

**LBRIS**

We know  
books

# CÂND ÎMBĂTRÂNEȘTE CREIERUL

Mituri și credințe  
despre un proces  
universal (și inevitabil)

Marina Bentivoglio  
Gigliola Grassi Zucconi

**LITERA**  
București

**CUPRINS**

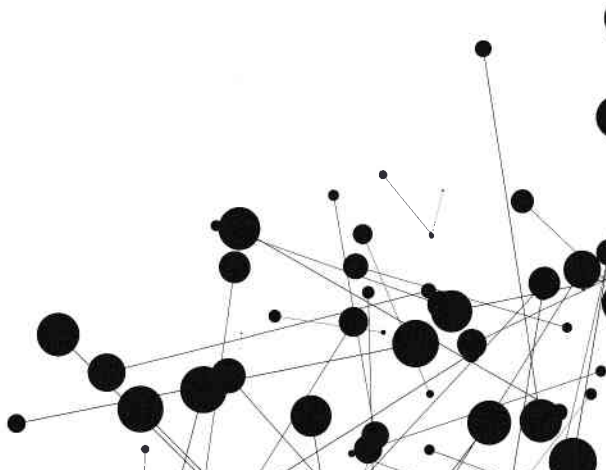
<b>Introducere</b>	7
<b>Ce este îmbătrânirea?</b>	13
<i>Putem măsura cât am îmbătrânit?</i>	16
Teorii despre îmbătrânire	17
Cât trăim?	19
Cât am putea trăi?	21
<i>Dacă am fi nemuritori?</i>	22
<b>Molecule, celule, structură</b>	25
Baza moleculară a îmbătrânirii creierului	27
Creierul ca organ distinct	30
<i>Nevoile energetice ale creierului</i>	34
Neuroni și sinapse	35
<i>Prima cuantificare a neuronilor</i>	42
<i>Sfârșitul unei dogme, o istorie intergenerațională</i>	50
Celule gliale	55
<i>Bătrânețea și inflamația</i>	62
Circulația cerebrală	66
Se reduce volumul creierului la bătrânețe?	73
Imaginile îmbătrânirii creierului	75
<b>Funcții</b>	79
Când creierul îmbătrânește sănătos	81
<i>Exemple de îmbătrâniri care îndeamnă la reflecție</i>	82
<i>Fabrica de emoții</i>	84
<i>Puterea minții mature</i>	86
Când creierul nu îmbătrânește sănătos	88
Plasticitatea creierului de-a lungul vieții	89
<i>Cum o anumită activitate poate schimba creierul:</i> <i>hipocampusul taximetriștilor londonezi</i>	90
Epigenetica	93

Declinul cognitiv fiziologic (normal)	98
Limita dintre declinul fiziologic și cel patologic (demențele)	105
<i>Stricăciunile provocate de boala Alzheimer</i>	107
Încetinirea îmbătrânirii	110
<i>Dialogul intestin–creier</i>	114
Ritmurile circadiene și somnul	119
<i>Descoperirea ritmurilor circadiene: o poveste intrigantă</i>	122
Ceasurile biologice	123
Somnul și insomnia	127
<i>Reguli de igienă a somnului pentru vârstnici</i>	131
Concluzii: miturile care trebuie combătute	133
Când îmbătrânim, pierdem neuroni, și astfel ne pierdem memoria	135
La bătrânețe, declinul cognitiv reflectă reducerea în volum a creierului	136
Ne folosim doar 10% din creier	136
Bibliografie consultată	139
Bibliografie recomandată	141

**LBRIS**

We know  
books

# **CE ESTE ÎMBĂTRÂNIREA?**



**I**mbătrânirea este pierderea progresivă a funcțiilor țesuturilor și organelor care alcătuiesc corpul nostru. Ea apare deoarece, cu timpul, celulele care compun aceste organe încetează să mai funcționeze, după ce au acumulat prea multe stricăciuni și au devenit incapabile să le repare în mod eficient.

Îmbătrânirea nu este un proces activ, în ADN-ul nostru neexistând gene care să „programeze” îmbătrânirea. În schimb, există gene care cresc susceptibilitatea organismului la bolile tipice bătrâneții, precum și gene care cresc factorii de protecție sau de reparare celulară. Pondere genetică în ritmul de îmbătrânire este de ordinul a 20–25%, în timp ce mediul și stilul de viață (epigenetica) sunt considerați, actualmente, drept cei mai importanți factori. Nici un proces nu poate explica, singur, toate variațiile dinamicii îmbătrânirii, deoarece vorbim de o situație extraordinar de complexă, care diferă de la o persoană la alta, ba chiar de la un organ la altul al aceleiași persoane.

Dacă pentru alte perioade ale vieții, cum sunt copilăria și adolescența, putem prezice intervalul de timp în care au loc anumite schimbări, acest lucru este imposibil în cazul îmbătrânirii: fiecare persoană îmbătrânește în felul său, ba, mai mult, la nivelul organelor aceleiași persoane, unul poate începe să îmbătrânească la 30 de ani, iar altul la 70 de ani. Același lucru e valabil și în privința creierului. Interesant este

## **Putem măsura cât am îmbătrânit?**

Din cauza complexității factorilor implicați în procesul de îmbătrânire, este destul de complicat să se „măsoare” vârsta unei persoane sau a organelor sale. Dificultatea constă în faptul că țesuturile, organele și întregul organism îmbătrânesc fiecare „în felul lor”, și nu neapărat în relație directă cu vârsta. Astfel, gradul de îmbătrânire pe care îl prezintă în realitate, adică „vârsta lor biologică”, poate fi apropiat de „vârsta cronologică” sau foarte îndepărtat. Cunoașterea vârstei biologice este un factor critic în înțelegerea naturii îmbătrânirii și a bolilor acesteia. Dar, deși această problemă este abordată de zeci de ani, abia în 2011 a fost găsită o primă soluție. Aceasta s-a datorat muncii unui genetician de la Universitatea din California, Steve Horvath, care a conceput calculul „ceasului de îmbătrânire biologică” (*biological aging clock*). Bazându-se pe studii de epigenetică (studiul modificărilor chimice și structurale ale ADN-ului care nu îi modifică secvența, dar care influențează expresia genelor), Horvath a observat că, în cadrul celulei, pe măsură ce aceasta îmbătrânește, apar modificări epigenetice care par să marcheze foarte precis timpul. Examinând zeci de mii de celule, din cele mai diverse țesuturi, el a putut observa că modificările constau în legarea unui anumit grup chimic, grupul metil, de molecula de ADN. Prin dezvoltarea unui algoritm special pentru calcularea gradului de metilare, Horvath a conceput o metodă deosebit de precisă de evaluare a vârstei biologice. Această metodă, perfecționată ulterior, s-a dovedit capabilă nu numai să definească diferitele capacități funcționale în legătură cu îmbătrânirea, ci și să prevadă mortalitatea cauzată de disfuncțiile diferitelor organe și sisteme.

Însă faptul că, deși îmbătrânirea creierului este caracterizată de un proces de declin, în mod paradoxal, procesele implicate în etapele dezvoltării sale par să se desfășoare în sens invers, cu un declin mai timpuriu în zonele creierului care s-au dezvoltat mai târziu.

Așadar, în ciuda vârstei cronologice identice și în absența bolii, starea cognitivă a persoanelor de peste 65 de ani diferă profund de la o persoană la alta, unii subiecți fiind

semnificativ compromiși, iar alții comparabili cognitiv cu cei tineri. Declinul funcțional al creierului nostru (și, prin urmare, al minții noastre) este mult mai îngrijorător și conșternant decât încetarea treptată a capacităților funcționale ale diferitelor organe și sisteme care ne alcătuiesc organismul.

Este demn de menționat faptul că incidența populației în vârstă de peste 65 de ani în țările UE este în prezent de aproximativ 20%, Italia deținând recordul, de 22,3%, în 2017, urmată de Grecia, Germania și Spania. De asemenea, s-a estimat că, în 2050, 53% din populația adultă va fi formată din persoane de peste 65 de ani. Acest lucru înseamnă că îmbătrânirea se află din ce în ce mai mult în centrul atenției unei game largi de discipline, de la sociologie la demografie și economie. În plus, existența unei populații tot mai vârstnice modifică perspectivele individuale și colective, generează noi cerințe și probleme și pune biomedicina în fața unor întrebări sensibile, multe dintre ele legate de creier.

## Teorii despre îmbătrânire

Care este sensul îmbătrânirii? De ce și când începe îmbătrânirea? Cum evoluează? Deși aceste întrebări au făcut obiectul a nenumărate dezbateri, care au dat naștere la numeroase teorii, nu s-a găsit niciodată un răspuns definitiv.

Odată cu explozia biologiei moleculare și a geneticii, s-a emis ipoteza că îmbătrânirea ar fi rezultatul unei programări genetice. Adică ea ar fi „benefică“ din punct de vedere evolutiv, beneficiul fiind unul demografic, adică acela de a face loc altor indivizi mai activi. Cu toate acestea, în practică, nu s-au găsit gene care să fi evoluat pentru a „activa“ îmbătrânirea.

Printre cele mai cunoscute teorii se numără teoria „somei de uz temporar“ (*disposable soma*), care sugerează că organismele investesc într-adevăr energie în întreținerea corpului și a funcțiilor fiziologice, dar numai pentru o perioadă suficientă pentru a-și îndeplini funcția de reproducere.

De o importanță deosebită este teoria radicalilor liberi, conform căreia la baza procesului de îmbătrânire ar sta stresul oxidativ pe care aceștia îl provoacă la nivel celular. Stresul oxidativ reprezintă un dezechilibru între producția normală de substanțe oxidante și neutralizarea acestora de către sistemele antioxidante. Radicalii liberi sunt molecule instabile prin natura lor, deci foarte reactive, gata să se lege de alte molecule și să le modifice astfel funcția. Radicalii liberi sunt produși continuu în interiorul organismului și, atunci când eliminarea lor este deficitară, acumularea acestora duce la instalarea stresului oxidativ, capabil să afecteze celulele, inclusiv ADN-ul acestora.

O teorie foarte recentă este cea a senescentei celulare, care afirmă că reînnoirea normală a celulelor se dezechilibrează odată cu vârsta, cu consecința acumulării de celule senescente care nu sunt eliminate adecvat, ceea ce duce la o stare de toxicitate care dăunează celulelor din jur.

Conform teoriei imunosenescentei, îmbătrânirea sistemului imunitar (și în special a așa-numitei „imunități adaptive“, condusă de limfocite) ar duce în sine la o slăbire a apărării imunitare, care, împreună cu starea de inflamație cronică ușoară caracteristică îmbătrânirii, ar oferi un teren deosebit de fertil pentru dezvoltarea unei game largi de patologii.

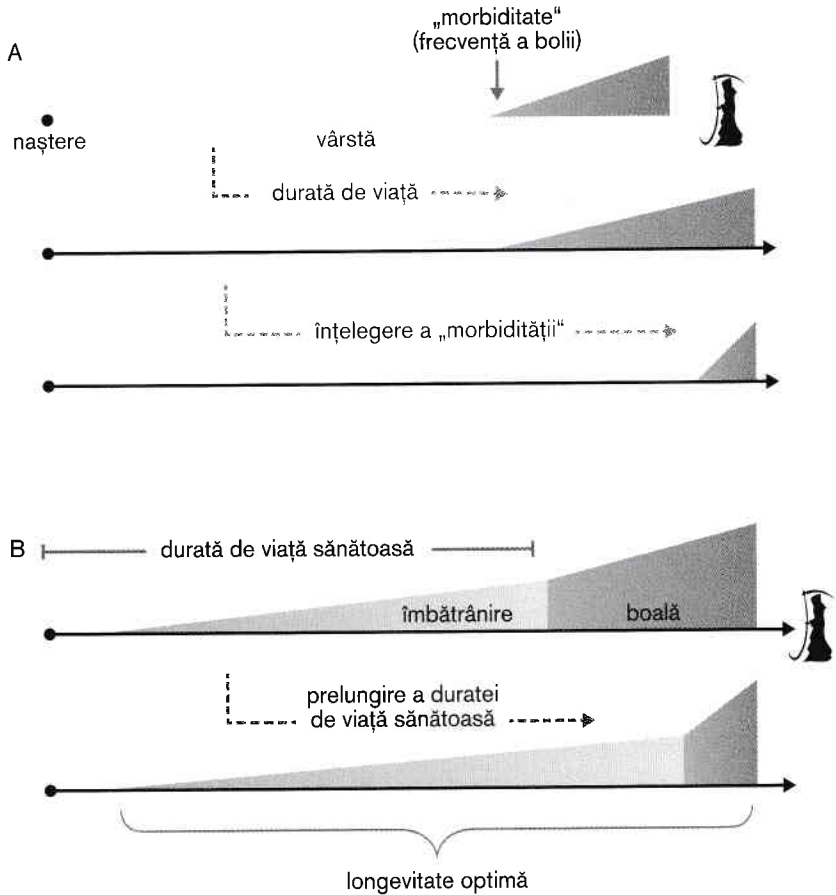
Departamentul conceptual de teoriile menționate până acum, dar adesea susținută în prezent, este teoria desincronizării, potrivit căreia încetarea sincronizării ritmurilor circadiene

(numeroasele funcții ritmice ale organismului de-a lungul a douăzeci și patru de ore, de la alternanța somnului și a stării de veghe până la ingestia de alimente) ar putea fi responsabilă de unele disfuncții metabolice și cardiovasculare care stau la baza îmbătrânirii. De fapt, odată cu vârsta se produce adesea o „derivă” a acestor ritmuri circadiene care ne mențin starea de bine, cum sunt ciclul somn-veghe și ciclurile hormonale. Din punct de vedere experimental, impunerea unor condiții de desincronizare la animalele de laborator, precum modificarea perioadelor de lumină/întuneric sau de hrănire, declanșează prematur anumite procese tipice îmbătrânirii celulare.

## Cât trăim?

Câți ani trăim actualmente și care este „speranța de viață” a noastră? Cele mai recente date disponibile publicate de Eurostat pentru 2015 arată o medie de 77,9 ani pentru cele 28 de țări europene, cu diferențe notabile în funcție de sex și naționalitate. În cazul femeilor, speranța de viață variază de la 85,7 ani în Spania la 85,5 ani în Franța, 84,9 în Italia, 83,1 în Germania și 82,8 în Marea Britanie. În cazul bărbaților, aceasta este mai redusă, variind de la 80,3 ani pentru Italia la 80,1 ani pentru Spania, 79,2 pentru Franța și Marea Britanie și 78,3 pentru Germania.

Întrebarea despre „cum” am putea trăi anii care ne așteaptă pune alte probleme. În primul rând, trebuie să facem distincția între durata vieții, exprimată prin speranța de viață, care cuprinde întreaga existență (definită și ca durată de viață sau *lifespan*), și partea care este trăită într-o



**Figura 1: Adăugarea de viață anilor, nu de ani vieții.** A) Durata optimă de viață nu este determinată de longevitate în sens strict, ci de întârzierea cât mai mult posibil a apariției bolilor cronice invalidante caracteristice îmbătrânirii (reducerea morbidității). B) Aceasta înseamnă că longevitatea rămâne aceeași, dar se prelungeste perioada bătrâneții în care oamenii au o stare de sănătate bună și se reduce perioada în care suferă de boli. Acesta este principalul obiectiv al studiilor clinice și experimentale actuale privind îmbătrânirea.

stare generală de sănătate bună (definită ca durată de viață sănătoasă sau *healthspan*), care coincide rareori cu durata de viață. De asemenea, trebuie să facem distincția între perioada în care persoana își păstrează capacitățile cognitive intacte (definită ca *mindspan*), care poate să nu coincidă cu celelalte două.

Pe aceste durate de viață diferite și pe optimizarea lor se investesc în prezent resurse enorme, astfel încât să ne putem pregăti cât mai bine pentru acel mâine care, exprimat doar în cifre, poate fi înspăimântător.

Prin urmare, în prezent, este necesar mai degrabă să adăugăm viață anilor decât ani vieții.

## Cât am putea trăi?

Speranța de viață crește progresiv, iar durata medie de viață, atât pentru bărbați, cât și pentru femei, în ultimii 150 de ani, a crescut cu trei luni pe an. În Italia, numărul de centenari a ajuns la 17 000 în 2017. În plus, se estimează că toți cei născuți începând cu 1999 vor avea posibilitatea să ajungă la vârsta de 100 de ani.

La fel ca mulți alți parametri biologici, durata de viață mai mare decât media, adică longevitatea, este determinată, în parte, și de potențialul genetic caracteristic rasei umane (în proporție de 25–33%), în timp ce procentul rămas trebuie atribuit rolului determinant al condițiilor de mediu, care s-au schimbat dramatic de-a lungul timpului, fie că vorbim de condițiile de igienă, de tipul de alimentație sau, în general, de numărul mare de instrumente de diagnostic și de terapie de care dispunem astăzi.

## **Dacă am fi nemuritori?**

Cea mai veche mărturie a întrebării care a frământat dintotdeauna omenirea, „De ce moartea și nu nemurirea?” o găsim în *Epopoea lui Ghilgameș*, text care relatează faptele legendarului rege sumerian al orașului Uruk, scris pe tăblițe de lut, datând de aproximativ 4 500 de ani, între 2600 și 2500 î.Hr., și catalogat ca un poem despre căutarea nemuririi. Dar și alte texte din literatura mesopotamiană citează tema nemuririi, ca în mitul lui Adapa (Adam din cultura noastră), primul om creat de zeul Enki, perfect în inteligența și bunătatea sa, care și-a văzut nemurirea respinsă pentru că l-ar fi plasat la același nivel cu zeul însuși.

Din epopeea lui Ghilgameș provin următoarele cuvinte splendide, care îl mustră pe protagonistul obsedat de căutarea nemuririi:

Ghilgameș, unde fugi? Viața pe care o cauți nu o vei găsi. Când zeii au creat oamenii, le-au dat moartea, dar au păstrat viața în mâinile lor. Și atunci, Ghilgameș, caută să-ți satisfaci trupul. Bucură-te de zi și de noapte, fă din fiecare clipă un festin! Ziua și noaptea sunt pentru desfătarea ta! Îmbracă-te în veșminte curate, spală-ți părul, îmbăiază-te în ape, privește cu bucurie la copilul care te ține de mână. Și fă-ți soția bucurasă în brațele tale!

Acestea sunt ultimele cuvinte din ce a mai rămas din poemul lui Ghilgameș. Protagonistul, care rătăcește în căutarea secretului nemuririi, este mustrat de Siduri, paharnicul lui Șamaș (zeul justiției) pentru că a neglijat exercitarea puterii alergând după o himeră. Deși nu știm dacă poemul conținea narațiunea potopului universal, el conține cel puțin întâlnirea lui Ghilgameș cu strămoșul îndepărtat care a supraviețuit potopului.

O satiră fantastică a nemuririi, mai aproape de noi, a fost creată de Jonathan Swift (pe vremea căruia speranța de viață era de aproximativ 40 de ani)

Potrivit unor cercetări recente publicate într-o prestigioasă revistă științifică, durata maximă de viață posibilă în cazul oamenilor ar fi de 125 de ani, plasând această vârstă ca limită biologică și acordându-i-se un prag de probabilitate de o persoană la zece mii. Cu toate acestea, cercetarea nu a ajuns încă la un consens unanim, deoarece alți oameni de știință susțin

În romanul *Călătoriile lui Gulliver* (1726), care denunță ambiția de a trăi veșnic și „ascensiunea spre longevitate” pe care o trăim astăzi. Struldbrugii, pe care Gulliver îi întâlnește în ținutul Luggnagg, pentru care moartea este înlocuită de bătrânețea veșnică, sunt o metaforă a unei vieți nemuritoare într-o societate de muritori. La acești indivizi, viața se oprește într-o fază foarte senilă de degradare corporală și de decădere a intelectului. Ca urmare, struldbrugii sunt netratabili, respingători și trăiesc într-o stare de mare disconfort și suferință profundă, deoarece au pierdut pe toată lumea, familia și prietenii, și își amintesc doar ceea ce au învățat în trecut, în timp ce mediul și structura socială din jurul lor evoluează permanent. Astfel, după două sute de ani, nemuritorii nu mai înțeleg mediul în care trăiesc, nu mai reușesc să folosească limbajul semenilor lor muritori și devin obiectul urii și disprețului oamenilor de rând cu care trăiesc.

Când ajungeau la vârsta de optzeci de ani [...], aveau, pe lângă toate extravagantele și slăbiciunile celorlalți bătrâni, multe altele, născute din perspectiva oribilă de a nu muri niciodată. Erau nu numai încăpățânați, furioși, avari, duri, vanitoși și trâncănitori, ci și incapabili de prietenie și de orice afecțiune naturală [...]. La vârsta de nouăzeci de ani, le cădeau dinții și părul. Apoi, își pierdeau palatul gurii și mâncau și beau ce aveau fără gust, fără poftă de mâncare [...].

Erau cel mai dureros spectacol din câte am văzut în viața mea, iar femeile sufereau chiar mai mult decât bărbații [...]. Bolile lor se prelungeau, nici nu se agravau, nici nu se ameliorau. Când vorbeau, uitau denumirile lucrurilor și numele oamenilor, chiar și a celor mai apropiați prieteni și rude [...]. Întrucât limba țării se schimba continuu, struldbrugii născuți într-o epocă nu se mai înțelegeau cu cei aparținând alteia [...] și nici nu mai puteau, după vreo două sute de ani, să poarte o conversație mai lungă de câteva cuvinte cu vecinii lor muritori, suferind astfel dezavantajul de a trăi ca niște străini în propria țară.

că, având în vedere imposibilitatea de a prezice progresul în medicină și tehnologie, această limită ar putea fi mărită.

În sfârșit, singurul răspuns cert pe care îl putem da astăzi la întrebarea cât am putea trăi este longevitatea record (dovedită de registrul de stare civilă) atinsă de franțuzoaica Jeanne-Louise Calment (1875–1997), care a trăit 122 de ani

și 164 de zile. La vârsta de 85 de ani, doamna Calment s-a apucat de scrimă, iar la o sută de ani s-a lăsat de fumat, dar numai pentru că nu mai era capabilă să își aprindă singură țigara (un gest care necesită o precizie remarcabilă a coordonării motrice) și, în orice caz, continua să meargă cu bicicleta (o activitate „automată“, cu o memorie „explicită“ care se menține în timpul îmbătrânirii, dar care necesită o angajare remarcabilă a mușchilor, inimii și plămânilor) (așa cum se arată în secțiunea „Memoria“, p. 100).