experiment. Fiecare laborator și-a crescut propriii șoareci dintr-un stoc inițial furnizat de Laboratorul Jackson, ceea ce a permis excluderea posibilității ca medicamentul să funcționeze pentru un grup de șoareci, dar nu și pentru un altul. Inițial, terapia urma să înceapă când șoarecii aveau aproximativ patru luni (tineri adulți), dar cantitatea de rapamicină de care este nevoie pentru a menține nivelurile necesare în sângele șoarecilor s-a dovedit extrem de scumpă, pentru că cea mai mare parte a medicamentului era distrusă în stomac înainte să ajungă în intestine, unde putea fi absorbită. Prin urmare, cercetătorii și-au propus să găsească o modalitate de a reduce cantitatea de rapamicină