

mogą ją wzmocnić przez mobilizację wydajnych rezerw, a inną osobę z tym samym stanem obciążenia – mogą wyczerpać, przez zużycie słabszych osobniczo rezerw, które nie pozwoliły już na podtrzymanie mechanizmów dostosowawczych. Wpływ epigenetyczny polega na zmianach ekspresji genów, które nie są związane ze zmianami w sekwencji nukleotydów w DNA, a zależą od procesu metylacji, modyfikacji składu histonów, od aktywności niekodującego **miRNA** oraz od zmian w kondensacji i dekondensacji chromatyny w komórkach rozrodczych. Ekspresja ta jest modyfikowana przez czynniki zewnętrzne i podlega dziedziczeniu (55).

Jeżeli AL trwa długo, intensywnie wyczerpując zasoby adaptacyjne, to nawet u najwytrwalszych osób doprowadza do śmierci – śmierć allostatyczna. Ocena wskaźników AL, na podstawie badań markerów biomedycznych, gromadzonych w trybie ciągłym, uzupełnionych badaniami neuropsychologicznymi oraz danymi na temat stylu życia, umożliwia estymację prawdopodobieństwa zachorowania i śmierci (56).

W obydwu przytoczonych sytuacjach, związanych z nasileniem stresów środowiskowych, opisano występowanie zmian w korze przedczołowej, hipokampie, ciele migdałowatym oraz mezolimbicznym szlaku dopaminergicznym. Zaobserwowano pojawienie się towarzyszącego im wzrostu stężenia mediatorów zapalnych, wzrostu aktywowanych monocytów i makrofagów we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym. Znanymi konsekwencjami SES i AL są reakcje w postaci wzrostu ciśnienia tętniczego, większej częstości insulinooporności, otyłości, nadwagi, cukrzycy, przyspieszonego rozwoju miażdżycy, spadku libido i płodności oraz szybszego zużycia telomerów. Szybko żyjący młody człowiek, nastawiony na rywalizację, pracoholizm i wyróżnianie się autami, zdzierając ich opony podczas szybkiej jazdy, czynić może podobnie ze swoimi telomerami.

Funkcjonowanie **układów monoaminoergicznych** mózgu, w przewlekłym stresie, wiąże się ze zmianą metylacji DNA, potranslacyjną modyfikacją histonów stabilizujących DNA w chromosomach i ze zmianami w aktywności miRNA. Zmiany wywołane czynnikami epigenetycznymi zostają inkorporowane na trwale do genomu osobnika i mogą ujawniać się w następnych pokoleniach po włączeniu zmian do linii komórek generatywnych. Czynniki stresujące, na jakie są wystawione zwierzęta doświadczalne w okresie zarodkowym powodują wzrost ekspresji mRNA receptora D2 i spadek miRNA-9 w prądkowiu, natomiast w okresie dorosłości nasilają ekspresję mRNA i poziom białka receptora D2, a także powodują spadek ekspresji miRNA-9 w jądrze półleżącym (nucleus accumbens – **NAC**). Zaobserwowane zmiany w okresie neonatalnym korelowały z nasileniem zachowań depresyjnych w późniejszym okresie życia (57).

Osoby z cechami długowieczności pozostają odporne na stresy przez wyjątkowo długi okres, co świadczy, że muszą mieć sprawny system ochrony integralności genetycznej DNA i muszą skutecznie zmniejszać efekty impresji wielostresowej, na jakie przez całe życie narażone są ich komórki. **W świetle nowych badań stres jest czynnikiem destabilizującym genom od urodzenia.** Różnice w metylacji genomu już od okresu dzieciństwa są powiązane z natężeniem stresu. Ocena miejsc metylacji w DNA u dzieci narażonych na AL wykazuje zmienione stosunki ilościowe metylacji (oceniana w komórkach nabłonka jamy ustnej), co wiązano z rosnącym poziomem kortyzolu we krwi w stosunku do grupy normatywnej. Niedostateczne środki na utrzymanie rodziny i konsekwencje niskiego statusu społeczno-ekonomicznego rodziny wpływały u dzieci, przez metylację DNA, na regulację transkrypcji. Nadmierny poziom AL jest uznanym predyktorem zmienionej metylacji DNA, co przekłada się na zmienioną epigenetycznie transkrypcję i odpowiedź komórkową (59).

Ważną cechą modulującą indywidualne trajektorie starzenia poza opisanymi dotychczas jest utrzymanie sprawności nadzoru immunologicznego i kontroli onkogenezy, których wydolność spada w etapie poprokreacyjnym. Opisane zmiany w układzie odpornościowym, występujące w przebiegu starzenia (**immunosenescencja**) przedstawiono na rycinie 2.6.

Rycina 2.6.

Zmiany układu immunologicznego w przebiegu starzenia

- Inwolucja grasicy
- Obniżony stosunek „naiwnych” limfocytów T do komórek pamięci
- Dysfunkcje hematopoetycznych komórek macierzystych
- Nasilenie produkcji cytokin prozapalnych (np. IL-1 i IL-6)
- Wzrost produkcji interferonu γ (IFN γ) i czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α)
- Obniżona produkcja interleukiny-2, -3, -4 (IL-2, -3, -4)
- Przesunięcie profilu cytokin tworzonych z linii Th2, a nie z Th1 (odwrotnie niż u osobników młodych)
- Obniżenie liczby limfocytów B i monocytów, wzrost poziomu autoprzeciwciał
- Oligoklonalna ekspansja limfocytów T populacji CD8+
- Wzrost zawartości oksydacyjnych uszkodzeń w limfocytach T
- Akumulacja limfocytów T ze skróconymi telomerami
- Obniżona produkcja wtórnych przekaźników sygnału w limfocytach T
- Osłabienie zdolności przekazywania sygnału przez błonowego w limfocytach T
- Osłabienie autofagocytozy

Wybrane zmiany układu immunologicznego występujące w przebiegu procesu starzenia. Odpowiadają one za większą liczbę chorób z autoagresji, podatność na infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze oraz za częstszą kolonizację bakteriami lekoopornymi, spotykanymi w starszym wieku. Opracowano na podstawie (59).