

# Stárnutí populace a nádory: hrozba pro budoucnost?

Strach ze smrti provází člověka po celou jeho historii. Lovci mamutů vypravovali své zemřelé na poslední cestu způsobem, který naznačoval jejich víru v posmrtný život. Kult zemřelých a víra v život po životě vyústily ve starém Egyptě do mumifikace a složitých pohřebních rituálů. Nesmrtelnost hledal i mezopotámský Gilgameš. Naše civilizace stojící na židovsko-křesťanských základech si absolutně cení života a lidí, kterým byl dán dar víry, doufají ve zmrtvýchvstání a ve věčný život. Život zachraňujeme i za vysokou cenu a mnohdy i v případě, kdy se z něj stává nedůstojné živoření.

text **KAREL SMETANA ml. a ALEKSI ŠEDO**

**PRO POCHOPENÍ** délky lidského života je důležité studium délky života u šimpanzů (šimpanze učenlivého, *Pan troglodytes*, a šimpanze bonobo, *Pan paniscus*). Šimpanzi jsou nám geneticky velmi blízcí (rozdíl ve stavbě kódující DNA je pod 1 %). Délka jejich života v přírodě se významně liší podle sledované lokality. Většina šimpanzů se však nedožívá třiceti let a hlavní příčinou jejich smrti jsou úrazy a infekční či parazitární onemocnění. Zato šimpanzi, kteří většinu svého života prožili v zajetí a „těšili se“ dobré péči včetně veterinární, se dožívají věku přes šedesát let a umírají na civilizační choroby (obezitu, diabetes II. typu, srdečně-cévní onemocnění, neurodegeneraci) a nevyhýbají se jim ani nádory. Délka jejich života však zatím nikdy nepřesáhla 65 let.

Najít dostatečně veliký soubor pro stanovení délky lidského života v pravěku či starověku je obtížné. Unikátní možnost poskytl antropologům pohřebiště v deltě Nilu v Mínsat Abú Omar, kde bylo odkryto přes 400 hrobů s dobře zachovaným skeletem z období 3300-2900 před Kristem a 2360 hrobů z římské éry. Doprovodné archeologické nálezy prokázaly, že lidé, kteří v této lokalitě zemřeli, žili v organizované společnosti, netrpěli hladem, protože byli schopni vyprodukovat dostatečné množství potravin (prosa, ječmene, čočky, ovcí a koz). Není sice možno se vyjádřit k jejich kalendářnímu věku, ale byli pohřbeni v biologickém věku, který nepřesahoval třicet let. Příčiny smrti kromě závažných úrazů postihujících kosti nelze ze skeletu přesně stanovit.

Dostatečně přesné záznamy o datu narození a úmrtí u většiny populace nacházíme od 18. století zejména ve farních matrikách. Znalost demografických dat obyvatel se v té době stala důležitým faktorem jak v ekonomických, tak ve vojenskostrategických úvahách jednotlivých států. Dostupná data z tohoto období ukazují, že v 18. století lidé žili v průměru čtyřicet let. Koncem 19. století se délka života prodloužila o přibližně deset let a v padesátých až šedesátých letech 20. století se dožívali kolem šedesáti let. Do konce 20. století a v současnosti se délka dožití významně prodloužila, ve vyspělých zemích až na osmdesát a více let. V České republice je to o něco méně (u žen 82, u mužů 76 let).

Existuje ale maximální věk, kterého se člověk může dožít? Na základě rozsáhlých demografických analýz a matematického modelování se zdá, že limitním věkem je pro nás živočišný druh 125 let. Otázkou je však fyzická a psychická kondice a s tím spojená míra soběstačnosti, a tedy i míra kvality života extrémně dlouhověkých lidí.

Značného věku ve vysoké svěžesti se dožívají lidé žijící v malé oblasti na ostrově Okinawa v Japonsku (na každých 100 000 lidí připadá asi 50 starších sta let). Ve většině rozvinutých zemí je to zhruba deset až dvacet stoletých. Vědci podrobili jejich životní styl a stravovací návyky důkladné analýze, z jejichž výsledků vyplynulo, že na jejich extrémní dlouhověkost budou mít zásadní vliv genetické faktory. Pomocí robustních genomických přístupů byla u dlouho přežívajících

Okinawanů nalezena vysoká aktivita genů rodiny *FOXO*, zejména *FOXO-3*. Tyto geny se nevyskytují pouze u lidí. Podílejí se na biologickém vnímání času a ovlivňují například synchronizaci kladení vajíček u komárů, příjem potravy u hlístů či časování sekrece inzulinu u člověka. Zanedbatelný není ani jejich podíl na vývoji nádorů.

## NA CO LIDÉ UMÍRAJÍ

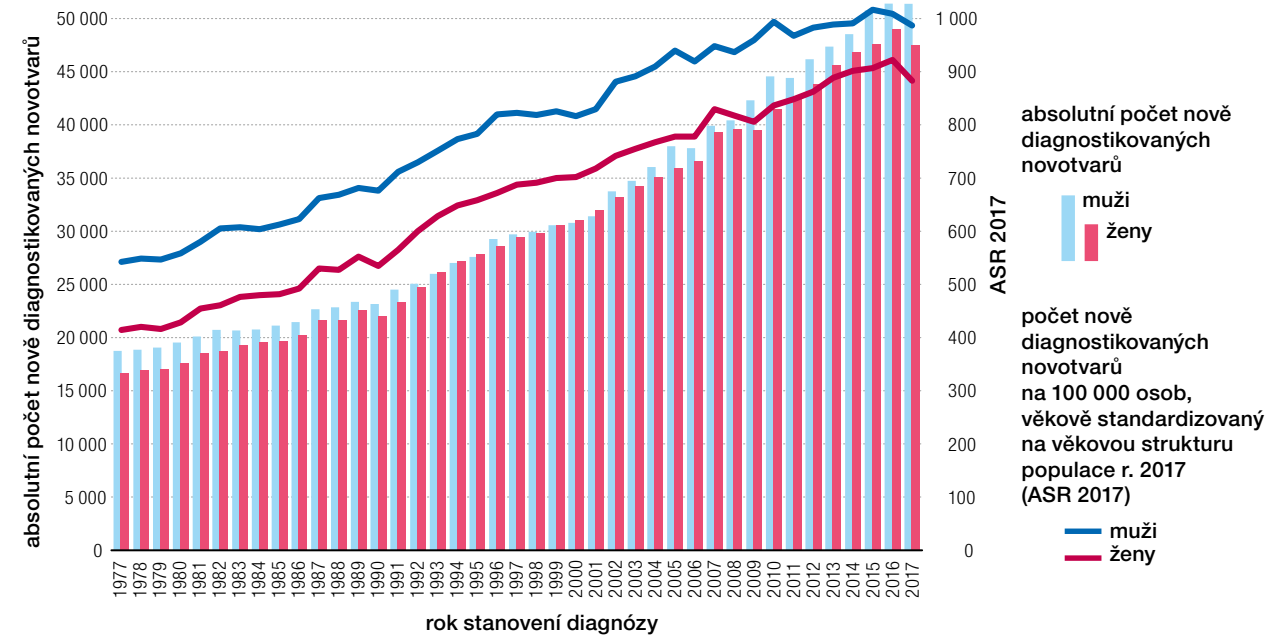
Naši předkové po staletí umírali zejména na infekční nemoci. I dnes tak běžné onemocnění, jako je streptokoková angína, bylo schopno usmrtit velmi mnoho pacientů. Skutečnou revoluci přinesl objev sulfonamidů a antibiotik a jejich uvedení do klinické praxe po druhé světové válce. Navíc zlevnění výroby umělých hnojiv, pesticidů a insekticidů zvýšilo a zlevnilo zemědělskou výrobu a potraviny se staly dostupnějšími. Tyto skutečnosti vedly k prvnímu významnému prodloužení života. Dostupnost levných potravin a sedavý životní styl však později

**Prof. MUDr. KAREL SMETANA, DrSc., ml.** (\*1958) vystudoval Fakultu všeobecného lékařství UK. Působí v Anatomickém ústavu 1. LF UK, v Centru nádorové ekologie a v BIOCEV.

**Prof. MUDr. ALEKSI ŠEDO, DrSc.,** (\*1961) vystudoval Fakultu všeobecného lékařství UK. Působí v Ústavu biochemie a experimentální onkologie a v Centru nádorové ekologie. Je děkanem 1. LF UK.

## 1. VÝVOJ VÝSKYTU zhoubných nádorů v ČR v absolutních číslech po přepočtení na 100 000 obyvatel.

Graf podle Národního onkologického registru (NOR) a ÚZIS ČR.



stály za nárůstem metabolických (obezita, diabetes II. typu) a kardiovaskulárních (infarkt myokardu, mozková příhoda) onemocnění, která se stala nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích. Rozsáhlá informační kampaň vedoucí k změně životního stylu, možnost farmakoterapie dyslipidóz, zavedení intervenční kardiologie (balonkové angioplastiky), pokroky v kardiochirurgii (aortokoronární bypass) a organizace zdravotnictví spolu se zavedením preventivních programů zbrzdily či zastavily nárůst úmrtí na kardiovaskulární onemocnění nebo dokonce vedly k jejich poklesu (USA, Kanada).

Od sedmdesátých či osmdesátých let však můžeme ve vyspělých zemích i v České republice sledovat prudký nárůst zhoubných onemocnění (**obr. 1**). Jejich vysoký výskyt z nich učinil velmi častou a v některých zemích (v Kanadě) dokonce nejčastější příčinou smrti. Pozitivní je, že výskyt zhoubných onemocnění je u lidí mladších 50 let setrvalý a celkovou úmrtnost na onkologické choroby se již dlouho daří držet na stejné úrovni.

Popsaný nárůst zhoubných onemocnění se týká především lidí starších 50-60 let.

## PROČ NÁDORŮ PŘIBÝVÁ S VĚKEM

Odpověď na tuto otázku není jednoznačná a vyvolává intenzivní diskusi odborníků. Význam má jistě stále se zhoršující kvalita životního prostředí, vysoký energetický příjem neodpovídající výdeji a nezdavý životní styl (kouření, alkohol). Rozsáhlé analýzy však potvrdily, že nejvýznamnějším proonkogenním faktorem je přímo vysoký věk, kterého se dožíváme (**obr. 2**).

Porovnáme-li genom dítěte a zdravého člověka staršího šedesáti let, zjistíme obrovský rozdíl. Zatímco dítě má maximálně jednotky mutací, senior jich může mít až desítky tisíc. Navíc má klinicky zdravý osmdesátník vysoké zastoupení mutací typických pro vznik leukemie.

Vznik mutací vyvolávají nejrůznější mechanismy; ze zevních se nejčastěji uvádějí ionizační záření včetně ultrafialového a řada

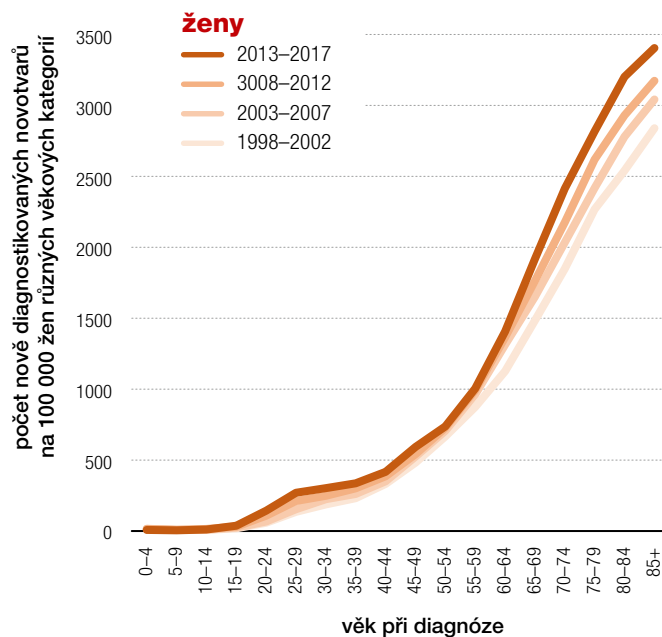
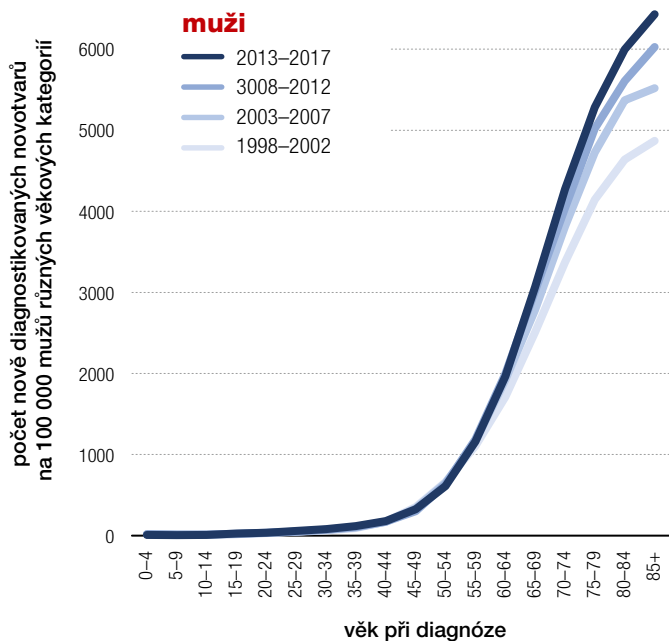
chemických látek. Poškození DNA vyvolávají rovněž exogenní i endogenní reaktivní kyslíkové radikály. Právě ony jsou odpovědné i za řadu procesů spojených se stárnutím prakticky všech orgánových systémů a tkání.

Také každá replikace DNA při běžném dělení buňky představuje významné riziko vzniku chyby - mutace. Většina tkání obsahuje tzv. dospělé kmenové buňky odpovědné za sebeobnovu a případně regeneraci poškozené tkáně. Bylo zjištěno, že riziko vzniku maligního onemocnění je přímo úměrné počtu dělení, kterým musí tyto kmenové buňky projít. Proto se také zvyšuje pravděpodobnost zhoubného bujení u kuřáků a pijáků, jejichž tkáně jsou poškozenější a jejichž kmenové buňky se musejí častěji dělit.

Eukaryontní buňky vládnu řadou sofistikovaných mechanismů, které jsou schopné mutaci odhalit a efektivně opravit. V případě, že chyba je neopravitelná, mohou iniciovat spuštění programované buněčné smrti, protože ztráta geneticky poškozené buňky je menším zlem než riziko iniciace zhoubného bujení.

Buněčné opravné mechanismy jsou extrémně účinné. Bohužel jejich aktivita u člověka významně klesá mezi padesátým a šedesátým rokem života, což dává prostor pro výše zmíněnou kumulaci genetických chyb ve vyšším věku. Proto nepřekvapí, že v nádorech vzniklých ve stáří jsou stovky mutací. U pacientů trpících nádorem v dětském či středním věku je mutací daleko méně, neboť nejčastěji jde o nádory s rodinným výskytem, k nimž pacient sklon zdědil (v podobě konkrétní, biologicky významné mutace).

Má-li pokles aktivity opravných mechanismů genetických chyb vztah k výskytu nádorů, měl by být zvýšený výskyt onkologických onemocnění zaznamenán u genetických syndromů spojených s poruchou



**2. K VÝZNAMNÉMU NÁRŮSTU výskytu zhoubných onemocnění dochází ve vyšším věku.** Graf: Národní onkologický registr (NOR), ÚZIS ČR.

opravy genů. Takovými onemocněními jsou například *xeroderma pigmentosum*, *Wernerův syndrom* či *Fanconiho anémie*. U těchto onemocnění lze skutečně pozorovat násobně vyšší výskyt zhoubných nádorů než u normální populace, a navíc jsou jako v případě *Wernerova syndromu* spojeny s předčasným stárnutím.

Vrátme se pro příklad do zvířecí říše. Již zmíněný rekordman v přežití ryposý lysý je vysoce odolný vůči vzniku nádorů. Ve srovnání s příbuznými krátkověkými hlodavci má významně výkonnější mechanismus opravující genetické chyby.

U člověka klesá aktivita opravných mechanismů ve věku přirozeného poklesu či vymizení reprodukční aktivity. Toto načasování může naznačovat, že se jedná o výjimečně naprogramovaný mechanismus spojený se zahájením programu fyziologického stárnutí. K němu patří i kumulace mutací

v genomu, které ve svém důsledku mohou vést k vzniku zhoubného onemocnění, a tím k smrti.

**KAŽDÝ DRUHÝ V RIZIKU**

Současný vysoký výskyt nádorových onemocnění, kdy již brzy každý druhý obyvatel této země ponese riziko, že se potká se svým nádorem, zřejmě do jisté míry vyvolala velmi kvalitní a široce dostupná zdravotní péče. Lidé tak v řadě případů přežívají svůj biologický věkový limit a daní za délku života je zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění. Důležitou informací je, že přes zvyšující se výskyt zhoubných onemocnění je úmrtnost stále stejně vysoká, dokonce snad i mírně klesá (obr. 3). To svědčí o dobré účinnosti protinádorové léčby. Je však třeba počítat s tím, že se bude nadále zvyšovat počet onkologicky nemocných seniorů s řadou dalších doprovodných onemocnění, jejichž

léčba bude složitá a nákladná. Zdravotnické systémy musejí být připraveny vytvořit dostatečné kapacity pro léčbu těchto pacientů včetně následné péče. ●

Za obrázky autoři děkují prof. RNDr. Ladislavu Duškovi, Ph.D., z Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně.

**K dalšímu čtení...**

Kolektiv: Novotvary 2016 ČR. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2019, 185 s.  
 Lacina L. et al.: Evolution of Cancer Progression in the Context of Darwinism. *Anticancer Res.* 39, 1–16, 2019.  
 Ma S., Gladyshev V. N.: Molecular signatures of longevity: Insights from cross-species comparative studies. *Semin. Cell. DevBiol.* 70, 190–203, 2017.  
 Smetana K. jr et al.: Ageing as an important risk factor for cancer. *Anticancer Res.* 36, 5009–5018, 2016.  
 Smetana K. jr et al.: Cancer. The price for longevity. In: Ahmad S. I. (ed.): *Aging Exploring a Complex Phenomenon*. CRC Press, BocaRaton, 2018, s. 264–285.

**3. VÝVOJ ÚMRTNOSTI na zhoubné nádory v ČR v absolutních číslech po přepočtení na 100 000 obyvatel.**

Graf: 1980–1993 Národní onkologický registr (NOR), ÚZIS ČR; 1994–2017 Český statistický úřad (ČSÚ).

