

ÚJ BIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI ÖREGEDÉSTUDOMÁNYI EREDMÉNYEK AZ EGÉSZSÉGES ÉLETKOR MEGHOSSZABBÍTÁSÁRA

Holczbauer Aliz, Kalmár Alexandra, Dr. Valcz Gábor, Dr. Takács István, Dr. Molnár Béla

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A szervezet öregedése belső tulajdonságok és környezeti faktorok által meghatározott biológiai folyamat, amely a szövetek és a szervek fiziológiai funkcióinak fokozatos beszűkülésével jellemezhető. Ezzel párhuzamosan az öregedés mögött meghúzódó mechanizmusok érzékenyebbé teszik a szervezetet a stressztényezőkre és a krónikus betegségek kialakulására. Korábban az öregedést visszafordíthatatlan, egyirányú folyamatnak tartották, azonban a legújabb kutatások az öregedés nagy fokú plaszticitását tárták fel. Ebben a munkában bemutatjuk az öregedéssel járó sejt- és szervszintű változásokat, és ezek lehetséges felhasználását egy szerv vagy az egész szervezet biológiai korának meghatározásához. Kiemelten tárgyaljuk a sejt szintű öregedés egyik meghatározó eseményét, a szeneszcenciát mint a terápiás beavatkozások ígéretes célpontját. Összefoglaljuk továbbá az öregedés lelassítására, megállítására, valamint a szervezet visszafiataltítására tett erőfeszítéseket, és vázoljuk ezen stratégiák lehetséges átültetését a klinikai gyakorlatba.

Kulcsszavak: öregedés, szeneszcencia, biológiai órák, rejuvenáció, öregedésgátló stratégiák

Holczbauer A, Kalmar A, Valcz G, Takacs I, Molnar B: RECENT BIOLOGICAL AND CLINICAL FINDINGS IN GEROSCIENCE PROLONGING HEALTHY LIFESPAN

SUMMARY: Aging is a biologically determined process influenced by both intrinsic traits and environmental factors, characterized by a gradual decline in the physiological functions of tissues and organs. Simultaneously, the underlying mechanisms of aging increase the body's vulnerability to stressors and the development of chronic diseases. While aging was once considered an irreversible, unidirectional process, recent research has revealed a high degree of plasticity in aging. In this work, we present the cellular and organ-level changes associated with aging and their potential application in determining the biological age of a specific organ or the entire organism. We place particular emphasis on cellular senescence, a key event in aging, as a promising target for therapeutic intervention. We also summarize ongoing efforts to slow, halt, or reverse aging and outline the potential clinical translation of these strategies.

Keywords: ageing, senescence, biological clock, rejuvenation, antiaging strategies

Magy Belorv Arch 2026; 79: 29–37.

Levelező szerző: Holczbauer Aliz
Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika
1085 Budapest, Korányi Sándor utca 2/a.
e-mail: holczbauer.aliz@semmelweis.hu

DOI: 10.59063/mba.2026.79.1.4

Bevezetés

Az emberek régóta keresik az élet meghosszabbításának és az egészség helyreállításának módjait, ahogyan azt a különböző kultúrák és történelmi idők „fiatalság forrása” mítoszaiban ábrázolják. Ez a metafora az élet hosszabbítására irányuló bármilyen potenciális lehetőséget illusztrálja.

Összegző dolgozatunk célja, hogy áttekintést nyújtunk az öregedés molekuláris és sejt szintű hátteréről,

klinikai megjelenéséről, valamint a celluláris és biológiai folyamatokra ható terápiák klinikai alkalmazhatóságáról és első eredményeiről.

Az öregedés meghatározása

Lemoine (2020) összefoglaló elemzésében a biológiai öregedés definíciójával kapcsolatban öt jellemzőt emelt ki, amelyeket gyakran használnak a biogerontológiában az öregedés meghatározására:

- Szerkezeti károsodás: az idő előrehaladtával a sejtek és szövetek szerkezete károsodik.
- Funkcionális hanyatlás: az élettani rendszerek működése fokozatosan csökken.
- Tartalékok kimerülése: az öregedéssel csökken azon tartalékok mennyisége, amelyek kompenzálhatják a hanyatlást.
- Jellemző fenotípusos változások: az öregedésre jellemző fenotípusos eltérések, vagy ezek kiváltó okai jelennek meg.
- Halálozás vagy betegség valószínűségének növekedése: az életkor előrehaladtával növekszik a halálozás és a betegségek előfordulásának kockázata.¹

Az öregedés biológiai magyarázata

Fontos kérdés, hogy miért következik be az öregedés annak ellenére, hogy nyilvánvalóan hátrányos hatásokkal jár. Az öregedés a funkciók fokozatos elvesztésével jár, ami növeli az élőlények sérülékenységet a betegségekkel és a környezeti hatásokkal szemben. Mivel a természetes szelekció a legalkalmasabb egyedek túlélését részesíti előnyben, felmerül a kérdés, hogy a természetes szelekció miért nem szüntette meg az öregedést, mint az élőlények számára káros folyamatot. Számos elmélet próbálja megmagyarázni ezt a paradoxont, de mind-egyikben közös az az elképzelés, hogy az öregedés a természetes szelekció erejének csökkenéséből fakad.²

Az 1890-es években Weismann azt a hipotézist fogalmazta meg, hogy az öregedés nem az egyedek, hanem a faj túlélése és fejlődése szempontjából előnyös jelenség. Azt állította, hogy a természetes szelekció az idősebb egyedeket eltávolítja a populációból, hogy ne versenyezzenek a fiatalabb generációkkal az erőforrásokért, ezáltal elősegítve a fiatalabb egyedek túlélését és szaporodását. Bár az öregedés hátrányos az egyed számára, evolúciós szempontból a faj hasznát hűz belőle.

Az öregedés okaira számos evolúciós és genetikai alapú hipotézis létezik, a legjobban megalapozottak közé tartozik a mutációakkumuláció (MA), az antagónisztikus pleiotropia (AP) és a „disposable soma” (DS) elmélet.^{3, 4}

Mutációakkumuláció (MA) elmélet

A Szilárd Leó nevéhez köthető MA elmélet szerint az organizmusok káros csíravonal mutációkat halmoznak fel, amelyek a reprodukciós időszak után lépnek fel, mivel a korábbi szelekciós nyomások nem tudják ezeket eliminálni.

Antagónisztikus pleiotropia (AP) elmélet

Azok a mutációk, amelyek korai életkorban előnyösek, később káros hatásúvá válhatnak, így hozzájárulhatnak az öregedéshez.

Disposable soma (DS) elmélet

Az öregedés a növekedés és reprodukció, valamint a javító mechanizmusok közötti evolúciós kompromisszumból ered. Hosszú élettartamú fajok, mint az emberek, fejlettebb és hatékonyabb javító mechanizmusokat fejlesztettek ki. Az öregedés a kijavítatlan sejtszintű és molekuláris károsodás felhalmozódásának következménye, amely a környezeti nyomások csökkenésével a reprodukciós időszak után dominálni kezd.

Összességében az AP és DS elméletek szerint az öregedés az élet korai szakaszában tett befektetések mellékterméke, és a genetikai variánsok kiválasztódásának következménye.⁴

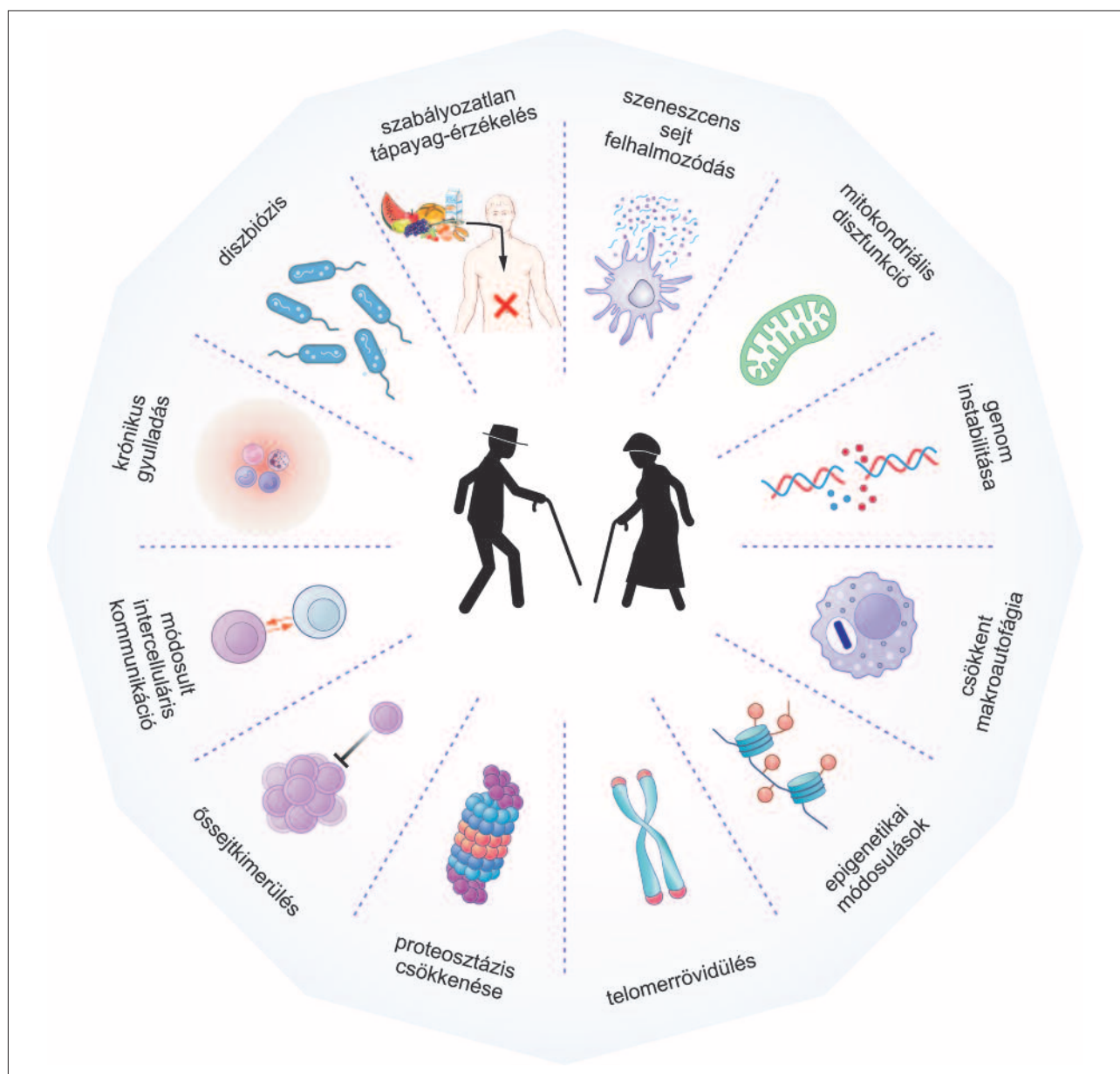
Programozott öregedés, sejtfunkció-elmélet

A programozott öregedés elmélete szerint az öregedés részben genetikailag szabályozott folyamat, amely a fejlődés és érés során bizonyos gének időzített aktivációján és deaktivációján keresztül valósul meg. Számos vizsgálat kimutatta, hogy például az inzulin/IGF-1 útvonal, a mTOR és a sirtuinok módosítása model-lorganizmusokban élettartam-hosszabbodáshoz vezetett.⁵ Ugyanakkor nem beszélhetünk egyetlen „öregedési génről”, mivel az öregedés komplex, sok gén és környezeti hatás együttes következménye. A mai tudományos konszenzus szerint az öregedés nem előre programozott pusztulás, hanem részben szabályozott, részben sztochasztikus jelenség, amely a biológiai rendszerek fokozatos hanyatlásában nyilvánul meg.⁶

Az öregedés a szervezet normális élettani változása, amely szöveti és sejtszintű folyamatokra vezethető vissza (*1. ábra*). A sejtek öregedése egy konzervált, fenotípusos állapotváltozás, amely során a sejtek proliferációja leáll, miközben idővel egyre több molekuláris károsodás halmozódik fel. Az öregedő sejtek, valamint az őssejtek kimerülése a szöveti regeneráció csökkenését, a szervek funkcióvesztését okozza. Ez hozzájárul az életkorral összefüggő krónikus betegségek, például a daganatok, metabolikus zavarok, neurodegeneratív és kardiovaszkuláris betegségek fokozott kockázatához. A szeneszcens sejtek felszaporodása és azok immunrendszer általi eltávolításának hiánya tovább rontja a mikrokörnyezetet, elősegítve a körlefo-lyást és a szöveti károsodás fokozódását.⁷

Szeneszcencia

A fogalom a senex latin szóból származik, melynek jelentése „öregnek lenni”. A sejtszeneszcencia fogalmát először az 1960-as években Hayflick és Moorhead írta le, amikor megfigyelték, hogy humán diploid fibroblastok csak korlátozott számú osztódásra képesek, mielőtt növekedésük véglegesen leáll.⁸ Ez a stabil sejtciklus-leállási állapot, amely diploid sejtekben jelentkezik, alapvetően korlátozza azok osztódási élettarta-



1. ábra. Az öregedés sejszintű jelei (López-Otín és mtsai után⁶, módosított ábra, <https://BioRender.com>)

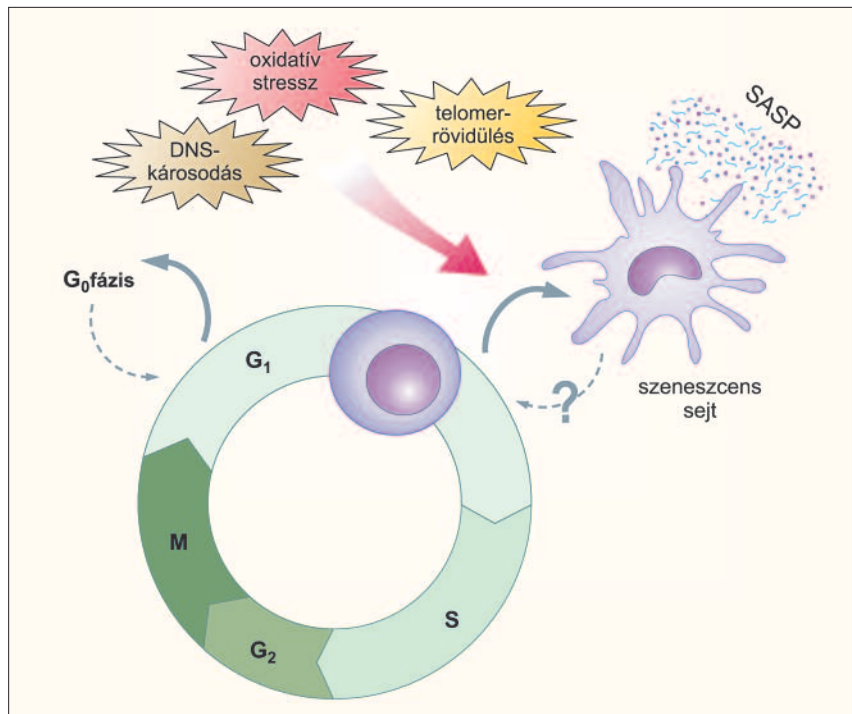
mát. A szeneszcencia során a sejtek G1 vagy G2 fázisban ragadnak, megakadályozva ezzel a sérült sejtek szaporodását.⁷ Ez az állapot élesen elkülönül a celluláris nyugalmi állapottól (quiescencia), amely visszafordítható növekedési leállást jelent a G0 fázisban (2. ábra).

A sejszeneszcencia különféle sejtkárosodás vagy stressz következtében alakulhat ki, például DNS-károsodás, telomerrövidülés, onkogén aktiváció, tumorszuppresszor-funkciók elvesztése, epigenetikai változások és oxidatív stressz hatására.⁶ A fő jellemzők közé tartozik a ciklinfüggő kináz inhibitorok, mint a p16 és p21 fokozott expressziója, a szeneszcenciához társuló

béta-galaktozidáz (SA- β -gal) felhalmozódása, valamint a sejtek morfológiai átalakulása és funkcióvesztése.⁹

A SASP (senescence-associated secretory phenotype) olyan gyulladásos és szabályozó molekulák összessége, amelyeket a szeneszcens sejtek bocsátanak ki. Ezek a faktorkok átalakítják a sejt környezetet, elősegíthetik a daganatok kialakulását, de egyes esetekben az immunrendszer tumorellenes válaszát is fokozhatják.¹⁰

Ugyanakkor a szeneszcens sejtek nemcsak károsak lehetnek: egyre több bizonyíték utal arra, hogy élettani szerepet is betölthetnek például a tumorok elnyomásában, a fejlődésben, a sebgyógyulásban, a regenerációban és az érrendszer működésében. Annak ellenére,



2. ábra. A sejtciklus és a szenescencia kapcsolata (SASP – senescence-associated secretory phenotype) (https://BioRender.com alapján módosítva)

hogy jelentős szerepet játszanak az öregedési fenotípusok kialakulásában, pontos meghatározásuk továbbra is kihívást jelent, mivel nincs egyetlen meghatározó biomarker – az azonosítás számos eltérő jellemző együttes értékelését igényli.¹¹

A molekuláris és celluláris öregedés mérése

Az öregedéssel összefüggő negatív kimenetek – mint a betegségek, a funkcionális hanyatlás vagy a halálozás – előrejelzéséhez elengedhetetlen a biológiai kor pontos meghatározása. Míg a kronológiai életkor a születés óta eltelt időt jelöli, a biológiai kor az egyén aktuális sejtes és molekuláris állapotát tükrözi, és sok esetben jobban előre jelzi az egészségi állapotot és a mortalitási kockázatot.¹²

Biológiai öregedési órák típusai

Számos omikai alapú (pl. genomika, proteomika, metabolomika) biomarkerrendszert, úgynevezett „biológiai öregedési órát” fejlesztettek ki, amelyek különböző biológiai szinteket céloznak meg.

1. Epigenetikai órák

A legszélesebb körben alkalmazott órák a DNS-metilációs mintázatokon alapulnak. A legelterjedtebbek közé tartozik a Horvath- és a Hannum-féle DNS-metilációs óra. Ezek több szövetben is használhatók, és jól korrelálnak a

kronológiai korrall. Az epigenetikai mintázatok azonban érzékenyek lehetnek egyes betegségek hatásaira is.¹³

2. Transzkriptomikai órák

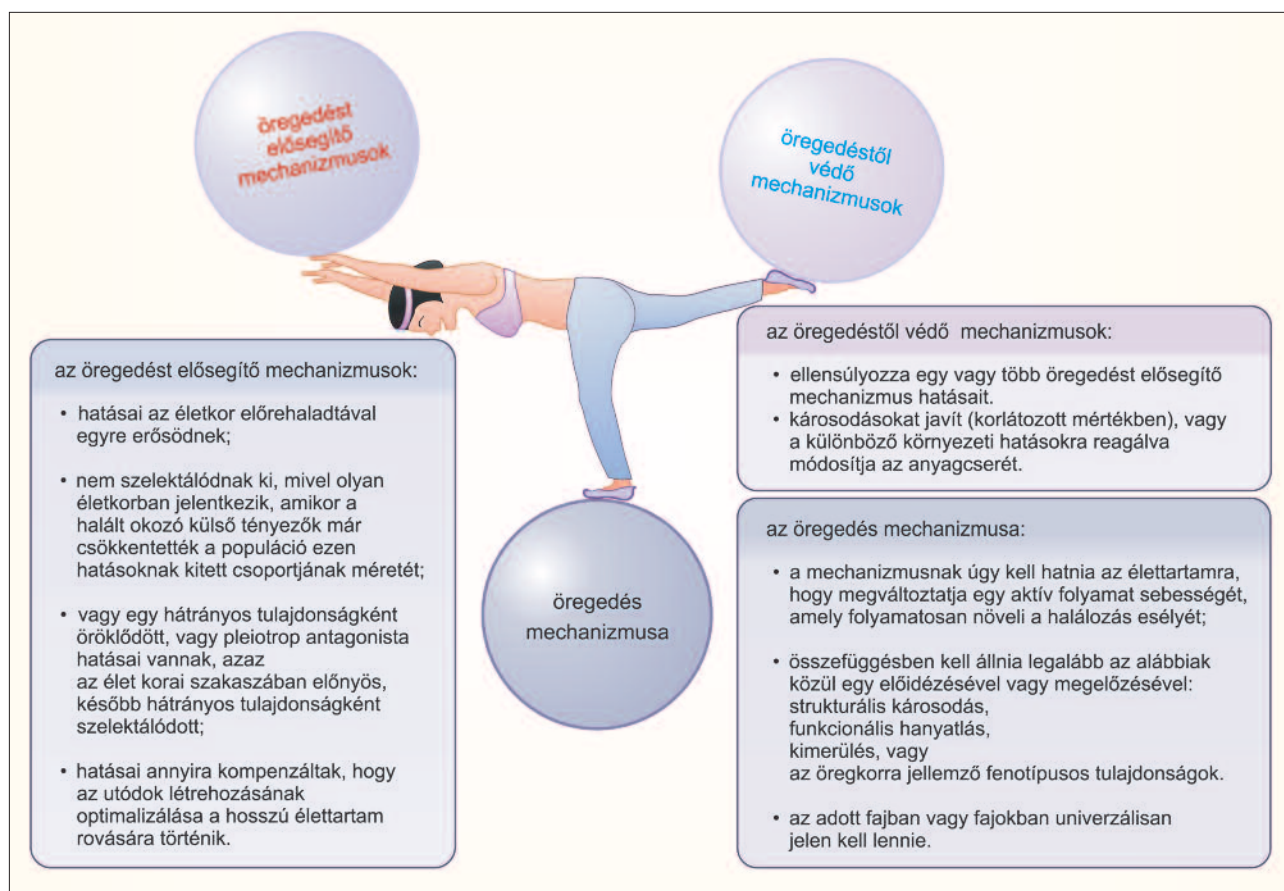
A gének expressziós profilján alapulnak, és mélytanulási algoritmusok segítségével képesek azonosítani öregedéshez kapcsolódó molekuláris útvonalakat. Az epigenetikai óráktól eltérően ezek a sejtek aktuális funkcionális állapotát tükrözik.¹⁴

3. Proteomikai és metabolomikai órák

A proteomikai órák a plazmafehérjék mintázatát vizsgálják, feltárva, hogy mely szervrendszerek öregednek gyorsabban, és ezek alapján mortalitási kockázat becslésére is alkalmasak. A metabolomikai órák anyagcseré-végtermékek mintázatát elemzik, így érzékenyebbek az életmódbeli tényezőkre, például a táplálkozásra és a fizikai aktivitásra.¹⁵

4. Hormonális és neuroendokrin órák

Az életkorral összefüggő hormonális változások – például az LH, FSH és anti-Müller hormonszintek – szintén felhasználhatók a biológiai kor becslésére, különösen a nemi különbségek és a menopauza tanulmányozásában. Bár ezek az órák még fejlesztés alatt állnak, fontos kiegészítői lehetnek a komplex öregedési biomarker-rendszereknek.¹⁶



3. ábra. Az öregedés mechanizmusa⁶

Betegség az öregedés?

Az öregedést egy bináris folyamatként kell tekinteni, amelyben a lebomlási (károsító) és kompenzációs (védelmező) mechanizmusok közötti egyensúly fokozatosan eltolódik (3. ábra).⁶

Az öregedés jelentős szerepet játszik a felnőttkori krónikus betegségek kialakulásában. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ICD-11 osztályozásában külön kódokat rendeltek az öregedéssel összefüggő állapotokhoz: az XT9T kód azokat a biológiai folyamatokat jelöli, amelyek tartós működésromláshoz vezetnek, míg az MG2A az öregedéssel kapcsolatos belső kapacitáscsökkenést takarja.¹⁶

A Global Burden of Disease 2017-es adatai alapján a felnőttkori betegségek több mint felét (51,3%) az öregedéssel kapcsolatos kórképek teszik ki – ezek közé tartoznak a neurodegeneratív, a daganatos, a kardiovaszkuláris és az anyagcsere-betegségek is.¹⁷

Az öregedéssel kapcsolatos betegségek besorolásához a tudományos közösség három kritériumot fogadott el.¹⁸

1. a betegség az életkor előrehaladtával alakul ki vagy súlyosbodik,

2. funkcionális hanyatlással vagy annak fokozott kockázatával jár,
3. emberi populációs vizsgálatokkal alátámasztható.

Összességében az öregedés a felnőttkori krónikus betegségek körülbelül 90%-ának fő kockázati tényezője, bár ez a szám populációspecifikusan és a krónikus betegségek pontos definíciójától függően változhat.

Az öregedés biológiájának komplex modellszervezetekben is sikeres manipulációja hozzásegítette a tudományt a geroscience hipotézisének megalkotásához. E hipotézis szerint az öregedés folyamatának célzott kezelése lehetőséget kínál arra, hogy egyszerre előzzük meg, vagy késleltessük több, az öregedéssel összefüggő betegség kialakulását, illetve a már kialakult kórképek súlyosságát csökkentjük.¹⁸

Terápiás stratégiák

A klinikai öregedés lassítására több ígéretes beavatkozás létezik.¹⁹:

1. Geroprotektív megközelítések: kalóriacsökkentés, időszakos böjt, gyulladáscsökkentő szerek

- és bizonyos gyógyszerek (pl. metformin, rapamycin), amelyek lassítják az öregedést.
2. Szenolitikumok: olyan molekulák (pl. quercetin, dasatinib), amelyek célzottan távolítják el a diszfunkcionális szeneszciens sejteket, csökkentve a gyulladást és javítva a szöveti funkciókat.
 3. Rejuvenációs stratégiák: összejtalapú megközelítések és reprogramozási technikák (pl. iPSC, induced pluripotent stem cell), amelyek képesek fiatalos sejtfunciókat helyreállítani. Ígéretes példák a heterokrónikus parabiózis kísérletek, amelyek során fiatal vérkomponensek javították idős sejtek működését.

Ezek a stratégiák közvetlenül célzhatnak az öregedés biológiai alapját, nemcsak a tüneteket kezelve, hanem potenciálisan megelőzve a korfüggő betegségek kialakulását.

Az öregedés lassításának tudományos stratégiái

Az öregedés egy komplex biológiai folyamat, amelyet genetikai, epigenetikai és metabolikus tényezők befo-

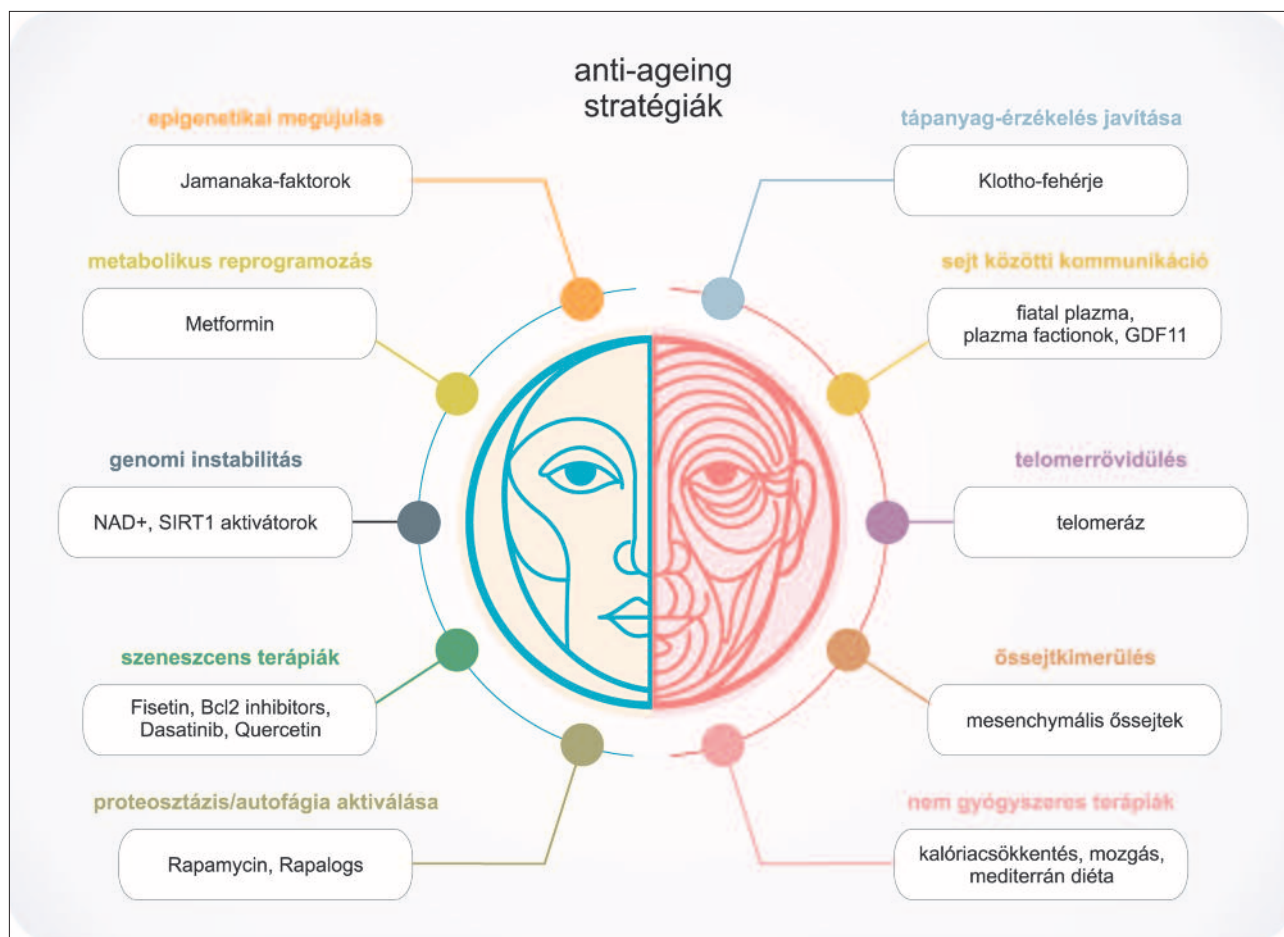
lyásolnak. Az utóbbi évek kutatásai olyan mechanizmusokat tártak fel, amelyek beavatkozási lehetőséget kínálnak az öregedés lassítására vagy akár visszafordítására. Az alábbiakban a legígéretesebb irányvonalakat foglaljuk össze (4. ábra).

1. Epigenetikai megújulás

Az epigenetikai módosulások kulcsszerepet játszanak az öregedési folyamatban, mivel meghatározzák, hogy egy adott gén mikor és milyen mértékben fejeződik ki. A Jamanaka-faktorok (OCT4, SOX2, KLF4, MYC, röviden OSKM) alkalmazásával a differenciált sejtek pluripotens összejt állapotba programozhatók vissza (induced pluripotent stem cell, iPSC), ami új lehetőségeket teremt az öregedéssel kapcsolatos betegségek kezelésében. Fontos figyelembe venni, hogy a szeneszciencia az egyik fő akadály a iPSC-létrehozásnak, ezért a szeneszciencia csökkentése vagy megkerülése (pl. p53 vagy sejtciklus-gátlók inaktiválásával) jelentősen növeli az újraprogramozás hatékonyságát.²⁰

2. Metabolikus reprogramozás

A sejtek öregedésével párhuzamosan metabolikus



4. ábra. Anti-ageing stratégiák és példák a terápiás lehetőségekre

átrendeződés is megfigyelhető. A metformin, amely aktiválja az AMPK útvonalat, antioxidáns hatása révén kedvezően befolyásolja a sejtek élettartamát, és már klinikai vizsgálatokban is tesztelik anti-aging célokra. A rapamycin az mTOR gátlásán keresztül hat, és számos modellszervezetben bizonyítottan meghosszabbítja az élettartamot, de humán alkalmazása körül még etikai és biztonsági kérdések merülnek fel.²¹

3. Genomi instabilitás és a DNS-javítás szerepe

A DNS-károsodás felhalmozódása alapvető hajtóereje az öregedésnek. A NAD⁺-szint csökkenése gátolja a DNS-javító enzimek működését. NAD⁺-pótlás prekurzorokkal (pl. NMN, NR), illetve CD38-gátlókkal (mint az apigenin) javíthatja a sejtek regenerációs képességét. Bár több klinikai vizsgálat is folyamatban van, hosszú távú biztonságossága még nem tisztázott.²²

Szeneszcens sejtek eltávolítása és regenerációs terápiai

A szeneszcens sejtek diszfunkcionális, osztódásra képtelen sejtek, amelyek ellenállnak az apoptózisnak és gyulladásos faktorokat (pl. IL-6, IL-8, MMP-k) termelnek, ezzel károsítva a környező szöveteket. A szenolitikus vegyületek – mint a fisetin, a quercetin és a dasatinib – képesek célzottan eltávolítani ezeket a sejteket, így csökkentve az öregedéssel összefüggő betegségek kockázatát.¹⁹

A szenoterápiás stratégiák több típusa ismert²³:

- Szenoblokkerek: epigenetikai útvonalakat célozva visszafordíthatják a szeneszcens állapotot,
- Szenomorfikumok: a gyulladásos SASP-faktorok termelését csökkentik,
- Szenosztatikumok: megakadályozzák a sejtek szeneszcenssé válását,
- Szenomodulátorok: a SASP hatásait mérséklék,
- Szenosuppresszorok: a szeneszcens sejtek felhalmozódását lassítják.

A szeneszcencia nem csupán sejtciklusleállás, hanem aktív, patológias átalakulás (gerokonverzió) is. A sejtek gyakran apoptózisba torkollnak, ha újraindul a sejtciklus, mivel elvesztették osztódóképességüket. Ez a komplexitás korlátozza a szeneszcens sejtek terápiai újraprogramozását is.²⁴

Fiatalító terápiai és életmódbeli stratégiák

A sejtben belüli „takarítás”, azaz az autophagia (autofágia) fenntartása kulcsfontosságú az öregedés lassításához. Az mTOR-gátlók, például a rapamycin, elősegítik az autofágiát és eltávolítják a hibás sejt alkotóelemeket, hozzájárulva a sejtek hosszabb túléléséhez.¹⁹

A Klotho-fehérje fontos öregedésgátló faktor, amely antioxidáns és foszfát-homeosztatis hatása révén szerepet játszik az egészséges öregedésben. Kutatások

szerint expressziójának növelése kedvezően befolyásolja a várható élettartamot.²⁵

Életmódbeli stratégiák – mint a kalóriacsökkentés, fizikai aktivitás és mediterrán étrend – régóta ismertek az egészséges öregedés támogatásában. Emellett új eredmények szerint a művészeti és kulturális részvétel is összefügg a lassabb epigenetikai öregedéssel, valószínűleg gyulladáscsökkentő és stresszcscsökkentő hatása révén.²⁶

Az anti-aging terápiai korlátai és lehetséges kockázatai

Az öregedés késleltetésére irányuló terápiai beavatkozások, mint a metformin, a rapamycin, a resveratrol, a szenolitikumok, a NAD⁺ és a kalóriabevitel csökkentése, számos vizsgálatban ígéretes eredményeket mutattak, ugyanakkor több módszer esetében komoly mellékhatások és bizonytalanságok is felmerültek.^{27, 28}

A metformin hosszú távú alkalmazása B₁₂-vitaminhiányhoz és tejsavas acidózishoz vezethet, továbbá gyakoriak a gyomor és bélrendszeri panaszok. Egyes humán vizsgálatok arra is rámutattak, hogy a metformin csökkentheti az edzéshez köthető izomadaptációk mértékét, feltehetően a mitokondriális komplex I gátlásával.²⁸

A rapamycin, mint az mTOR jelátviteli útvonal gátlója, állatkísérleteknél meghosszabbíthatja az élettartamot, azonban hosszú távú vagy nagy dózisú alkalmazása anyagcsere zavarokat és inzulinrezisztenciát okozhat. A rapamycin hatásai nemeként eltérhetnek, egyes állatkísérletekben a nőstényeknél kedvezőbb, a hímeknél kedvezőtlenebb anyagcserehatásokat figyeltek meg.²⁷

A resveratrol állatkísérletekben kedvező élettani hatásokat mutatott, ám humán vizsgálatokban az eredmények vegyesek, bizonyos esetekben a kezelés javította az anyagcserét és a kognitív funkciókat, más tanulmányokban viszont csökkentette az edzés pozitív hatásait. Nagy dózisban hasmenést, allergiát és egyéb gasztrointesztinális tüneteket válthat ki, továbbá az alacsony biológiai hasznosulása korlátozza a klinikai alkalmazását.²⁷

A szenolitikumok, amelyek az öregedő sejteket célozzák, szintén több korláttal bírnak. Egyes hatóanyagok, például a navitoklax, súlyos vérképzőszervi mellékhatásokat, trombocytopeniát és neutropeniát okozhatnak. További kihívást jelent, hogy a szeneszcens sejtek teljes eltávolítása egyes szövetekben káros lehet, mivel ezek védő szerepet is betölthetnek, például tumoros folyamatok korai gátlásában.²⁹

A kalóriacsökkentés az egyik legjobban dokumentált öregedést lassító folyamat, azonban idősebb korban, illetve alacsony testtömeg-index esetén csökkentheti a csontok ásványianyag-tartalmát és ezzel növeli a csonttörések kockázatát.²⁷

A NAD⁺-szintet növelő vegyületek, például az NMN és az NR, serkenthetik a sejt anyagcserét és a DNS-javítást, de potenciálisan daganatképző folyama-

tokat is elősegíthetnek, valamint megzavarhatják a sejtek redox-homeosztázisát és a cirkadián ritmust. A túl-
adagolás ezen kívül epigenetikai és metilációs zava-
rokhoz, illetve toxikus metabolitok felhalmozódásához
is vezethet.³⁰

A jelenlegi ismeretek alapján ezek a terápiák ígére-
tesek a biológiai öregedés lassításában, azonban alkal-
mazásuk körültekintést, pontos dóziskontrollt és hosz-
szú távú biztonsági vizsgálatokat igényelnek.

Összefoglalva, az öregedés biológiai és molekuláris
alapjainak feltérképezése az elmúlt évtizedben új kor-
szakot nyitott az élettartam és egészséges élettartam
kutatásában. A biológiai kor meghatározására szolgáló
különböző „órák” – például az epigenetikai, transzk-
riptomikai, proteomikai és metabolomikai órák – lehe-
tőséget adnak az öregedési folyamatok kvantitatív nyo-
mon követésére. Az epigenetikai órák, különösen a
DNS-metilációs mintázatok alapján működő modellek,
mint a Horvath- és PhenoAge-órák, jelenleg a legszé-
lesebb körben alkalmazott biomarkerek, mivel több szö-
vetfélésegekben is erős összefüggést mutatnak a kronoló-
giai életkorral és az öregedéshez kapcsolódó betegsé-
gek rizikójával.³¹

Ugyanakkor fontos hangsúlyozni, hogy a biológiai
órák különböző aspektusait ragadják meg az öregedés-
nek. A transzkriptomikai és proteomikai órák inkább a
sejtek aktuális funkcionális állapotát tükrözik, míg a
metabolomikai órák az életmód- és környezeti hatá-
sokkal szemben mutatnak nagyobb érzékenységet. Ez
a komplexitás arra utal, hogy az öregedés nem egyet-
len molekuláris útvonal, hanem többszintű, rendszer-
szintű változás következménye.³²

A genetikai és epigenetikai tényezők közötti köl-
csönhatások, például a szomatikus mutációk és a CpG-
metilációs változások kapcsolata szintén új megvilá-
gításba helyezték az öregedési folyamatok értelmezését.
Új adatok szerint a genomi instabilitás aktívan befo-
lyásolhatja az epigenetikai mintázatok változását, és
ezzel hozzájárulhat a biológiai kor előrehaladásához.³³

Több kutatás megerősítette, hogy célzott életmód-
beli beavatkozások – például kalóriacsökkentés vagy
fizikai aktivitás – képesek lassítani a biológiai örege-
dést. Emellett a kulturális és kreatív tevékenységek,
feltehetően gyulladáscsökkentő és stresszcsökkentő ha-
tásuk révén összefüggést mutatnak a lassabb epigene-
tikai öregedéssel is.³⁴

Köszönetnyilvánítás:

A kutatás az RRF-2.3.1-21-2022-00003, illetve az
FK201NEPE/TKP-NTKA-47 számú pályázat támoga-
tásával valósult meg.

Irodalom

1. **Lemoine M:** Defining aging. *Biol Philos* 2020; **35**: 46.
<https://doi.org/10.1007/s10539-020-09765-z>.
2. **Gems D:** the hyperfunction theory: an emerging paradigm for
the biology of aging. *Ageing Res Rev* 2022; **74**: 101557.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101557>.
3. **Austad SN, Hoffman JM:** Is antagonistic pleiotropy ubiquito-
us in aging biology? *Evol Med Public Health* 2018; **2018**: 287-
294. <https://doi.org/10.1093/emph/eoy033>.
4. **Kirkwood TBL:** The disposable soma theory. In: *The evoluti-
on of senescence in the tree of life*. Oxford University Press,
Oxford, **2017**: 23-39. <https://books.google.com/books?hl=en&id=8TQEDgAAQBAJ>.
5. **Kenyon C:** The genetics of ageing. *Nature* 2010; **464**: 504-512.
<https://doi.org/10.1038/nature08980>.
6. **López-Otín C, Blasco MA, Partridge L és mtsai:** Hallmarks
of aging: an expanding universe. *Cell* 2023; **186**: 243-78.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.001>.
7. **Campisi J, d'Adda di Fagnana F:** Cellular senescence: when
bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;
8: 729-740. <https://doi.org/10.1038/nrm2233>.
8. **Hayflick L, Moorhead PS:** The serial cultivation of human
diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; **25**: 585-621.
9. **Muñoz-Espín D, Serrano M:** Cellular senescence: from physi-
ology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; **15**: 482-496.
<https://doi.org/10.1038/nrm3823>.
10. **Sharpless NE, Sherr CJ:** Forging a signature of in vivo senes-
cence. *Nat Rev Cancer* 2015; **15**: 397-408. <https://doi.org/10.1038/nrc3960>.
11. **Coppé JP, Patil CK, Rodier F és mtsai:** Senescence-associat-
ed secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions
of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*
2008; **6**: e301. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301>.
12. **Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T:** Measuring biological age
using omics data. *Nat Rev Genet* 2022; **23**: 715-727. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00511-7>.
13. **Borrego-Ruiz M, Borrego A:** Advances in epigenetic clocks:
from prediction to intervention. *Trends Mol Med* 2024.
14. **Jansen R, Han LK, Aberg KA és mtsai:** Transcriptomic pre-
dictors of biological age. *Cell Syst* 2021; **12**: 839-853.
15. **Qian K, Wang L, Zhou M és mtsai:** Metabolomics-based
aging clocks: current status and future prospects. *Cell Metab*
2025 (megjelenés alatt).
16. **Fang EF, Lautrup S, Hou Y és mtsai:** Hormonal regulation of
biological age: a systems biology perspective. *Nat Rev Endo-
crinol* 2023; **19**: 451-470.
17. **Chang AY, Skirbekk VF, Tyrovolas S és mtsai:** Measuring
population ageing: an analysis of the global burden of disease
study 2017. *Lancet Public Health* 2019; **4**: e159-e167.
[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30019-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30019-2).
18. **Kennedy BK, Berger SL, Brunet A és mtsai:** Geroscience:
linking aging to chronic disease. *Cell* 2014; **159**: 709-713.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.039>.
19. **Kirkland JL, Tchkonja T:** Senolytic drugs: from discovery to
translation. *J Intern Med* 2020; **288**: 518-536. <https://doi.org/10.1111/joim.13141>.
20. **Takahashi K, Yamanaka S:** A decade of transcription factor-
mediated reprogramming to pluripotency. *Nat Rev Mol Cell
Biol* 2016; **17**: 183-193. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.8>.

21. **Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB és mtsai:** Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab* 2016; **23**: 1060-1065. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.011>.
22. **Fang EF, Lautrup S, Hou Y és mtsai:** NAD⁺ in aging: molecular mechanisms and translational implications. *Trends Mol Med* 2017; 899-916. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.08.001>
23. **Kudlova E, Krut'ko VN, Moskalev AA:** Senotherapeutic strategies for healthy aging. *Biogerontology* 2022; **23**: 245-266.
24. **Blagosklonny MV:** Cell cycle arrest is not senescence. *Aging* (Albany NY). 2018; **10**: 3067-3075.
25. **Kuro-o M:** The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019; **15**: 27-44. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0078-3>.
26. **Fancourt D, Finn S, Steptoe A:** Cultural engagement and epigenetic ageing: longitudinal evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Nat Aging* 2024; **4**: 115-123.
27. **Li Z, Zhang Z, Ren Y és mtsai:** Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*. 2021; **22**: 165-187. <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09910-5>.
28. **Guarente L, Sinclair DA, Kroemer G és mtsai:** Human trials exploring anti-aging medicines. *Cell Metab* 2024; **36**: 354-376.
29. **Zheng L, He S, Wang H és mtsai:** Targeting cellular senescence in aging and age-related diseases. *Aging Dis* 2024; **15**: 2554-2594. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.0206>.
30. **Poljšak B, Kovač V, Milisav I és mtsai:** Current uncertainties and future challenges regarding NAD⁺ boosting strategies. *Antioxidants* 2022; **11**: 1637. <https://doi.org/10.3390/antiox11091637>.
31. **Grodstein F, Lemos B, Yu L és mtsai:** The association of epigenetic clocks in brain tissue with brain pathologies and common aging phenotypes. *Neurobiol Aging* 2021; **102**: 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.02.018>.
32. **Martínez-Magaña JJ, Hurtado-Soriano J, López-Romero P és mtsai:** Towards a novel frontier in the use of epigenetic clocks in epidemiology. *Arch Med Res* 2024; **55**: 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2024.03.005>.
33. **Wang T, Maden SK, Luebeck GE és mtsai:** Dysfunctional epigenetic aging of the normal colon and colorectal cancer risk. *Clin Epigenetics* 2020; **12**: 5. <https://doi.org/10.1186/s13148-19-0801-3>.
34. **Fancourt D, Garnett C, Spiro N:** Cultural engagement and epigenetic aging: associations with DNA methylation clocks. *Nat Aging* 2024; **4**: 456-465.