

## **Spotkania Biogerontologiczne w Nenckim, 19 maja 2006 r.**

Instytut Biologii Doswiadczalnej, im. M.Nenckiego, Warszawa, ul Pasteura 3,  
Sala Konferencyjna na II pietrze

### **Program**

**10.00-10.55 Rejestracja**, kawa, herbata

**10.55 Otwarcie**, Ewa Sikora

**11.00- 14.00 I. Sesja Przedpoludniowa**

Prowadzacy: Grzegorz Bartosz

### **I.A Mutacje, Uszkodzenia DNA, Obrona antyoksydacyjna**

1. Rola cynku w procesach starzenia i mutagenezie – zróznicowanie dzialanie cynku na komórkowy DNA  
Janusz Blasiak, Agnieszka Czechowska, Tomasz Poplawski
2. Wplyw ograniczenia konsumpcji pokarmu na starzenie myszy laboratoryjnych (*Mus musculus*), selekcyjonowanych na wysokie i niskie tempo metabolizmu spoczynkowego (BMR)  
Pawel Brzek, Aneta Ksiazek, Marek Konarzewski
3. Aktywnosc egzozonukleazy bialka WRN w obecności uszkodzen oksydacyjnych  
Zuzanna Bukowy, Jeanine A. Harrigan, Dale A. Ramsden, Vilhelm A. Bohr, Tinna V. Stevnsner
4. Cockayne syndrome group B protein is engaged in processing of lipid peroxidation product *trans*-4-hydroxy-2-nonenal adducts to DNA  
Leena Maddukuri, Andrzej Wójcik, Mette Christiansen, Tomasz Obtulowicz, Sylwia Dziwura, Marek KomisarSKI, Jolanta Zaim, Jaroslaw KusmierEK, Tinna Stevnsner, Vilhelm A. Bohr, Barbara Tudek
5. Badanie zaleznosci poziomu aberracji chromosomowych od wieku i płci w populacji polskiej  
Alina Wojda, Ewa Zietkiewicz, Michal Witt
6. Analiza poziomu oksydacyjnych uszkodzen DNA, produktów ich reperacji oraz stanu obrony antyoksydacyjnej, w aspekcie starzenia sie organizmu czlowieka  
Agnieszka Siomek, Ryszard Olinski
7. Antioxidant activity and membrane effects of water soluble and insoluble derivatives of gossypol  
Zamaraeva M.V., Ionov M.V., Olchowik E, Salakhutdinov B.A., Baram N.I

**Krótká przerwa na kawę**

## **I.B Starzenie sie mózgu i człowieka**

8. W starym ciele sprawny mózg  
Grazyna Niewiadomska, Marta Baksalerska-Pazera i Anna Mietelska
9. Oddzial Alzheimerera- doswiadczenia wlasne  
Maria Barcikowska
10. Rola bialka TAU w procesie starzenia sie mózgu i neurodegeneracji  
Anna Kowalska
11. Wplywu starzenia sie mózgu na procesy pamieci-co chcemy robic  
Anna Grabowska
12. Program Badania Polskich Stulatków „PolStu2001” i jego kontynuacja  
Malgorzata Mossakowska

**14.00-14.30 przerwa na lunch (sala A – parter)**

## **14.30-16.30 II. Sesja Popoludniowa**

Prowadzacy: Jacek Witkowski

### **II.A Organizmy modelowe**

13. Co oznacza replikacyjne starzenie sie komórek drozdzy?  
Tomasz Bilinski, Renata Zadrag, Grzegorz Bartosz
14. Stres oksydacyjny w przebiegu starzenia sie komórek drozdzy  
Grzegorz Bartosz, Agnieszka Grzelak, Witold Jakubowski, Alina Owsiak-Teleon  
Beata Janusz, Tomasz Bilinski
15. Starzenie sie - model Daphnia  
Barbara Pietrzak
16. *Acheta domesticus* jako obiekt badan nad wydłużeniem zycia u owadów  
Andrzej Kedzior
17. Różnice w sekwencji starzenia sie drobnych ssaków. Potencjalne modele do badan procesu starzenia  
K. Turlejski, R. Djavadian.

### **II.B Starzenie komórkowe**

18. Wplyw starzenia sie mezotelium otrzewnowego na dootrzewnowa inwazyjnosc komórek raka jajnika w modelu in vitro  
K. Ksiazek, K. Korybalska, J. Witowski
19. Proces pseudo-starzenia komórkowego jako nowy rodzaj odpowiedzi komórek nowotworowych na leki uszkadzajace DNA  
Michal Sabisz, Jakub Olewniak, Andrzej Skladanowski

20. Klotho a fizjologiczne i przyspieszone starzenie się ludzkich limfocytów CD4<sup>+</sup>  
Jacek M. Witkowski, Monika Soroczynska-Cybula, Agnieszka Józwik, Anna  
Budzyńska, Zofia Puchalska, Zaneta Smolenska, Ewa Bryl

21. Starzenie komórkowe-przelamywanie dogmatów  
Ewa Sikora

**16.00-16.30 przerwa na kawę**

**16.30- Podsumowanie i dyskusja** na temat wspólnych działań, w tym projektów  
badawczych. Moderatorzy: Ewa Sikora, Grzegorz Bartosz, Jacek Witkowski

## **Rola cynku w procesach starzenia i mutagenezie – zróżnicowanie działanie cynku na komórkowy DNA**

***Janusz Blasiak***✉, ***Agnieszka Czechowska, Tomasz Poplawski***

*Katedra Genetyki Molekularnej, Uniwersytet Łódzki, Banacha 12/16, 90-237 Łódź;*

✉*e-mail: [janusz.b@biol.uni.lodz.pl](mailto:janusz.b@biol.uni.lodz.pl)*

Cynk należy do pierwiastków śladowych mającym znaczenie dla wzrostu i różnicowania komórek, co sugeruje, że jego działanie może być związane ze starzeniem organizmów wielokomórkowych. Co więcej, inne może działanie cynku w komórkach o zróżnicowanym tempie podziałów, np. komórkach prawidłowych i wywodzących się z nich komórkach nowotworowych. Aby sprawdzić te hipotezy, badaliśmy działanie cynku pojedynczo i w połączeniu z nadtlakiem wodoru, w limfocytach pochodzących od osób młodych i starszych, a także w komórkach białaczkowych K562. U młodych ludzi siarczan cynku obniżał oksydacyjne uszkodzenia DNA wywoływane przez nadtlak wodoru natomiast nie wpływał na alkilacyjne uszkodzenia DNA indukowane metylnitrozoguanidyną (MNNG). W komórkach nowotworowych siarczan cynku potęgował uszkodzenia DNA wywoływane przez H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i MNNG. Cynk miał również zróżnicowany wpływ na kinetykę naprawy DNA. W limfocytach osób starszych siarczan cynku wywoływał uszkodzenia DNA, a jego obecność w medium naprawczym spowalniała kinetykę naprawy uszkodzeń DNA. Otrzymane wyniki sugerują, że cynk może być związany z procesem starzenia się, a mechanizmy leżące u podstaw tego związku mogą obejmować naprawę DNA i, w konsekwencji, transformację nowotworową.

## **Wpływ ograniczenia konsumpcji pokarmu na starzenie myszy laboratoryjnych (*Mus musculus*), selekcyjonowanych na wysokie i niskie tempo metabolizmu spoczynkowego (BMR)**

**Paweł Brzek**✉, *Aneta Książek, Marek Konarzewski*  
*Instytut Biologii, Uniwersytet w Białymstoku*  
✉e-mail: [brzek@uwb.edu.pl](mailto:brzek@uwb.edu.pl)

Wysokie tempo metabolizmu jest zwykle korzystne dla dostosowania osobnika, jednak może być trudne do utrzymania podczas niedoboru pokarmu. Wczesniejsze badania wykazały, że tempo starzenia jest dodatnio skorelowane z tempem metabolizmu w porównaniach międzygatunkowych, ale jest ono zwolnione przez obniżenie konsumpcji pokarmu. Celem naszego eksperymentu było zbadanie wpływu ograniczenia konsumpcji o 30% (reżim FR) na tempo śmiertelności i zmiany fizjologiczne pomiędzy 6 a 12 miesiącem życia u myszy laboratoryjnych z linii o wysokim (H-BMR) lub niskim (L-BMR) tempie metabolizmu spoczynkowego, uzyskanych dzięki selekcji sztucznej. Tempo śmiertelności myszy karmionych bez ograniczeń nie różniło się między liniami. Reżim FR obniżał tempo śmiertelności w linii L-BMR i zwiększał je w linii H-BMR. Reżim FR powodował obniżenie tempa metabolizmu maksymalnego w obu liniach, a także obniżenie poziomu BMR i większy spadek temperatury ciała podczas pływania u myszy z linii H-BMR. Ograniczenie konsumpcji zmniejszało masę serca w obu liniach i masę wątroby w linii H-BMR. Aktywność enzymów antyoksydacyjnych w osoczu krwi nie różniła się między liniami selekcyjnymi i reżimami żywienia. Wyniki naszego eksperymentu wskazują na istnienie interakcji pomiędzy poziomem konsumpcji pokarmu a BMR: niższa konsumpcja pokarmu zmniejsza tempo śmiertelności tylko u zwierząt z niskim poziomem BMR, a zwiększa je w linii z wysokim BMR. Interakcja ta może wiązać się z większym wpływem reżimu FR na cechy związane z fizjologią u myszy z linii H-BMR.

## **Aktywnosc egzonukleazy bialka WRN w obecności uszkodzen oksydacyjnych**

**Zuzanna Bukowy**✉<sup>1,3</sup>, **Jeanine A. Harrigan**<sup>2</sup>, **Dale A. Ramsden**<sup>3</sup>, **Vilhelm A. Bohr**<sup>2</sup>, and **Tinna V. Stevnsner**<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Zakład Naprawy DNA, Instytut Biochemii i Biofizyki PAN, Warszawa, ✉e-mail: [zb@ibb.waw.pl](mailto:zb@ibb.waw.pl),

<sup>2</sup>Laboratory of Molecular Gerontology, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, USA; <sup>3</sup>Department of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina, Chapel Hill, USA; <sup>4</sup>DNA Repair Group, Aarhus University, Aarhus, Dania

Białko Werner (WRN) jest helikaza i egzonukleaza należąca do rodziny helikaz RecQ, której brak wywołuje zespół przedwczesnego starzenia, zwany syndromem Wernera (Werner syndrome, WS). Białko WRN uczestniczy w transkrypcji, replikacji i naprawie DNA, oraz procesach na końcach telomerów. Badania prowadzone poprzednio w grupie prof. Bohra (Baltimore, USA) wykazały, że egzonukleaza białka WRN może być hamowana w obecności miejsc apurynowych lub specyficznych uszkodzeń oksydacyjnych (np. 8-oxoG i 8-oxoA), położonych w nici trawionej przez egzonukleazę WRN. Obecność białka Ku pobudza egzonukleazę WRN do ominięcia blokady wywołanej obecnością uszkodzeń oksydacyjnych.

Prowadzone badania koncentrowały się na wpływie uszkodzeń oksydacyjnych zlokalizowanych w nici nietrawionej przez egzonukleazę WRN. Nasze badania wykazały, że uszkodzenia oksydacyjne są w stanie hamować egzonukleazę WRN zarówno kiedy są położone w nici trawionej i nietrawionej, a blokujący efekt uszkodzeń zależy od ich struktury i położenia w ni substratu.

Ponadto, przeprowadziliśmy także analizę interakcji pomiędzy egzonukleazą WRN a białkiem Ku, oraz badaliśmy wpływ tej interakcji na aktywność białka WRN w obecności uszkodzeń oksydacyjnych. Do niedawna Ku było uważane za jedyne białko, które jest w stanie stymulować aktywność egzonukleazy WRN, a nasze badania wskazują na to, że wzajemne oddziaływanie pomiędzy WRN a Ku nie opiera się na stabilizowaniu wiązania WRN do DNA przez Ku, lecz raczej na innych mechanizmach.

## Cockayne syndrome group B protein is engaged in processing of lipid peroxidation product *trans*-4-hydroxy-2-nonenal adducts to DNA

Leena Maddukuri<sup>1</sup>, Andrzej Wójcik<sup>2</sup>, Mette Christiansen<sup>3</sup>, Tomasz Obtulowicz<sup>1</sup>, Sylwia Dziwura<sup>5</sup>, Marek KomisarSKI<sup>1</sup>, Jolanta Zaim<sup>1</sup>, Jaroslaw Kusmierek<sup>1</sup>, Tinna Stevnsner<sup>3</sup>, Vilhelm A. Bohr<sup>3,4</sup> and Barbara Tudek<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biochemistry and Biophysics, PAS, Pawinskiego 5a, 02-106 Warsaw, Poland,

<sup>2</sup>Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Warsaw, Poland, <sup>3</sup>Danish Center for Molecular Gerontology, University of Aarhus, Denmark, <sup>4</sup>National Institute on Aging, NIH, Baltimore, USA, <sup>5</sup>Institute of Genetics and Biotechnology, Warsaw University,

Pawinskiego 5a, 02-106 Warsaw, Poland

Cockayne syndrome (CS) is characterized by progressive multisystem degeneration, and is classified as a segmental premature aging syndrome. The CS complementation group B (CSB) protein is engaged in transcription-coupled (TCR) and global genome repair, as well as in general transcription. Here we show that cyclic propano- or ethenoadducts to all four DNA bases, bearing side chains, which are induced by lipid peroxidation (LPO) product, *trans*-4-hydroxy-2-nonenal (HNE), may be processed by the TCR pathway. Human CSB deficient cells are hypersensitive to extremely low, physiological concentrations of HNE and develop very high level of sister chromatid exchanges in comparison to their wild type counterparts, and to global genome repair mutant, XPA. HNE-DNA adducts block *in vitro* transcription by T7 DNA polymerase. Treatment of the wild type cells with HNE causes dephosphorylation of the CSB protein, which activates its ATPase activity and activates the TCR. We also showed that the cell line bearing mutation in motif II of the CSB ATPase was as sensitive to HNE as CSB-null line. Motif V mutant resembled that of the wild type, and motif VI mutation rendered intermediate sensitivity to HNE. *In silico* modeling showed that amino acids mutated in motifs II and VI, but not V, were localized in the vicinity of ATP binding site. These data confirm involvement of the TCR in processing of HNE-DNA adducts by the requirement of ATP binding and activation of CSB protein ATPase activity.

## **Badanie zależności poziomu aberracji chromosomowych od wieku i płci w populacji polskiej**

***Alina Wojda***✉<sup>1</sup>, ***Ewa Zietkiewicz***<sup>1</sup>, ***Michał Witt***<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Instytut Genetyki Człowieka PAN, Poznań,* <sup>2</sup>*Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórki, Warszawa; ✉e-mail: [wojda@rose.man.poznan.pl](mailto:wojda@rose.man.poznan.pl)*

Proces starzenia organizmu rozpoczyna się na poziomie pojedynczej komórki. Jednym z mechanizmów/objawów starzenia jest destabilizacja genomu obserwowana na poziomie cytogenetycznym jako wzrost częstości aberracji chromosomowych.

Celem naszych badań było określenie dynamiki związanego z wiekiem wzrostu poziomu aberracji chromosomowych u kobiet i mężczyzn. Badaniem objęto 52 polskich studentów i 71 osób w wieku 21-78 lat. Limfocyty krwi obwodowej badano technikami cytogenetyki klasycznej (wzór prążkowy GTG) i molekularnej (FISH); w opracowaniu statystycznym stosowano analizę regresji.

Badania wykazały, że poziom aberracji chromosomowych na komórkę u kobiet w przedziale wiekowym do 70 rż jest wyższy niż u mężczyzn, chociaż tempo zależnego od wieku przyrostu aberracji chromosomowych jest porównywalne u obu płci. U kobiet powyżej 70 rż tempo wzrostu poziomu aberracji maleje i w rezultacie liczba aberracji chromosomowych przypadających na komórkę u studentów obu płci jest porównywalna.

Wśród aberracji chromosomowych przeważają aberracje liczby chromosomów oraz spontaniczne pęknięcia i złamania chromosomów w centromerach i powszechnych miejscach łamliwych. Nie stwierdzono nieprawidłowości charakterystycznych dla danego wieku czy płci (poza dominującą u kobiet utratę chromosomu X), zatem starzenie u obu płci związane jest raczej ze wzrostem poziomu nieprawidłowości cytogenetycznych niż ze specyficznymi aberracjami chromosomowymi. Związany z wiekiem wzrost poziomu uszkodzeń chromosomów spowodowany jest kumulacją komórek o niskiej liczbie uszkodzeń.

## **Analiza poziomu oksydacyjnych uszkodzeń DNA, produktów ich reperacji oraz stanu obrony antyoksydacyjnej, w aspekcie starzenia się organizmu człowieka.**

***Agnieszka Siomek***✉, ***Ryszard Olinski***

*Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im .L. Rydygiera w Bydgoszczy, Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej, ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz,*  
✉e-mail: [asiomek@cm.umk.pl](mailto:asiomek@cm.umk.pl)

Liczne próby naukowego wyjaśnienia procesu starzenia zaowocowały setkami teorii, i choć żadna nie jest uniwersalna, każda z nich oddaje pewną część prawdy o tym skomplikowanym procesie. Jedną z lepiej udokumentowanych i opisanych teorii starzenia jest teoria wolnorodnikowa, zwana również teorią stresu oksydacyjnego w procesie starzenia. Teoria ta została po raz pierwszy zaproponowana przez Denhama Harmana w 1956 roku. Postuluje ona, że zmiany prowadzące do starzenia indukowane są uszkodzeniami makrocząsteczek komórkowych takich jak DNA, lipidy, białka, węglowodany, powstającymi na skutek działania wolnych rodników.

Celem prezentowanych badań była próba znalezienia związku pomiędzy szeroko pojętym stresem oksydacyjnym a starzeniem się organizmu człowieka. Badaniem objęto liczną grupę osób, co umożliwiło przeprowadzenie analizy stopnia nasilenia stresu oksydacyjnego w dużej rozpiętości wiekowej (od 5 do 82 roku życia).

Uzyskane wyniki stanowią poparcie słuszności teorii stresu oksydacyjnego w procesie starzenia. Zaobserwowano wiekowo zależny wzrost poziomu 8-oksydG w komórkowym DNA oraz proporcjonalny wzrost poziomu oksydacyjnie zmodyfikowanych pochodnych w moczu wskazują na nasilenie stresu oksydacyjnego wraz z postępującym wiekiem organizmu. Natomiast nasilony wraz z wiekiem stres oksydacyjny prowadzi do wyczerpania mechanizmów obronnych, czego wskaźnikiem jest obniżenie wraz z wiekiem poziomu kwasu askorbinowego oraz retinolu, który jak się wydaje jest potrzebny najbardziej w fazie reprodukcyjnej życia człowieka.

## **Antioxidant activity and membrane effects of water soluble and insoluble derivatives of gossypol.**

***Zamaraeva M.V.<sup>1</sup>✉, Ionov M.V.<sup>2</sup>, Olchowik E.<sup>1</sup>, Salakhutdinov B.A.<sup>2</sup>, Baram N.I.<sup>2</sup>***

*<sup>1</sup>Department of Biophysics., University of Bialystok ,Poland, <sup>2</sup>Institute of Bioorganic Chemistry, Tashkent, Uzbekistan, ✉e-mail: [mzamaraev47@mail.ru](mailto:mzamaraev47@mail.ru)*

The agents preventing accumulation of free-radicals in cells are known to partially eliminate the damage under different pathological conditions, and during the process of ageing. Here we report the results of a study of the effects of gossypol derivatives, and their water soluble complexes with polyvinylpyrrolidone (PVP) on biological membranes. We found that, regardless of the chemical nature of the complex, water soluble complexes of gossypol derivatives overall have the higher antioxidant activity and the lower hemolytic effects, as compared to their water insoluble precursors. Based on the change in ANS fluorescence, we also found different potency of binding of water soluble complexes of gossypol derivatives with biological membranes which does depend on the chemical nature of the complex. The least toxic (as determined in vivo) water soluble complex of gossypol derivative megosin with PVP, named rometin displayed the highest antioxidant activity, which was comparable with that of ionol, and even higher than that of tocoferol. Investigation of the mechanism(s) responsible for these effects reveals that both rometin and megosin display antiradical activity, as determined in spectral experiments with a stable radical DPPH. Also, the ESR-spectra of spin probes indicate a decrease in the mobility of the hydrocarbon segments of phospholipid molecules in membrane matrix upon treatment by megosin and rometin. Lower membrane activity of rometin compared to megosin was found to be due to a gradual release of megosin molecules from its complex with PVP as was revealed by radioisotope label technique. We conclude that the antioxidant action of rometin and megosin involves at least two mechanisms. Namely, these compounds possess antiradical activity, as well as they are capable of inducing structural reorganization of biological membranes. The relative antioxidant potency of water soluble complexes, as compared to their water insoluble precursors, is most likely due to their ability to exert their free radical scavenging effects in the hydrophilic phase as well as in the hydrophobic phase.

## **W starym ciele sprawny mózg.**

**Grazyna Niewiadomska**✉, **Marta Baksalerska-Pazera i Anna Mietelska**

*Zakład Neurofizjologii, Instytut Nenckiego, Warszawa*

✉e-mail: [g.niewiadomska@nencki.gov.pl](mailto:g.niewiadomska@nencki.gov.pl)

Dłuższe życie zwiększa ryzyko zapadnięcia na choroby, których przyczyna jest nieprawidłowo funkcjonujący na starość nasz własny organizm. Do tych chorób należą także choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera i Parkinsona. Choroby te, związane z wymieraniem neuronów możemy traktować jako przejaw patologicznego starzenia się. Jednak nawet u osób starzejących się najzdrowiej działanie mózgu powoli pogarsza się. Jedną z funkcji, która pogarsza się z wiekiem jest zdolność uczenia się i zapamiętywania. W mózgu znajdują się neurony cholinergiczne związane szczególnie z procesami poznawczymi. W chorobie Alzheimera neurony te, jako jedne z pierwszych ulegają degeneracji. Do ich prawidłowego funkcjonowania niezbędny jest czynnik wzrostu nerwów – NGF, należący do rodziny białek zwanych neurotrofinami. Zwiększenie ilości NGF może polepszyć funkcjonowanie neuronów cholinergicznych i zapobiec ich zanikaniu. Hipotezę tę sprawdzaliśmy u starych szczurów. Najważniejszym uzyskanym przez nas wynikiem było stwierdzenie, że pogorszenia funkcji neuronów cholinergicznych jest odwracalne. Liczba tych neuronów nie malała z wiekiem, traciły one jedynie swój cholinergiczny fenotyp. Jednak poprawa funkcji była możliwa tylko w czasie podawania NGF i zanikała w kilka tygodni po zaprzestaniu infuzji. W prowadzonych równolegle badaniach nad rolą cytoszkieletu komórkowego wykazano, że przyczyną zaburzeń w układzie projekcji cholinergicznej jest pogorszenie z wiekiem transportu aksonalnego, którym do neuronów dostarczany jest NGF. Zmianom tym towarzyszyły zmiany w komórkowej lokalizacji białka tau, odpowiedzialnego za polimeryzację i stabilizację mikrotubul budujących cytoszkielet. W naszych badaniach wykazaliśmy, że z wiekiem zaburzeniom projekcji cholinergicznej towarzyszy przesunięcie białka tau z przedziału aksonalnego do ciała komórek nerwowych. Wydaje się, że powodem braku NGF w ciele neuronu są “kłopoty transportowe”. Prawdopodobnie aksony traca z wiekiem zdolność transportowania NGF i mimo jego obfitości, neurony nie mogą z niej skorzystać. Być może utrzymanie równowagi ekspresji enzymów modyfikujących białko tau pozwoli przywrócić ponownie sprawność transportu?

## **Oddzial Alzheimerera - doswiadczenia wlasne**

***Maria Barcikowska***

*Zaklad Badawczo-Lecznicy Chorób Zwyrrodnieniowych CUN, IMDiK PAN;*

*e-mail: [myszkab@msn.com](mailto:myszkab@msn.com)*

Oddzial Alzheimerowski w obecnym ksztalcie zajmuje sie diagnostyka i leczeniem osób cierpiacych z powodu choroby Alzheimerera, Parkinsona i innych rzadszych zespolów zwyrrodnieniowych centralnego ukkladu nerwowego takich jak: Porazenie Nadjadrowe, Stwardnienie Zanikowe Boczne, Otepienie z cialami Lewy' ego, Otepienie Czolowo-Skroniowe i takze otepienie pochodzenia odnaczyniowego od roku 1998.

W klinice znajduje sie dzienny oddzial, w którym przebywaja chorzy diagnozowani i leczeni. Ocenia sie tam takze dzialanie leków w trybie dziennym i prowadzona jest rehabilitacja pamieci i mowy, a takze zajecia psychoterapeutyczne z chorymi i ich opiekunami. Chorzy maja zapewnione konsultacje neurologów z wieloletnim doswiadczeniem, wyspecjalizowanych w leczeniu schorzen degeneracyjnych CUN, lekarza psychiatry, neuropsychologów i psychologa klinicznego oraz specjalisty pedagogiki specjalnej - logopedy. Fakt, ze klinika jest kliniczna placówka Instytutu Medycyny Doswiadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk powoduje, ze chorzy nasi maja zapewniona pelna diagnostyke przyzyciowa w tym genetyczna, a takze istnieje mozliwosc wykonywania badan neuropatologicznych, immunohistochemicznych posmiertnych.

## **Rola białka TAU w procesie starzenia się mózgu i neurodegeneracji.**

***Anna Kowalska***

*Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, 60-479 Poznań, ul. Strzeszyńska 32*

Proces starzenia się mózgu jest połączony z powstawaniem charakterystycznych zmian wewnątrz neuronów tzw. zwyrodnien włóknkowych (NFT: *neurofibrillary tangles*). Głównym składnikiem NFT jest nadmiernie ufosforylowane białko TAU, białko zasocjowane z mikrotubulami (MAPT: *Microtubule Associated Tau Protein*). Patologia białka TAU leży także u podstaw etiopatogenezy chorób z grupy tzw. tauopatii. Zaburzony metabolizm białka TAU w tauopatiach dotyczy zarówno postranslacyjnej modyfikacji białka (hiperfosforylacja białka TAU w chorobie Alzheimera) jak i procesu alternatywnego składania cząsteczek RNA (zakłócona równowaga w proporcji syntezy izoform TAU typu 3R i 4R w otepieniach czołowo-skroniowych, zwyrodnieniu korowo-podstawnym i in.).

W prezentowanej pracy zostaną przedstawione wyniki analizy mutacji w genie białka TAU w grupie chorych z otepieniem czołowo-skroniowym. Wykryto 3 następujące mutacje patogenne: N279K, P301L oraz 3'E10+11. Określono efekt molekularny nowej T>C 3'E10+11 mutacji w intronie przylegającym do eksonu 10 na proces alternatywnego składania RNA. W analizie exon trapping, mutacja ta powodowała wzrost produkcji transkryptów zawierających ekson 10. Przedyskutowana zostanie korelacja pomiędzy lokalizacją wykrytych zmian DNA, a uwarunkowanymi przez nie fenotypami klinicznymi i neuropatologicznymi.

## **Wpływ starzenia się mózgu na procesy pamięci-co chcemy zrobić**

**Anna Grabowska**

*Instytut Biologii Doświadczalnej, im. M.Nenckiego, PAN;*

*e-mail: [a.grabowska@nencki.gov.pl](mailto:a.grabowska@nencki.gov.pl)*

Zespół Pracowni Psychofizjologii Instytutu Nenckiego od wielu lat zajmuje się zagadnieniami dotyczącymi mózgowych mechanizmów procesów psychicznych człowieka w normie i patologii. Badanie te dotyczy zarówno procesów poznawczych (przede wszystkim percepcji i pamięci) jak i procesów emocjonalnych (zwłaszcza prozodii i emocji wyrażanych przez mimikę twarzy). Szczególnie interesują nas następujące aspekty badanych zjawisk: różnice płciowe, lateralizacja funkcji w mózgu, neuroplastyczność.

W badaniach stosujemy wiele nowoczesnych metod takich jak EEG, potencjały wywołane, funkcjonalny rezonans magnetyczny (w tym wywołany fMRI). Wprawdzie dotąd nie zajmowaliśmy się specyficznymi zagadnieniami starzenia się mózgu, ale w związku z dotychczasowym profilem badań jesteśmy dobrze przygotowani zarówno teoretycznie jak i metodycznie do podjęcia tej tematyki. Badania mogłyby dotyczyć wpływu starzenia się mózgu na procesy pamięci a w szczególności następujących zagadnień:

- badanie relatywnych zmian w systemach pamięci explicit vs implicit
- badanie zaburzeń nabywania vs wydobywania z pamięci
- badanie mechanizmów fałszywych wspomnień (są one szczególnie nasilone u osób starszych)
- badanie mechanizmów asymetrii mózgowej (zakłóceniem ulegają bardziej mechanizmy prawopółkulowe wymagające twórczego rozwiązywania problemów, lepiej zaś działają zautomatyzowane funkcje lewopółkulowe).

## **Program Badania Polskich Stulatków „PolStu2001” i jego kontynuacja**

***Malgorzata Mossakowska***

*Miedzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.*

*e-mail: [malgosia@iimcb.gov.pl](mailto:malgosia@iimcb.gov.pl) .*

Multidyscyplinarny program „Srodowiskowe i genetyczne czynniki dlugowiecznosci polskich stulatków” (grant zamawiany K021/P05/2001), realizowany w latach 2001-2005, skupil lekarzy i naukowców z 20 grup badawczych. W ramach Programu realizowano osiem projektów poswieconych ocenie stanu neurologicznego, psychicznego i umyslowego, ukkladu krazenia, oddechowego, endokrynnego i odpornosciowego, potencjalu antyoksydacyjnego, gospodarki lipidowej i weglowodanowej oraz stanu odzywienia. Osobnym celem projektu bylo stworzenie banku materialu genetycznego i bazy danych zawierajacej wszystkie informacje zbierane w trakcie badania i wywiadu wedlug wielostronicowego kwestionariusza. W badaniu tym udzial wzieto 295 kobiet i 49 stuletnich mezczyzn oraz 82 osoby w wieku 65 lat jako grupa kontrolna. W banku materialu genetycznego zgromadzono laczenie preparaty pochodzace z krwi lub wymazów policzkowych od 330 stulatków oraz 82 osób z grupy kontrolnej. Oprócz materialu genetycznego (216 preparatów DNA, 130 DNA na filtrach FTA, 141 preparatów cDNA) zgromadzono osocze, krwinki czerwone i niewielkie ilosci surowicy. Stworzenie kolekcji uniesmiertelnionych limfocytów (155 linii) stanowiacych nieograniczone źródło DNA umozliwilo innym zespolom badawczym skorzystanie z tego materialu badawczego wraz z informacjami znajdujacymi sie w bazie danych. Nowe propozycje projektów naukowych mozna skladac do Komisji Programu „PolStu2001” na adres: [malgosia@iimcb.gov.pl](mailto:malgosia@iimcb.gov.pl)

## Co oznacza replikacyjne starzenie się komórek drożdży?

**Tomasz Bilinski**✉, **Renata Zadrag, Grzegorz Bartosz**  
*Katedra Biochemii i Biologii Komórki Uniwersytetu Rzeszowskiego*  
35-595 Rzeszów, Cegielniana 12; ✉e-mail: [bilinski@univ.rzeszow.pl](mailto:bilinski@univ.rzeszow.pl)

W badaniach gerontologicznych używa się często pojęcia *replicative aging*, oznaczającego istnienie limitu liczby podziałów jakie może wykonać komórka somatyczna. Zastosowanie terminu *aging* w stosunku do tego zjawiska sugeruje istnienie związku przyczynowego z procesem starzenia, a co najmniej, istnienie wspólnych przyczyn wywołujących oba zjawiska. Obecnie kwestionuje się rolę *replicative aging* w procesie starzenia się całego organizmu. Postuluje się nawet, że limit Hayflicka jest artefaktem wynikającym z niedoskonałości funkcjonowania systemu hodowli *in vitro*. Wiadomo bowiem, że działanie każdego czynnika ograniczającego replikację DNA, przy braku zahamowania syntezy białka prowadzi do wzrostu wymiarów komórek i zmniejszenia wartości liczbowej limitu. Wspólna cecha komórek drożdży i fibroblastów zbliżających się do tego limitu jest osiągnięcie przez nie olbrzymich wymiarów. Wykazujemy, że w drożdżach ta cecha jest nieuchronną konsekwencją sposobu rozmnażania przez paczkowanie, a więc jej związek z procesem starzenia się jest wątpliwy. Wykazujemy również, że istnieje prostoliniowa odwrotna zależność pomiędzy objętością komórki, a jej zdolnością do podziałów, co również obserwowano w fibroblastach. Stawiamy tezę, że istnienie limitu podziałów jest wynikiem osiągnięcia przez oba typy komórek krytycznie dużych wymiarów, choć przyczyny ich osiągnięcia są odmienne. Nasze wyniki stawiają pod znakiem zapytania sens terminu *replicative aging* w stosunku do drożdży jak i jego związek z procesem starzenia się organizmów zwierzęcych.

## Stres oksydacyjny w przebiegu starzenia się komórek drożdży

**Grzegorz Bartosz**\*<sup>#</sup>✉, **Agnieszka Grzelak**\*, **Witold Jakubowski**\*, **Alina Owsiak-Teleon**<sup>#</sup>,  
**Beata Janusz**<sup>#</sup>, **Tomasz Bilinski**<sup>#</sup>

\*Katedra Biofizyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego, Banacha 12/16, 90-237 Łódź

<sup>#</sup>Katedra Biochemii i Biologii Komórki Uniwersytetu Rzeszowskiego, 35-595 Rzeszów, Cegielniana 12; ✉e-mail: [gbartosz@biol.uni.lodz.pl](mailto:gbartosz@biol.uni.lodz.pl)

Drożdże piekarnicze *Saccharomyces cerevisiae* stały się prostym eukariotycznym organizmem modelowym w badaniach biogerontologicznych. Ograniczenie liczby podziałów komórek drożdży jest uważane za model replikacyjnego starzenia się komórek zdolnych do podziałów, zaś zmiany zachodzące podczas przetrzymywania hodowli drożdży w fazie stacjonarnej za model starzenia się komórek postmitotycznych (jakkolwiek słuszność obu tych założeń jest dyskusyjna). W naszych badaniach opracowaliśmy metodę otrzymywania replikacyjnie starych komórek drożdży w ilościach umożliwiających analizę biochemiczną stosując metodę *baby machine* (unieruchomienie komórek na stałym podłożu, usuwanie komórek potomnych). Wykazaliśmy, że zarówno podczas replikacyjnego starzenia się komórek drożdży, jak i starzenia się w fazie stacjonarnej zachodzi akumulacja uszkodzeń oksydacyjnych i obniżenie zawartości glutationu i aktywności enzymów antyoksydacyjnych. Jednak dodatek antyoksydantów (askorbinian, glutation) nie przedłuża czasu życia drożdży w fazie stacjonarnej hodowli, co przemawia przeciw prostym interpretacjom roli stresu oksydacyjnego w starzeniu się *S. cerevisiae* w kulturze stacjonarnej.

## Starzenie się – model *Daphnia*

**Pietrzak Barbara**

Zakład Hydrobiologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Banacha 2, 02-097, Warszawa

e-mail: [b.pietrzak@uw.edu.pl](mailto:b.pietrzak@uw.edu.pl)

Starzenie się jest zjawiskiem powszechnym wśród organizmów żywych, wciąż jednak wiele pytań dotyczących mechanizmów i przyczyn tego złożonego zjawiska pozostaje bez odpowiedzi. Jedną z metod badania starzenia się, jest śledzenie zmian wielu wskaźników podczas trwania całego życia organizmu. Pierwszym celem badań będzie określenie czasu trwania życia oraz zmian wskaźników dostosowania z wiekiem u *Daphnia*. Porównane zostaną składowe dostosowania we wczesnym i późnym wieku u klonów *Daphnia magna* pochodzących ze zbiorników różniących się stabilnością warunków środowiskowych. Zgodnie z ewolucyjną teorią starzenia osobniki pochodzące z mniej stabilnych środowisk, w których spotykają się z większym ryzykiem śmierci, będą charakteryzować się wysoką wczesną płodnością i krótszym wrodzonym czasem trwania życia. Drugim celem będzie sprawdzenie, czy w historii życia *Daphnia* występuje faza spowolnienia procesów starzenia w późnym wieku. Spadek tempa śmiertelności występujący po czasie ostatniej reprodukcji w homogenicznej pod względem genetycznym populacji *Daphnia* zaprzeczyłby teorię heterogeniczności, pozostając w zgodzie z ewolucyjną teorią „późnego życia”.

## "*Acheta domesticus* jako obiekt badań nad wydłużeniem życia u owadów."

**Andrzej Kedzierski**

Uniwersytet Śląski, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Katedra Fizjologii Zwierząt i Ekotoksykologii, ul. Bankowa 9, 40-007 Katowice. e-mail: [kedziors@us.edu.pl](mailto:kedziors@us.edu.pl)

W badaniach nad przebiegiem starzenia i testowaniem hipotez tłumaczących przyczyny i przebieg tego procesu wykorzystywane są różne modele zwierzece, zarówno kregowców jak i bezkregowców. Spośród owadów, najliczniejszej gatunkowo grupy systematycznej, wykorzystywany jest zasadniczo jeden gatunek – *Drosophila melanogaster*, reprezentujący grupę owadów, ewolucyjnie zaawansowanych o typie rozwoju z przeobrażeniem zupełnym. Podjęte nieliczne próby hodowli innych gatunków (np. *Tribolium* sp.) obejmowały tę samą grupę rozwojową. Dla celów porównawczych w badaniach nad starzeniem wydaje się istotne uzyskanie danych także dla gatunków o odmiennym typie rozwoju.

Mając powyższe na uwadze, w 2001 roku w Katedrze Fizjologii Zwierząt i Ekotoksykologii USI rozpoczęto hodowlę selekcyjną świerszcza domowego, *Acheta domesticus* (Orthoptera, Gryllidae), według procedury zastosowanej początkowo u owadów przez Wattiaux [1] a rozwiniętej przez Rosa [2] oraz Luckinbilla i Arkinga [3] w latach 80. Źródłem osobników rodzicielskich była laboratoryjna hodowla *A. domesticus*, prowadzona w Katedrze przez 20 lat. Modyfikacja wprowadzona w stosunku do metody wspomnianych autorów było wykorzystanie do założenia kolejnej generacji tych owadów, które najwcześniej osiągały postać imago i najszybciej składały jaja (linia K), oraz tych, które najpóźniej osiągały postać imago. Z jaj składanych przez te dorosłe wybierano do dalszej hodowli ostatnie larwy (linia D). Aktualnie uzyskano tą drogą 27 pokolenie w linii K oraz 15 pokolenie w linii D.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach stwierdzono:

- istotne obniżenie tempa rozwoju larwalnego w linii D w porównaniu z K, przy zachowaniu podobnej masy ciała postaci dorosłych w obu liniach;
- zmniejszenie śmiertelności w trakcie rozwoju larwalnego w linii D względem K;
- nieznaczne zwiększenie średniej długości życia stadium imaginalnego;
- niższa płodność samic w linii D w porównaniu z K;
- niższa aktywność SOD i CAT u dorosłych w linii D w porównaniu z K;
- wyższa aktywność enzymów trawiennych u dorosłych w linii D w porównaniu z K;
- podwyższona reaktywność owadów w linii D w porównaniu z K (na podstawie obserwacji)

Wyniki sugerują, że wskutek odmiennego nacisku selekcyjnego pod względem długości życia w liniach K i D *A. domesticus* pojawiają się osobniki o odmiennej strategii alokacji zasobów energetycznych: szybki rozwój wiąże się z dużą inwestycją w reprodukcję (przynajmniej u samic), natomiast wydłużeniu rozwoju towarzyszy wzrost wydatków na szeroko pojęte koszty utrzymania (respiracje) kosztem zmniejszonej inwestycji w reprodukcję.

### **Pismienictwo:**

[1] Wattiaux, J.M., 1968. *Evolution* 22: 406-421.

[2] Rose, M. R., 1984. *Evolution* 38: 1004-1010.

[3] Luckinbill, L.S. i in., 1984. *Evolution* 38: 996-1003.

## **Różnice w sekwencji starzenia się drobnych ssaków. Potencjalne modele do badań procesu starzenia.**

***K. Turlejski***✉, ***R. Djavadian***

*Instytut Biologii Doświadczalnej, im. M.Nenckiego, PAN;*

✉e-mail: [k.turlejski@nencki.gov.pl](mailto:k.turlejski@nencki.gov.pl),

Many species of small mammals breed almost till the end of their life and die out in apparently good health. One hypothesis explaining it points to the accumulating effects of the oxidative stress that is increased during the breeding season. That stress reduces immunological resistance of the organism. Other authors tie it with the effects of the decreasing ability of finding adequate food in competition of the younger generation. Even small malnutrition reduces the ability of coping with the environment and predators. We investigate shrews (Insectivora) that die out at the age of about 1.5 years, before their second winter. In comparison with the wintering population of the subadult shrews they could be an interesting model for comparisons of gene expression in the young and senile animals. Another species that we investigate, the laboratory opossum (*Monodelphis domestica*), has low metabolism and lives longer than Eutherians of a comparative weight. It may be used as a model of relation of the rate of metabolism and age.

## **Wpływ starzenia się mezotelium otrzewnowego na dootrzewnowa inwazyjność komórek raka jajnika w modelu *in vitro***

**K. Książek**✉, **K. Korybalska, J. Witowski**

*Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej w Poznaniu,*

✉e-mail: [kksiazek@amp.edu.pl](mailto:kksiazek@amp.edu.pl)

Jak dotąd uważano, iż związek między procesem starzenia się a transformacją nowotworową wynika głównie z czasu koniecznego do nagromadzenia się w komórkach krytycznej liczby mutacji. Ostatnie doniesienia wykazały jednak, iż ważną rolę w rozwoju nowotworów może odgrywać gromadzenie się w tkankach komórek starych, które poprzez nasiloną produkcję czynników wzrostu, cytokin i enzymów proteolitycznych tworzą mikrosrodowisko sprzyjające progresji nowotworów. Teza ta znalazła swoje potwierdzenie w badaniach *in vitro*, w których wykazano, iż stare fibroblasty, znacznie silniej niż komórki młode, pobudzają proliferację komórek raka piersi.

Ponieważ jama otrzewnowa jest głównym miejscem przerzutów raka jajnika, celem naszych badań jest odpowiedź na pytanie, czy starzenie się ludzkich komórek mezotelium otrzewnowego (HPMC) może nasilać dootrzewnową inwazyjność komórek raka jajnika, poprzez tworzenie warunków sprzyjających ich adhezji, migracji i proliferacji. Doświadczenia prowadzone są w oparciu o stworzony przez nas model indukowania komórkowej starości HPMC *in vitro*. Badania obejmują ocenę wpływu czynników rozpuszczonych w medium, jak również bezpośrednich oddziaływań komórka-komórka.

Nasze dotychczasowe badania wykazały, iż medium zebrane z hodowli starych HPMC pobudza proliferację komórek raka jajnika trzykrotnie silniej, niż medium z hodowli komórek młodych. Obecnie koncentrujemy się na ocenie roli, jaką w tym zjawisku może odgrywać chemokina CXCL12, dla której receptor (CXCR4) jest obecny na komórkach raka jajnika.

## **Proces pseudo-starzenia komórkowego jako nowy rodzaj odpowiedzi komórek nowotworowych na leki uszkodzające DNA**

*Michał Sabisz, Jakub Olewniak i Andrzej Składanowski*

*Laboratorium Farmakologii Molekularnej i Komórkowej, Katedra Technologii Leków I Biochemii, Politechnika Gdańska, Gdańsk*

Stosunkowo niedawno odkryto nowy rodzaj odpowiedzi komórkowej na leki przeciwnowotworowe, głównie z grupy związków uszkodzających DNA. Wykazano, że w wyniku traktowania takimi lekami przy minimalnych dawkach cytotoksycznych komórki nowotworowe wchodzi w stan długotrwałego zahamowania wzrostu z cechami morfologicznymi i biochemicznymi przypominającymi komórki podlegające starzeniu komórkowemu (replikacyjnemu). Nasze badania wskazują także, że indukcje długotrwałego stanu nieprolifracji (pseudo-starzenia) w wyniku traktowania komórek nowotworowych związkami przeciwnowotworowymi uszkodzającymi DNA, w szczególności inhibitorami topoisomerazy II. Zainteresowania naszej grupy badawczej dotyczą mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za indukcje i utrzymywanie stanu pseudo-starzenia. Dotyczy to m.in. i) uwarunkowań genetycznych komórek jakie zdolne są do indukcji procesu pseudo-starzenia w odpowiedzi na traktowanie lekami przeciwnowotworowymi, w tym ekspresji onkogenów, genów supresorowych nowotworów itp.; ii) zmian w strukturze chromatyny i jądra komórkowego oraz profilu ekspresji genów po traktowaniu lekami; iii) udziału punktów kontrolnych cyklu komórkowego w indukcji i utrzymywaniu stanu pseudo-starzenia. Ponieważ stan pseudo-starzenia jest w pewnych warunkach odwracalny, stąd niezwykle ważne jest poznanie mechanizmów kontrolujących powrót, przynajmniej części komórek nowotworowych traktowanych lekami uszkodzającymi DNA, do stanu proliferacji. Jest to istotne ze względu na możliwy związek procesu pseudo-starzenia ze zmianami komórek nowotworowych prowadzącymi do bardziej agresywnego fenotypu np. do zwiększonej zdolności do tworzenia nowotworów wtórnych (przerzutów) i z opornością komórek na chemoterapeutykę.

## **Klotho a fizjologiczne i przyspieszone starzenie się ludzkich limfocytów CD4<sup>+</sup>.**

***Jacek M. Witkowski<sup>1</sup>, Monika Soroczynska-Cybula<sup>1</sup>, Agnieszka Józwik<sup>1</sup>, Anna Budzynska<sup>1</sup>, Zofia Puchalska<sup>1</sup>, Zaneta Smolenska<sup>2</sup>, Ewa Bryl<sup>1</sup>***

*<sup>1</sup>Katedra i Zakład Fizjopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku; <sup>2</sup>Wojewódzki Szpital Reumatologiczny w Sopocie. ✉e-mail: [jawit@amg.gda.pl](mailto:jawit@amg.gda.pl)*

Starzenie się organizmów, nawet w obrębie jednego gatunku, nie następuje w tym samym rytmie. Jednym z czynników zróżnicowanej szybkości starzenia się ludzi może być różna szybkość utraty prawidłowej czynności układu odpornościowego, w szczególności jego części adaptatywnej czyli zależnej głównie od właściwego działania limfocytów T. Badania naszego zespołu koncentrują się na obserwacji zaburzeń czynności ludzkich komórek CD4<sup>+</sup> towarzyszących fizjologicznemu (wolnemu od patologii) a także współistniejącemu z chorobami autoimmunizacyjnymi starzeniu się. Ich wyniki wskazują na udział przyspieszonego starzenia się limfocytów w przyspieszonym starzeniu całego organizmu. Jednym ze wspólnych mianowników może tu być redukcja aktywności genu KLOTHO, obserwowana u myszy wykazujących fenotyp przyspieszonego starzenia, a także u ludzi z cechami m.in. nasilonej osteoporozy, miażdżycy, rozemdy płuc i nadciśnienia tętniczego. Uważa się, że białko Klotho, wykazujące aktywność β-glukuronidazy, może uczestniczyć w regulacji prawidłowej czynności istoty międzykomórkowej tkanek łącznych. Nasze badania wskazują, że aktywność KLOTHO w limfocytach CD4<sup>+</sup> jest istotnie obniżona zarówno u zdrowych ludzi w podeszłym wieku jak i u (nawet młodych) chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (towarzysząc innym cechom przyspieszonego starzenia się komórek T u tych ostatnich) i może być częściowo odpowiedzialna za zmienione właściwości komórek CD4<sup>+</sup> w starzejącym się organizmie. Praca była wykonana w ramach projektu KBN 3 P05B 039 22 dla JMW.

## Starzenie komórkowe-przelamywanie dogmatów

**Ewa Sikora**

*Pracownia Molekularnych Podstaw Starzenia, Instytut Biologii Doświadczalnej, im. M.Nenckiego, Warszawa, e-mail: [e.sikora@nencki.gov.pl](mailto:e.sikora@nencki.gov.pl)*

Starzenie replikacyjne *in vitro* ludzkich fibroblastów i limit Hayflicka weszły już do kanonów nauki. Chociaż starzenie replikacyjne, jak uważamy, polega na nieodwracalnym zatrzymaniu podziałów komórek, to jednak każdy typ komórek po osiągnięciu limitu podziałów charakteryzuje się nieco odmiennym fenotypem i różnymi markerami. Starzeniu ludzkich fibroblastów towarzyszy m.in. znaczne powiększenie rozmiarów oraz aktywacja kwasnej SA-β-galaktozydazy, natomiast starzeniu ludzkich limfocytów T CD8+ towarzyszy utrata ekspresji ko-receptora CD28. Nagromadzenie się nie zdolnych do podziałów limfocytów CD8+CD28- zarówno w procesie starzenia *in vitro* jak i *in vivo*, jest dogmatem immunogerontologii. Nasze własne obserwacje potwierdzają relatywny wzrost liczby limfocytów CD8+CD28- zarówno w hodowli jak i w starzeniu się człowieka. Jednakże, wykazaliśmy, że w odróżnieniu od procesu zachodzącego *in vitro*, komórki CD8+CD28- wyizolowane z krwi obwodowej ludzi w podeszłym wieku nie tracą zdolności do podziałów.

Do niedawna sądzono, że komórki nowotworowe utraciły zdolność do zatrzymywania podziałów. Tymczasem badania ostatnich lat wskazują, że leki przeciwnowotworowe uszkodzające DNA mogą w nich indukować proces starzenia. „Stare” komórki nowotworowe, podobnie jak komórki prawidłowe są znacznie powiększone i wykazują aktywność SA-β-galaktozydazy. Są jednakże, w odróżnieniu od nich poliploidalne. Nasze własne badania zdają się jednak obalać dogmat o ich nieodwracalnym zatrzymaniu podziałów. Co więcej, wydaje się że komórki nowotworowe, w których wyidukowano proces starzenia mogą poprzez niesymetryczne podziały prowadzić do powstania inwazyjnych, aneuploidalnych komórek.

## Lista uczestników

**Baksalerska-Pazera Marta**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[m.pazera@nencki.gov.pl](mailto:m.pazera@nencki.gov.pl)

**Barcikowska Maria**

Zakład Badawczo-Lecznicy Chorób Zwyrodnieniowych CUN, IMDiK PAN, Warszawa  
[myszkab@msn.com](mailto:myszkab@msn.com),

**Bartosz Grzegorz**

Katedra Biofizyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego  
[gbartosz@biol.uni.lodz.pl](mailto:gbartosz@biol.uni.lodz.pl),

**Bielak-Zmijewska Anna**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[a.bielak@nencki.gov.pl](mailto:a.bielak@nencki.gov.pl)

**Bilinski Tomasz**

Katedra Biochemii i Biologii Komórki Uniwersytetu Rzeszowskiego  
[bilinski@univ.rzeszow.pl](mailto:bilinski@univ.rzeszow.pl),

**Blasiak Janusz**

Katedra Genetyki Molekularnej, Uniwersytet Łódzki  
[januszb@biol.uni.lodz.pl](mailto:januszb@biol.uni.lodz.pl),

**Broczek Katarzyna**

Akademia Medyczna w Warszawie  
[kbroczek@amwaw.edu.pl](mailto:kbroczek@amwaw.edu.pl),

**Bryl Ewa**

Katedra i Zakład Fizjopatologii Akademii Medycznej w Gdansk  
[ebryl@amedec.amg.gda.pl](mailto:ebryl@amedec.amg.gda.pl),

**Brzek Pawel**

Uniwersytet w Białymstoku  
[brzek@uwb.edu.pl](mailto:brzek@uwb.edu.pl)

**Bukowy Zuzanna**

Zakład Biologii Molekularnej, Instytut Biochemii i Biofizyki PAN, Warszawa  
[zb@ibb.waw.pl](mailto:zb@ibb.waw.pl),

**Debowczyk-Błaszczak Marta**

I Szpital Wojskowy, Lublin  
[martaagata@poczta.fm](mailto:martaagata@poczta.fm)

**Grabowska Anna**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[a.grabowska@nencki.gov.pl](mailto:a.grabowska@nencki.gov.pl)

**Janiszewska Dorota**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[d.janiszewska@nencki.gov.pl](mailto:d.janiszewska@nencki.gov.pl)

**Jesko Henryk**

Instytut Medycyny Klinicznej i Doswiadczałnej, im.M.Mossakowskiego, Warszawa  
[henryk@cmdik.pan.pl](mailto:henryk@cmdik.pan.pl)

**Kedziorski Andrzej**

Uniwersytet Śląski  
[kedziors@us.edu.pl](mailto:kedziors@us.edu.pl)

**Klinger Rut**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[r.klinger@nencki.gov.pl](mailto:r.klinger@nencki.gov.pl)

**Korybalska Katarzyna**

Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej w Poznaniu  
[koryb@amp.edu.pl](mailto:koryb@amp.edu.pl)

**Kowalska Anna**

Instytut Genetyki Człowieka PAN, Poznań  
[annkowal@rose.man.poznan.pl](mailto:annkowal@rose.man.poznan.pl)

**Kozak-Szkopek Elżbieta**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych AM, Lublin  
[grazynaszkopek@wp.pl](mailto:grazynaszkopek@wp.pl)

**Książek Krzysztof**

Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej w Poznaniu  
[kksiazek@amp.edu.pl](mailto:kksiazek@amp.edu.pl)

**Kupisz-Urbanska Małgorzata**

Akademia Medyczna w Warszawie  
[urbanskm@amwaw.edu.pl](mailto:urbanskm@amwaw.edu.pl)

**Laskowska-Szczesniak Maria**

konsultant d/s geriatry województwa lubelskiego, Lublin  
[marialsz@poczta.onet.pl](mailto:marialsz@poczta.onet.pl)

**Lozowski Bartosz**

Uniwersytet Śląski  
[bartlos@gazeta.pl](mailto:bartlos@gazeta.pl)

**Maddukuri Leena**

Instytut Biochemii i Biofizyki, PAN, Warszawa  
[leena@ibb.waw.pl](mailto:leena@ibb.waw.pl)

**Magalska Adriana**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[a.magalska@nencki.gov.pl](mailto:a.magalska@nencki.gov.pl)

**Miloszewska Joanna**

Zakład Biologii Komórki, Centrum Onkologii w Warszawie  
[joannam@zeus.coi.waw.pl](mailto:joannam@zeus.coi.waw.pl)

**Mosieniak Grazyna**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[g.mosieniak@nencki.gov.pl](mailto:g.mosieniak@nencki.gov.pl)

**Mossakowska Malgorzata**

Miedzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie  
[malgosia@iimcb.gov.pl](mailto:malgosia@iimcb.gov.pl),

**Niewiadomska Grazyna**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[g.niewiadomska@nencki.gov.pl](mailto:g.niewiadomska@nencki.gov.pl),

**Pedich Wojciech**

[wpedich@interia.pl](mailto:wpedich@interia.pl),

**Pietrzak Barbara**

Zakład Hydrobiologii, Uniwersytet Warszawski  
[b.pietrzak@uw.edu.pl](mailto:b.pietrzak@uw.edu.pl)

**Pijanowska Joanna**

Zakład Hydrobiologii, Uniwersytet Warszawski  
[jopi@hydro.biol.uw.edu.pl](mailto:jopi@hydro.biol.uw.edu.pl)

**Piwocka Katarzyna**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[k.piwocka@nencki.gov.pl](mailto:k.piwocka@nencki.gov.pl)

**Sabisz Michal**

Katedra Technologii Leków i Biochemii, Politechnika Gdanska  
[ms@chem.pg.gda.pl](mailto:ms@chem.pg.gda.pl)

**Sikora Ewa**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. Nenckiego, Warszawa  
[e.sikora@nencki.gov.pl](mailto:e.sikora@nencki.gov.pl)

**Siomek Agnieszka**

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im .L. Rydygiera w Bydgoszczy  
[asiomek@amb.bydgoszcz.pl](mailto:asiomek@amb.bydgoszcz.pl),

**Skladanowski Andrzej**

Katedra Technologii Leków i Biochemii, Politechnika Gdanska  
[as@altis.chem.pg.gda.pl](mailto:as@altis.chem.pg.gda.pl),

**Skwarlo-Sonta Krystyna**

Uniwersytet Warszawski  
[kss@biol.uw.edu.pl](mailto:kss@biol.uw.edu.pl)

**Stawarska Agnieszka**

Katedra i Zakład Bromatologii Akademii Medycznej w Warszawie  
[A.Stawarska@farm.amwaw.edu.pl](mailto:A.Stawarska@farm.amwaw.edu.pl)

**Szumowska Monika**

**Sliwinska Malgorzata**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[m.sliwinska@nencki.gov.pl](mailto:m.sliwinska@nencki.gov.pl)

**Tokarz Andrzej**

Katedra i Zakład Bromatologii Akademii Medycznej w Warszawie  
[bromatos@amwaw.edu.pl](mailto:bromatos@amwaw.edu.pl)

**Trembacz Halina**

Zakład Biologii Komórki, Centrum Onkologii w Warszawie.  
[iza@coi.waw.pl](mailto:iza@coi.waw.pl)

**Tudek Barbara**

Instytut Biochemii i Biofizyki, PAN, Warszawa  
[tudek@ibb.waw.pl](mailto:tudek@ibb.waw.pl)

**Turlejski Krzysztof**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[k.turlejski@nencki.gov.pl](mailto:k.turlejski@nencki.gov.pl)

**Witkowski Jacek**

Katedra i Zakład Fizjopatologii Akademii Medycznej w Gdanku  
[jawit@sanus.amg.gda.pl](mailto:jawit@sanus.amg.gda.pl),

**Wojda Alina**

Instytut Genetyki Człowieka PAN, Poznań  
[wojda@man.poznan.pl](mailto:wojda@man.poznan.pl)

**Wolanin Kamila**

Instytut Biologii Doswiadczałnej im. M. Nenckiego, Warszawa  
[k.wolanin@nencki.gov.pl](mailto:k.wolanin@nencki.gov.pl)

**Zadrag Renata**

Katedra Biochemii i Biologii Komórki, Uniwersytet Rzeszowski  
[zadrag@univ.rzeszow.pl](mailto:zadrag@univ.rzeszow.pl)

**Zamaraeva Maria**

Uniwersytet w Białymstoku

[mzamaraev47@mail.ru](mailto:mzamaraev47@mail.ru)

**Zietkiewicz Ewa**

Instytut Genetyki Człowieka PAN, Poznań

[zietkiee@man.poznan.pl](mailto:zietkiee@man.poznan.pl)