

Zer dela-eta zahartzen gara?

(Why we age)

Leire Moreno-Cugnon¹, Miren Revuelta^{2*}, Ander Matheu^{3,4,5}

¹ Kantzer zelulen seinalizazio eta metabolismoaren laborategia, Biozientzietan ikerketa kooperatiboa (CIC bioGUNE)

² Fisiologia Departamentua, Medikuntza eta Odontologia Fakultatea (UPV/EHU)

³ Onkologia Departamentua, Bionostia ikerketa zentroa

⁴ IKERBASQUE, Basque Foundation for Science

⁵ CIBER of Frailty and Healthy Aging (CIBERfes), Carlos III Institutua

LABURPENA: Zahartzea bizidun guztietan gertatzen den prozesu natural bat da, denbora igarotzearen ondoriozko gainbehera funtzional gisa defini daitekeena. Gaur egun, hainbat hipotesi proposatu dira zahartzearen zergatia azaltzeko, eta horien artean aurkitzen da zelula amak agortzearen ikerketa-lerroa. Zelula amak, berritze-gaitasuna izateaz gain, ondoren zelula diferentziatuak sortzeko gai dira, baina kopuru aldetik murriztuz doaz zahartzaroarekin. Zehazki, garuna da zahartzaroak fisiologikoki gehien kaltetzen duen organoa. Adinak eragindako garuneko zelula amen agortze honek neuronon berritzea zailtzen du eta, ondorioz, indibiduo helduetan ikus dezakegun gainbehera kognitiboa eragiten du. Neurogenesisia garuneko eremu espezifikoetan gertatzen da, bentríkulu azpiko eremuan eta hipokanpoko granulu azpiko eremuan, eta azken ikerketen arabera, haurtzaroan zein zahartzaroan gertatzen den prozesu bat da. Beraz, oso garrantzitsua da zahartzaroan zehar zelula ama hauen funtzioa nola mantendu daitekeen ikertzea, alderdi kognitiboan gertatzen diren galerak ekiditeko.

HITZ GAKOAK: zahartzaroa; neurogenesisia; garuneko zelula amak.

ABSTRACT: Aging is a natural human process that produces functional impairment. Numerous hypotheses try to explain human aging, such as seeing aging as an effect of the exhaustion of stem cells. Stem cells have renewal and differentiation capacity and the number of these cells decreases with aging. Brain is one of the most affected organs during aging. The decrease of Neural Stem Cells (NSC) reduces neuronal regeneration, provoking cognitive decline. Neurogenesis occurs in specific niches of the brain: the subventricular zone and the dentate gyrus of the hippocampus. Recent studies have demonstrated that this neurogenesis occurs not only in the childhood but also as the individual ages. It is therefore extremely important to investigate how to maintain neural stem cell function during aging in order to reduce cognitive decline.

KEYWORDS: aging; neurogenesis; neural stem cells.

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Miren Revuelta. Fisiologia saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU), Leioa. – miren.revuelta@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0001-8126-2050

Nola aipatu / How to cite: Moreno-Cugnon, Leire; Revuelta, Miren; Matheu, Ander (2023). «Zer dela-eta zahartzen gara?». *Ekaia*, 43, 2023, 139-148. (https://doi.org/10.1387/ekaia.23255).

Jasotze-data: 2021, abenduak 9; Onartze-data: 2022, urtarrilak 31.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2023 UPV/EHU

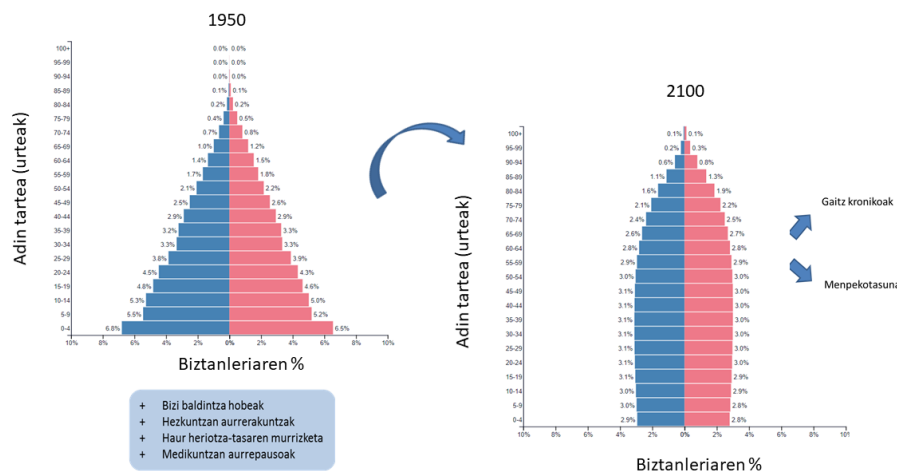


Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

SARRERA

Zahartzea bizidun guztietan gertatzen den prozesu natural bat da, denbora igarotzearen ondoriozko gainbehera funtzional gisa defini daitekeena. Prozesu hau gorputzeko zelula eta ehun orotan pairatzen da; haien funtzioa kaltetuz doa da eta, azken buruan, indibiduoaren heriotza eragiten du.

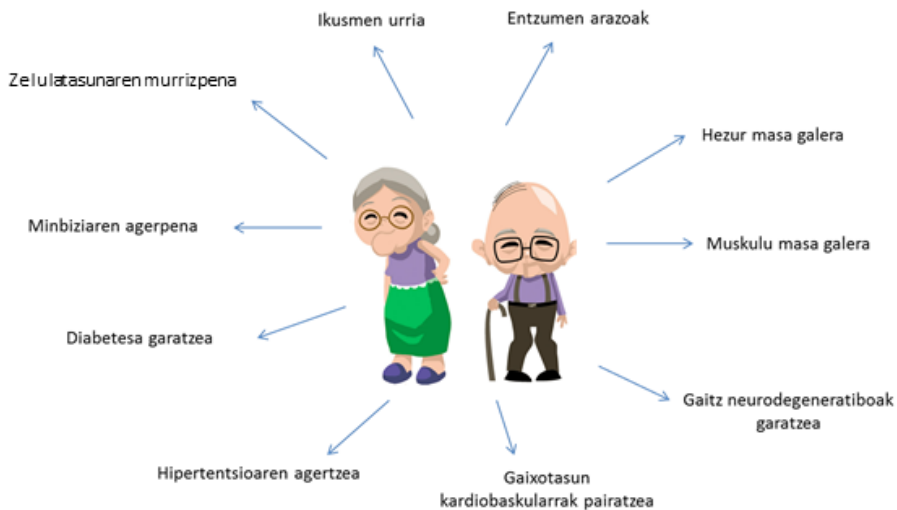
Azken urteotan bizi-baldintzetan eta hezkuntzan gertatu diren hobekuntzek —haurren heriotza-tasa murriztea eta medikuntza arloan egon diren aurrerapenak, besteak beste— izugarri handitu dute mundu mailako bizi-itxaropena. Euskal Herrian zehazki, datuek argi uzten dute populazioa zahartzen ari dela urtetik urtera. Horren adibide da, soilik azken hiru hamarkadei begiratuta, 65 urtetik gorako biztanleria % 8,6tik % 22,1era igo dela. Dirudienez joera honek luzaro iraungo du; izan ere, iragarpenek proportzio hau 2030erako % 27,6koa izango dela diote. Era berean, 80 urtetik gorako biztanleria ere halako bi igoko da gizartean, % 5,5etik % 12,7ra¹ (1. irudia).



1. irudia. (a) 1950. urteko gizonezkoen (barra urdinez adierazita) eta emakumezkoen (barra gorriez adierazita) biztanleriaren ehunekoa (%) adin tarte ezberdinetan banatuta eta (b) 2100. urterako espero den aldaketa. 1950. urtetik gizartean agertutako hobekuntzak adierazten dira eta 2100. urterako espero ditugun ondorioak (Arg. populationpyramid.net- web orritik moldatua).

Bestalde, bizi-itxaropen maximoari dagokionez (118 urte), ez da aldaketa handirik izango, hurrengo 50 urteetan soilik 6 urte gehitzea espero baita¹. Estimazio hauek bat datoz inpaktu altuko zientzia-aldizkarietan argitaraturiko bi lan inpedientek frogatu dutenarekin, hau da, gizakion bizi-esperantza naturalki 115 urtera mugaturik dagoela^{1,2}. Biologikoki urte

hauek bi fasetan bana daitezkeela nabarmendu behar da: lehenengo, aldi osasuntsu bat, eta, bigarrenik, indibiduoak adinari loturiko gaitzak eta menpekotasuna pairatzen dituen aldi bat. Izan ere, azken hamarkadetan irabazitako bizi-itxaropenaren luzatzea estuki loturik dago menpekotasuna eta gaixotasun kronikoak garatzearekin, hala nola Alzheimerra eta Parkinson gaixotasuna bezalako gaitz neurodegeneratiboak² (2. irudia). Beraz, gizartea zahartzea erronka izugarria da mundu mailan eta, ondorioz, azken urteotan interes nabarmena piztu da zahartze osasuntsu bat posible egin dezaketean mekanismoak zeintzuk izan daitezkeen argitzeko. Gaur egun, hainbat hipotesi proposatu dira zahartzearen zergatia azaltzeko, zelula amen agortzearen ikerketa-lerroa delarik horien artean³.

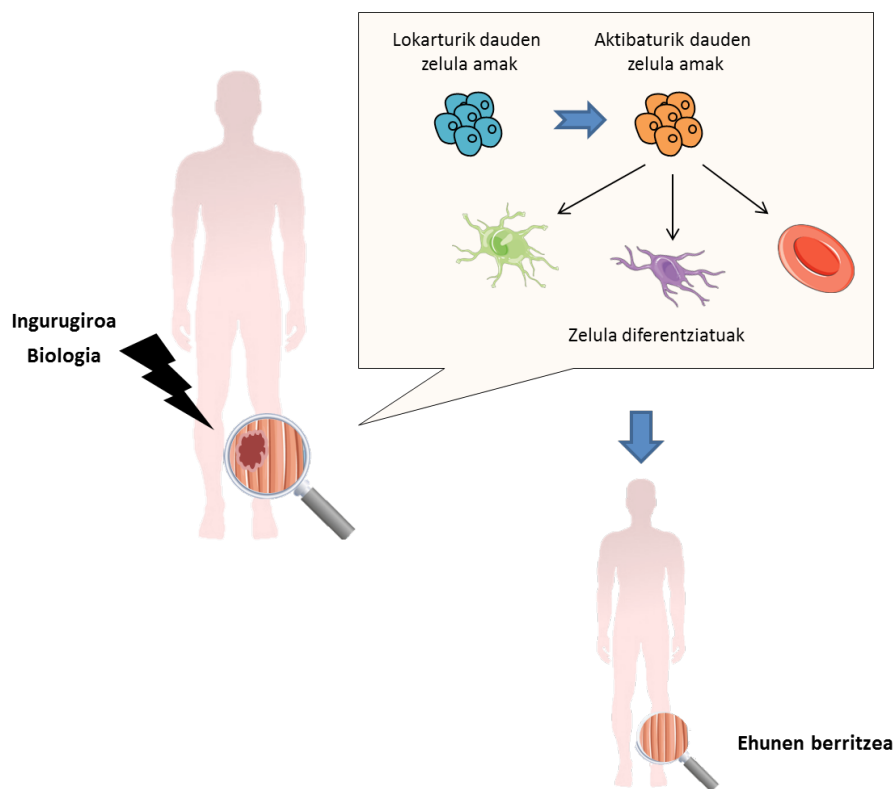


2. irudia. Zahartzaroak gizakien osasunean dituen ondorioak. Ondorio hauetatik aipagarrienak gaitz neurodegeneratiboak garatzea, minbizia eta zelulen heriotza gertatzea dira, osasun-sisteman duten inpaktu ekonomikoari begiratuta. Arg. Egi-leak.

ZELULA AMEN GARRANTZIA

Zelula amak diferentziatu gabeko zelulak dira, berritze-gaitasuna dute eta ondoren zelula diferentziatuak sortzeko gai dira. Enbrioi garaian, zelula hauek dira organismoa osatuko duten askotariko ehunen sorreraren ardura-dunak. Garapen-prozesuak aurrera egin ahala, desagertuz doaz zelula haue-tatik gehienak, eta helduaroan zelula ama helduak dira ehun ezberdinetako zelula mota guztietara ezberdintzeko gaitasuna duten zelula bakarrak. Ze-lula hauek, enbrioi-garaian ez bezala, nitxo espezializatuetan aurkitzen dira

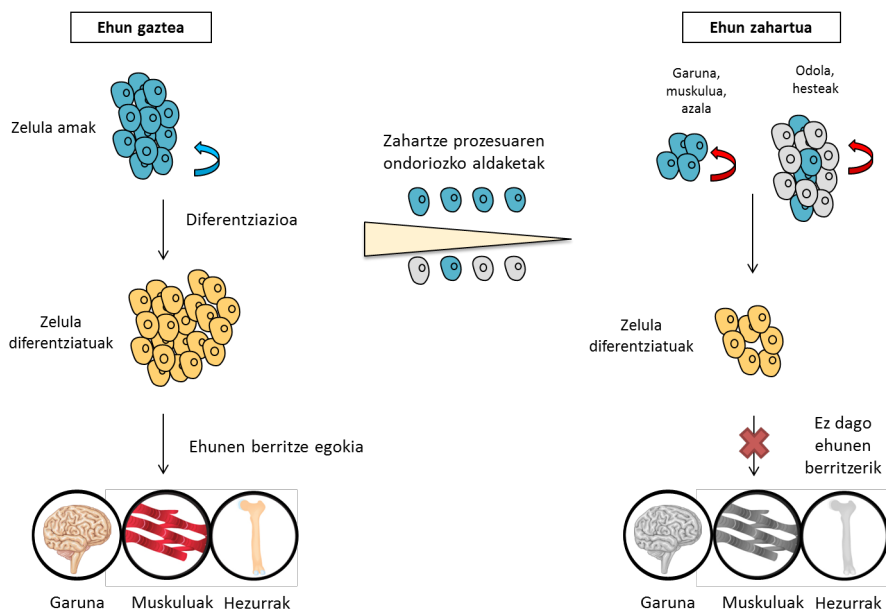
soilik, non beraien babes zein mantenerako mikroinguru egokia duten⁴. Egoera fisiologikoan berritze-tasa txikia dute zelula ama helduek, ziklo zelularreko G0 aldian (lokaturik) egoten dira eta soilik estres egoera batean edo bestelako beharren aurrean aktibatzen dira. Kasu horietan, zelulak modu asimetrikoan bikoizten dira; hau da, zelula amaren berdina izango den beste zelula bat eta bigarren zelula espezializatu bat emango duen bikoizketa gertatuko da eta, horrela, zelulen berritzea eta diferentziazioa gauzatuko dira, hurrenez hurren⁴. Prozesu honi esker ehun guztien funtzionamendu egokia bermatzen da (3. irudia).



3. irudia. Estres-egoera baten eraginez edo bestelako beharren aurrean lokaturik dauden zelula amak aktibatzean gertatzen den zelulen diferentziazioa. Diferentziazio honen eraginez zelula berriak sor daitezke ehun espezializatueterako eta, ondorioz, kaltetutako ehunak berrizta daitezke. Arg. Egileak.

Zelula ama helduen aktibitatea etengabea balitz, gorputzeko zelula guztiak modu mugagabean ordezkatzeko lirateke eta organoak modu eraginkorrean berriztatuko lituzkete. Hala ere, zelula amen funtzioa murriztuz doa

adinarekin. Ezaguna da ezberdina dela denboraren poderioz ehunek pairatzen duten eragina, zelula amen kopurua murriztu egiten baita muskulu, garun edota larruazalean, eta zelulon lana zailduz baitoa hesteetan zein odolean⁴. Gauzak honela, ikusi da zahartzaroan eragina duten faktore biologikoen artean ezaugarri garrantzitsua dela zelula amen agorpena, eragin izaugarria baitute ehunen mantentze eta birsorkuntza gaitasunean (4. irudia).



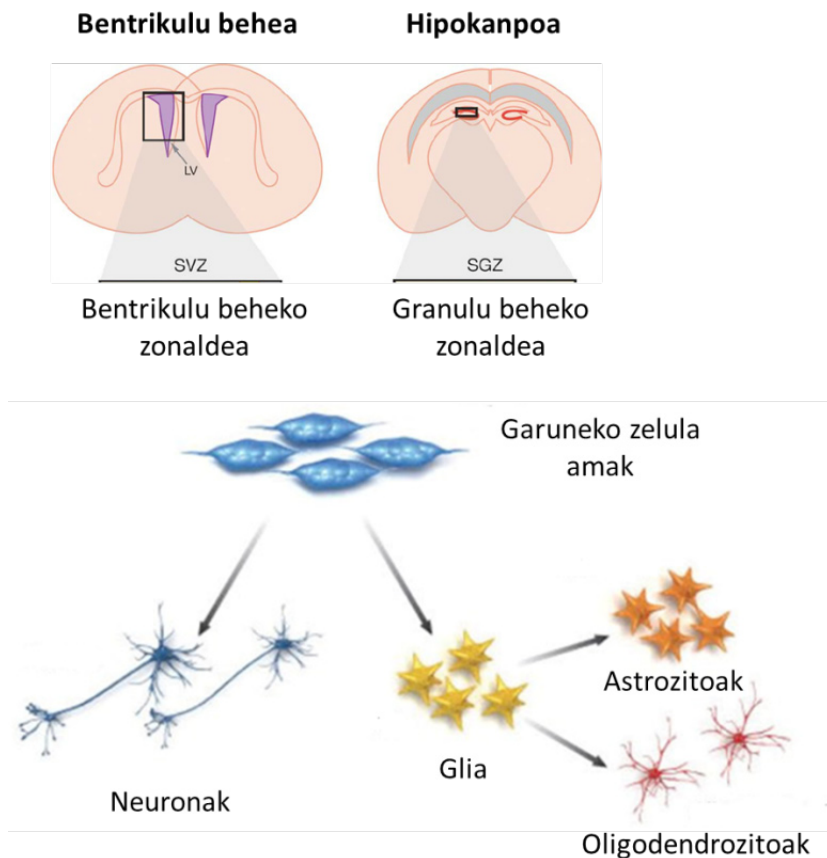
4. irudia. Zahartzaroak eragindako zelula amen gutxitzea eta horrek fisiologikoki askotariko organoetan duen eragina. Zelulen berritzea gutxitu edo deuseztatu egiten da zelula amak gutxitzearen eraginez. Argi ikus dezakegu, batez ere ehun hematopoietikoetan, muskulu-ehunetan eta garunean, ama zelula hauen gutxitzeak duen eragina. Arg. Egileak.

GARUNAREN ZAHARTZEA

Garuna da zahartzaroak fisiologikoki gehien kaltetzen duen organoa, eta adinak eragindako garuneko zelula amen agortzeak neuronon berritzea zailtzen du eta, ondorioz, indibiduo helduetan ikus dezakegun gainbehera kognitiboan eragin. Beraz, oso garrantzitsua da zahartzaroan zehar zelula ama hauen funtzioa nola iraunarazi daitekeen ikertzea alderdi kognitiboan gertatzen diren galera hauek ekiditeko.

Ikerketa hau aurrera eramateko, lehenik eta behin, ezinbestekoa da garuneko zelula amen kokapena zein den ezagutzea. Izan ere, neurogenesia,

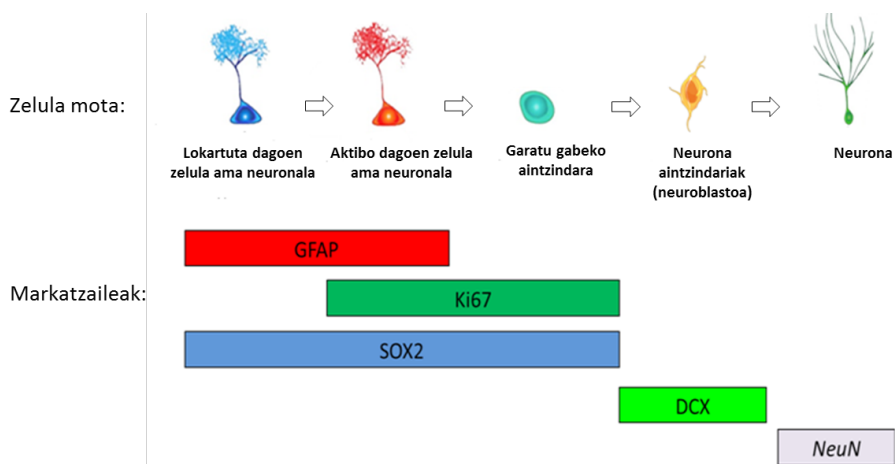
hau da, zelula ametatik neurona funtzional berrien sortze-prozesua, garuneko eremu espezifikoeetan gertatzen da: bentrikulu azpiko eremuan (ingelesezik *subventricular zone* edo SVZ) eta hipokanpoko granulu azpiko eremuan (ingelesezik *subgranular zone* edo SGZ), hain zuzen ere. Garuneko zelula amak erdiko nerbio-sistemako hiru zelula mota ezberdin garatzeko gai dira: astrozitoak, oligodendroitoak eta neuronak^{2,3} (5. irudia).



5. irudia. Arratzen zelula amen garuneko kokapena. Batez ere, bentrikulu azpiko eremuan (SVZ) eta hipokanpoko granulu azpiko eremuan (SGZ) kokatzen dira. Zelula ama hauek ezberdintzen direnean, garuneko zelula mota nagusienak sortzen dituzte, hala nola astrozitoak, oligodendroitoak eta neuronak. Arg. Egi-leak.

BENTRIKULU AZPIKO EREMUA (SVZ)

Bentrikulu azpiko eremutik eraturiko neurona berriak estuki loturik daude usaimenaren zentzumenarekin; hori dela eta, karraskarietan ikertu da batez ere. Eredu honetan zenbait zelula mota aurki ditzakegu: zelula amak B1 motako zelula gisa identifikatzen dira eta egoera fisiologikoan lokaturik aurkitzen dira. Estimulu baten aurrean behin aktibatutik, desberdintze prozesuari esker, garatu gabeko aitzindariak (C motako zelulak) sortzen dituzte. Haiek, beren aldetik, bi edo hiru bikoizketaren ostean, neuroblastoak edo neurona aitzindariak (A motako zelulak) eratuko dituzte. Azken hauek izango dira neurona helduak emango dituzten zelulak⁵. Haietariko bakoitza markatzaile espezifikoaren bitartez desberdindu dezakegu (6. irudia).



6. irudia. Sagu heldu baten garuneko bentrikulu azpiko eskualdean gertatzen den neurogenesiaren adierazpen eskematikoa. Markatzaile ezberdinak erabiltzen dira, zelula mota bakoitza identifikatu ahal izateko. Ingelesetik: GFAP (*Glial fibrillary acidic protein*), Ki67 proteina (proliferazioaren adierazle), SOX2 (*Sex determining region Y-box 2*), DCX (*doublecortin*) eta NeuN (*Neuronal nuclear antigen*). Hori horrela, markatzaile ezberdin hauen konbinazioak detektatuta, gai gara zelula mota bakoitza ezagutzeko. Arg. Egileak.

HIPOKANPOKO GRANULU AZPIKO EREMUA (SGZ)

Neurogenesia gertatzen den bigarren eremu honek ikasteko gaitasunarekin eta oroimenarekin du lotura, batez ere. Gauzak horrela, karraskarietan egin diren ikerketa guztiez gain, gizakietan ere nabarmenki aztertu da.

Granulu azpiko eremuan, egoera ez-aktiboan aurkitzen dira erradial glia bezalako zelula amak edo 1 motako zelula izenaz ezagutzen diren ze-

lulak. Gaitasuna dute, estimulu bati erantzunez, bitarteko zelula amak edo 2 motako zelulak eratzeko. Aitzindari hauek ugaritu egiten dira neuroblasto zelulak edo 3 motako zelulak sortu aurretik, eta berauek dira garatu gabeko neuronak sortuko dituztenak, garunean zehar migratu ondoren⁶.

ZAHARTZEA ETA NEUROGENESI PROZESUA

Ikertzaile guztiek onartzen dute neurona berrien sortze prozesu hau izugarri aktiboa dela enbrioi-garaian. Argi dago neurogenesi etapa helduetan ere badela karraskari guztietan, baina gizakiaren kasuan oraindik ere argitzeko dago hipokanpoko neurogenesia noiz arte gerta daitekeen. Zein adin arte sortzen dira neurona, astrozito edo oligodendrozito berriak? Posible ote litzateke kalte baten ostean zelula amek zelula berriak garatzea?

Azken ikerketen arabera, egoera fisiologiko batean neurogenesia 7-13 urte bitartean gertatzen da, baina ez 18-77 urte bitartean; izan ere, adin tarte horretan neurona berriak sortzea ezinezkoa izango litzateke⁷. Ikerketa honi aurre egiten diote beste talde baten ikerketen emaitzek, prozesu hau 65 urtetik gorako gizaki osasuntsuetan gertatu daitekeela egiaztatzen baitute⁸. Izan ere, haiek diote 14 eta 79 urte bitarteko gizabanakoetan kopuruz antzekoak direla bitarteko aitzindariak diren zelulak, garatu gabeko neuronak, gliak eta garatutako neurona granularrak. Gauzak horrela, ez dago argi gizaki helduetan neurona berriak noiz arte sor daitezkeen eta kaltetu edo galdu diren zelulak birsortu edo ordezkatu ote litezkeen. Urte batzuk eman beharko ditugu itxaroten zalantza hauek guztiak argitzeko.

ZEINTZUK IZAN DAITEZKE HURRENGO PAUSOAK?

Beraz, agerikoa da zahartzaroan gertatzen diren gainbehera kognitiboan zelula amek duten garrantzia eta, ondorioz, premia dugu zelula hauek mantentzeko beharrezkoak diren mekanismoak ezagutzeko. Egin diren ikerketek identifikatu egin dituzte zelula amen agortzea modu aktiboan erregulatzen duten bidezidor molekular independenteak. Haien artean, Cdkn1a geneak (p21 ikurraz ezaguna) zelula amen agortzea eragiten duten molekulen ekoizpena itotzen duela ikusi da, eta horrela agortze zelularra ekidin (erreferentzia). Beste ikerketa batzuek autofagiarekin —hau da, zelularen osagaiak desegiteko eta berrerabiltzeko prozesuarekin— erlasionaturiko geneek zelula ama neuronalen erregulazioan duten eragina azpimarratzen dute⁹.

Bestalde, P38 mitogenoa den proteina kinasak (p38MAPK) barneko eta kanpoko estres egoeren sentzore garrantzitsua da oso, eta zelulen homeos-

tasiarekin zerikusia duten prozesuak kontrolatzen ditu, hala nola zelulen ugaritzea, heriotza, zelulen berriztapena eta desberdintzapena¹⁰. Gainera, p38MAPK-ren aktibazioak zelula hematopoietikoen, muskulu-zelulen eta gibelesko zelula amen agortzea eragiten duela uste da¹⁰. Garunean zehazki, ikusi da p38MAPK seinalearen aktibazioak garrantzi handia duela NSCen erregulazioan garapen enbrionarioan eta jaio ondorengo aldian. Tamalez, oraindik ez dira sakon aztertu P38MAPK-k NSCen funtzioan dituen ondorio positibo edo negatiboak¹⁰. Gure taldearen azken ikerketen arabera, p38MAPK aktibitatea handitua dago animalia zahartuen bentrikulu azpiko eremuan eta baita animalia hauetatik kultibatutako neuroesferetan (kultibatuturiko garuneko zelula amak). Gainera p38MAPK farmakologikoki neuroesferetan inhibitu ondoren, neuroesfera hauek gazteagotu egiten zirela deskribatu da¹¹. Emaiza hauek p38MAPK-k garuneko zelula amen zahartzaroko barne erregulatuzaile gisa duen garrantzia azpimarratzen dute.

Azkenik, Sox2 (*sex determining region Y-box 2*) transkripzio-faktoreak ere zelula amen zahartze-prozesuan garrantzi handia duela ikusi da. Gene honen adierazpena erregulatu gabe aurkitzen da zahartzaroarekin erlazionaturiko gaixotasun kronikoetan, baina ezezaguna izan da, orain arte, zahartze osasuntsuan duen zeregina¹². Haren adierazpenean murrizpen esanguratsu bat ikusi da gizaki zein karraskarien ehunak ikertzean eta, horrela, Sox2-aren murrizketa zahartzaroaren biomarkatuzaile gisa erabili daitekeela ondorioztatu da. Hala ere, ezezaguna da, oraindik, gizakian transkripzio-faktore honen murrizketak duen efektua. Azken urteetan, gure ikerketa taldea Sox2-ak zahartzaroan duen garrantzia aztertzen aritu da. Genetikoki eraldaturiko saguak, Sox2 genearen dosi erdia dutenek, alegia, ikusmen murriztua daukatela deskribatu dugu; hots, transkripzio-faktore honek informazio bisualaren fluxua baimentzen du. Datu hauek Sox2-aren adierazpenak adinari loturiko ikusmen galerarekin zerikusia eduki dezakeela iradokitzen dute. Gainera sagu zaharretan eragindako Sox2 genearen murrizketak galera kognitiboa dakarrela ikusi da¹³ eta, beraz, azpimarratu egin nahi dugu gene honen iraupenak izan dezakeen garrantzia.

ONDORIOA

Azaldutako guztiarekin, zelula amek zahartzaroan garrantzi handia dutela baieztatzeaz gain, garuneko zelula amen garrantzia ere egiaztatu da. Ondorioz, zahartzaroaren eraginez garuneko zelula ama hauek agortzeak dakartzan ondorio kognitiboak ekidin edo leundu ahal izateko —eta baita, ondorio hauek osasun sisteman duten eragin ekonomikoa murriztu ahal izateko—, oso garrantzitsua izango da, etorkizunean, garuneko zelula amen funtzioa ezagutzea eta zelula hauen mantenu egokia posible egiten duten eragileak identifikatzea.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BARBI, E., LAGONA, F., MARSILI, M., VAUPEL, J.W. eta WACHTER, K.W. 2018. The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers. *Science*, 360, 1459-1461.
- [2] DONG, X., MILHOLLAND, B. eta VIJG, J. 2016. Evidence for a limit to human lifespan. *Nature*. 538, 257-259.
- [3] LOPEZ-OTIN, C., BLASCO, M.A., PARTRIDGE, L., SERRANO, M. eta KROEMER, G. 2013. The hallmarks of aging. *Cell*, 153, 1194-1217.
- [4] BISHOP, N.A., LU, T. eta YANKNER, B.A. 2010. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 464, 529-535.
- [5] DOETSCH, F., GARCIA-VERDUGO, J.M. eta ALVAREZ-BUYLLA, A. 1997. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci*, 17, 5046-5061.
- [6] SERI, B., GARCIA-VERDUGO, J.M., MCEWEN, B.S. eta ALVAREZ-BUYLLA, A. 2001. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci*, 21, 7153-7160.
- [7] SORRELLS, S.F., PAREDES, M.F., CEBRIAN-SILLA, A., SANDOVAL, K., QI, D., KELLEY, K.W., JAMES, D., MAYER, S., CHANG, J., AUGUSTE, I., CHANG, E.F., GUTIERREZ, A.J., KRIEGSTEIN, A.R., MATHERN, G.W., OLDHAM, M.C., HUANG, E.J., GARCIA-VERDUGO, M., YANG, Z., ALVAREZ-BUYLLA, A. 2018. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, 555, 377-381.
- [8] BOLDRINI, B., FULMORE, C.A., TARTT, A.N., SIMEON, L.R., PAVLOVA, I., POPOSKA, V., ROSOKLIJA, B.G., STANKOV, A., ARANGO, V., DWORCK, A.J., HEN, R., MANN, J.J. 2018. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*, **22**, 589-599 e585.
- [9] CASARES-CRESPO, L., CALATAYUD-BASELGA, I., GARCIA-CORZO, L., eta MIRA, H. 2018. On the Role of Basal Autophagy in Adult Neural Stem Cells and Neurogenesis. *Front Cell Neurosci*, **12**, 339.
- [10] CUADRADO, A., eta NEBREDA, A.R. 2010. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem J*, **429**, 403-17.
- [11] MORENO-JIMÉNEZ, E.P., TERREROS-RONCAL, J., FLOR-GARCÍA, M., RÁBANO, A., LLORENS-MARTÍN, M. 2021. Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *J Neurosci*. **41**(12), 2541-2553.
- [12] CARRASCO-GARCIA, E., MORENO-CUGNON L., GARCIA I., BORRAS C., REVUELTA M., IZETA A., LOPEZ-LLUCH G., DE PANCORBO M.M., VERGARA I., VINA J., MATHEU A. 2018. SOX2 expression diminishes with ageing in several tissues in mice and humans. *Mech Ageing Dev*.
- [13] MORENO-CUGNON, L., ANASAGASTI, A., EZQUERRA-INCHAUSTI, M., IZETA, A., DE LA VILLA, P., RUIZ-EDERRA, J., eta MATHEU, A. 2018. SOX2 haploinsufficiency promotes impaired vision at advanced age. *Oncotarget*, **9**, 36684-36692.