

A 2009. évi orvosi Nobel-díj és egy meglepő üzenete: az életmód befolyásolja a telomerázaktivitást

FALUS ANDRÁS DR.¹ ■ MARTON ISTVÁN DR.⁴ ■ BORBÉNYI ERIKA DR.^{2, 4}
 TAHY ÁDÁM DR.⁴ ■ KARÁDI PÁL⁴
 ARADI JÁNOS DR.⁵ ■ STAUDER ADRIENNE DR.³ ■ KOPP MÁRIA DR.³

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Genetikai-Sejt és Immunbiológiai Intézet,

²Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Onkológiai Gondozó, ³Magatartástudományi Intézet, Budapest

⁴Quintess Egészség Központ, Budapest

⁵Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen

A 2009. évi orvosi Nobel-díjat a telomerák és a telomeráz enzim felfedezéséért és az ezekkel kapcsolatos úttörő kutatásokért három, Amerikában dolgozó tudós kapta megosztva. Nem régóta az is ismert, hogy bizonyos életmód- és táplálkozásbeli változások (Ornish-féle életmódváltozás), magatartásbeli, pszichológiai tényezők, valamint a telomerarövidülés között bizonyított kapcsolat létezik. Az összefoglalóban ezen összefüggések molekuláris, sejtbiológiai, életmódbeli és magatartási vonatkozásait, valamint ezek lehetséges összefüggéseit mutatják be.

Kulcsszavak: telomera, telomeráz, életmód, Ornish-módszer, magatartás

2009 Nobel Prize in Medicine and an interesting message: telomerase activity is associated with lifestyle

The 2009 Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded to three scientists for their pioneer research on telomeres – and the enzyme that forms them – telomerase. Their work highlighted the considerable connection between the length of telomeres and intensive changes in lifestyle and nutrition (Ornish method) as well as behavioral and psychological factors. In this review the various elements of molecular, cell biological, nutritional and lifestyle changes are introduced and discussed.

Keywords: telomere, telomerase, life style, Ornish therapy, behavior

(Beérkezett: 2010. április 8.; elfogadva: 2010. április 20.)

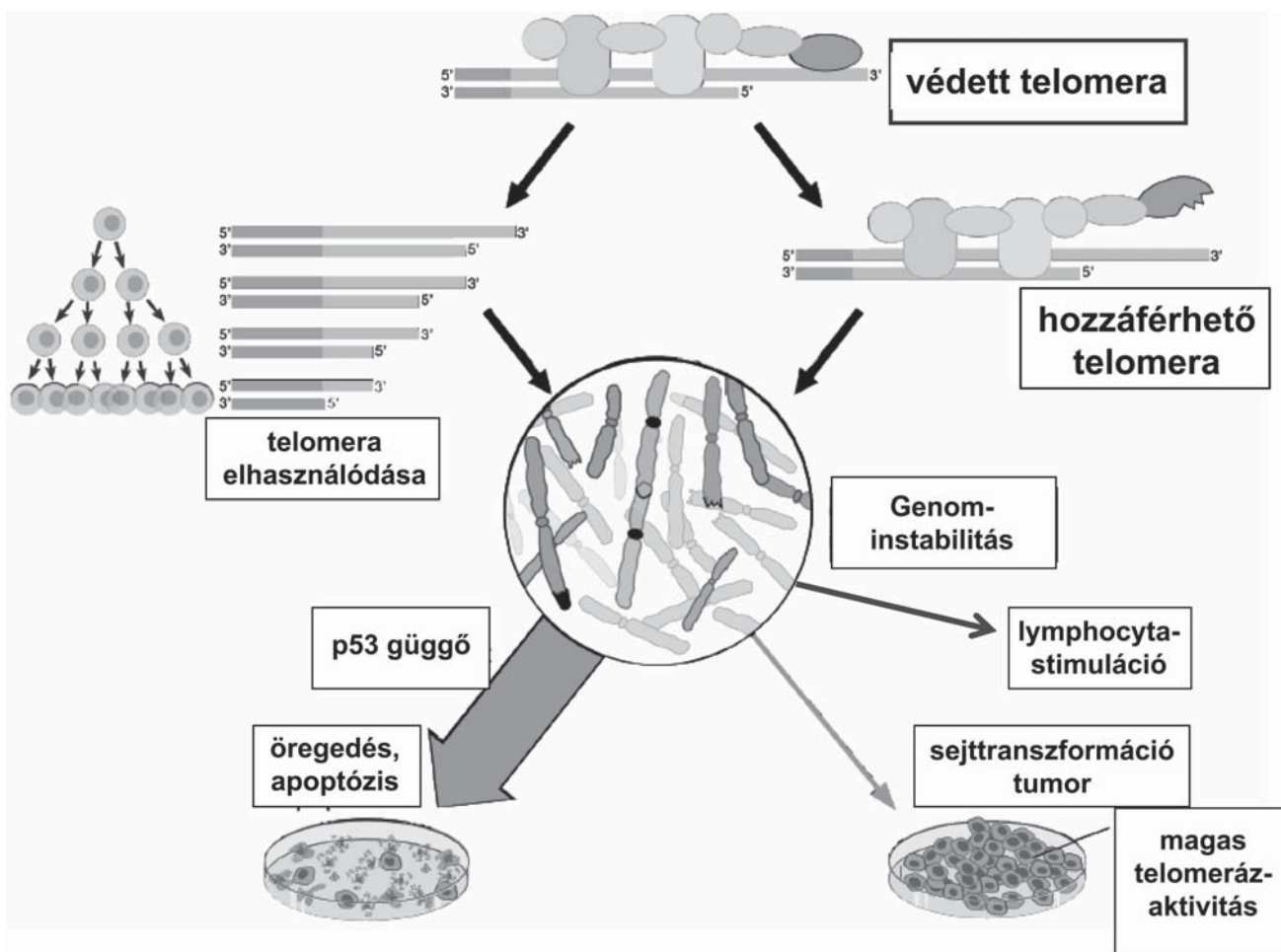
2009. október 5-én a svéd Karolinska Intézet illetékes bizottsága Stockholmban kihirdette az év orvosi (és élet-tani) Nobel-díjazottjait [1]. A telomeráz enzimmel kapcsolatos úttörő kutatásokért Elizabeth H. Blackburn (University of California, San Francisco), Carol W. Greider (Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore), Jack W. Szostak (Harvard Medical School) kapta a díjat megosztva.

Genetikai óra, öregedés, telomera, telomeráz

Ember esetében az embrionális sejtek körülbelül 50-szer, a felnőtt szervezetből származó sejtek az életkor-

ral arányosan kevesebbszer osztódnak. Ez a tény is arra utal, hogy az öregedés hátterében genetikai tényezők, bizonyos genetikai óra működése áll. Az erre alapuló öregedési elmélet a telomeraelmélet.

A telomerák a kromoszómák végén található, a kromoszómák integritásának, stabilitásának megőrzésében elengedhetetlenül fontos „kupakszerű” régiók. A *telomeráknak* valószínűleg szerepük lehet a sejtmag háromdimenziós szerkezetének kialakításában és feltehetően a kromoszómák meioticus párba állásában. Specifikus, több kilobázisnyi hosszúságú T-, G-gazdag szekvencia található ezen a területen. A humán telomera néhány kilobázis TTAGGG szekvenciát tartalmaz. A szekvencia hossza eltérő a különböző fajokban, adott fajon belül, sejttypustól is függ, illetve adott sejttypus eseté-



1. ábra Rövid vagy nem védett („hozzáférhető”) telomerák genominstabilitást okoznak, ami a sejt proliferációjának leállításához és a sejt halálához vezet (az ábra bal oldala). Esetenként a genetikai instabilitás a sejt transzformációját és rákot okoz (az ábra jobb oldala). A fokozott telomerázaktivitás az immunválaszban érintett sejtek esetén összefüggésben lehet a fokozott immunválasszal

ben az idővel is változhat. Ez utóbbi megfigyelés mögött a DNS-replikáció, a DNS polimeráz jellegzetes működése rejlik. Egyrészt, a DNS polimeráz csak 5'-3' irányba haladva tud szintetizálni, másrészt csak egy RNS-darab, az úgynevezett primer folytatásaként képes az új DNS-szál létrehozására. A szintézis végén az új lánc végéről az RNS-darab kivágódik, és mivel nem tud pótlódni, a primer hosszával megegyező hosszúságú darabbal rövidül a DNS-szál 5' vége, minden egyes megkettőződés után [2]. További telomeravesztést okozhat az, hogy a primer nem feltétlen a DNS-lánc legvégére kerül. Elvileg tehát egy adott sejttípusban, az osztódások számától függően, egyre rövidebbek lesznek a kromoszómák telomerái. Egy adott telomeraméret alatt viszont a sejt többet nem osztódik, sőt, megöregszik. Ezt, a lényegében fiziológias öregedést szokták replikációs öregedésnek is nevezni. Ahogy a telomerák rövidülnek, a sejtekben nő néhány tumorsuppresszor gén expressziója. Ezek közül az egyik legfontosabb a *p16*, ami a ciklinfüggő kináz-Cdk4/6-ciklin D-pRb-E2F útvonalat gátolja, jelen esetben a sejt öregedését indítja el. A *p14* egy másik Cdk inhibitor, amelynek a mennyisége

szintén nő az öregedő sejtekben. A *p14* kötődik egy ubiquitin ligázhoz (Mdm2), így gátolja a p53 lebomlását, ami emeli a *p21* mennyiségét, és ez szintén beindítja a sejtöregedést. A *p27* a harmadik Cdk inhibitor, ami szintén nagy mennyiségben található az öreg sejtekben. Az, hogy telomerarövidülés következtében a fenti útvonalak közül melyik aktiválódik, és indítja el az öregedési folyamatokat, részben sejttípustól, de még számos, nem ismert körülménytől is függ. Mindenesetre, a többé-kevésbé meghatározott számú osztódás után bekövetkező tumorsuppresszor gén, illetve fehérje emelkedett expresszió jellemzője az öreg sejteknek, és ez arra a következtetésre juttatta a kutatókat, hogy az öregedés lényegében egy olyan fiziológias folyamat, amellyel igyekeznek a szervezet megakadályozni a tumorok kialakulását. Ebből a szempontból az öregedés tehát nem más, mint a tumorsuppressziós mechanizmusok egyik fiziológias formája.

A fentiek alapján az egészséges sejtek csak bizonyos számú osztódásra képesek. Mi a helyzet azonban az állandóan osztódó egysejtűekkel vagy a tumorsejtekkel? Ezekben a sejtekben, és mint kiderült, a gyakran osz-

tódó embrionális sejtekben, valamint bizonyos mértékben az ősvarsejtekben, egy érdekes mechanizmus működik. Először is a kromoszómák T-, G-gazdag 3' vége túlnyúlik a másik szálon, visszahajlik, és egy úgynevezett T-hurkot képez.

Az „antiaging” vagy „halhatatlanság enzimnek” keresztelt telomeráz, a kutatások szerint, lehetővé teszi a sejtek folyamatos, károsodás nélküli osztódását. A kutatók szerint ez az enzim is szerepet játszik a rákos sejtek korlátlan osztódási képességének kialakulásában.

A telomerázt egy reverz transzkriptáz (TERT = telomeráz reverz transzkriptáz) enzim szintetizálja [3]. Ez egy ribonukleoprotein; RNS-komponensének (TERC = telomeráz RNA component; emberben 451 nukleotid) egy rövid (11 nukleotid) AC-gazdag szakasza templátként szolgál, komplementere a kromoszóma végének, kapcsolódik hozzá és meghosszabbítja TTAGGG ismétlődő hexamer szakaszokkal (ekkor a T-hurok kibomlik). Az enzim RNS-komponense ugyan minden emlősejtben megtalálható, de a proteinalagság (TERT) csak a korai embrionális és a csíravonal sejtjeiben expresszálódik. A telomeráz biztosítja, legalábbis bizonyos sejtekben, hogy a replikáció során ne rövidüljön a DNS-szál.

A fentiek alapján azt várnánk, hogy a tumorsejtek kromoszómáinak telomerái ugyanolyan hosszúak legyenek, mint például az embrionális sejteké. A vizsgálatok azonban kimutatták, hogy a tumorsejtek telomerái jelentősen rövidebbek lehetnek még a szomatikus sejtek telomeráinál is. Ennek feltehető magyarázata, hogy a fejlődő embrióban, az ősvarsejtekben a telomeráz folyamatos működése folytán a telomerák nem rövidülnek. A szervek kifejlődése után azonban a szomatikus sejtekben a telomeráz kikapcsol, represszálódik, ezért a sejtek telomerái osztódásról osztódásra rövidebbek lesznek. Egy bizonyos „rövidséget” elérve, a sejtek további normális osztódása nem lehetséges, a genetikai állomány egyre jobban sérül, a sejtek torzulnak, megöregszenek, pusztulnak. Ha közben a telomeráz aktiválódik, a sejtek sorozatos osztódásuk ellenére sem veszítik el telomeráikat (1. ábra), halhatatlanná válnak.

Mivel a telomeráz a legtöbb szomatikus sejtben nem működik, ugyanakkor a tumorsejtek nem nélkülözhetik, fontos és esetleg specifikus célpontja lehet a tumorelles szerek fejlesztésének. Többek között ezért van a telomeráz enzim működése az érdeklődés középpontjában. Ezek a vizsgálatok azonban még a kezdeti stádiumban vannak.

Igen valószínű, hogy az első klónozott emlősállat, a Dolly nevű bárány korai pusztulása is a telomerákkal, illetve azok „veszülötett” rövidségével kapcsolatos. Ez a klónozás úgy történt, hogy egy báránypetesejtből kivették a magját és annak a helyére egy másik felnőtt állat (Dolly anyja) testi sejtjéből (tőgyből) kivett sejtmagot ültettek, és ezt a „lombikbébit” hordta ki a vemhes állat. Természetesen a sejtmag DNS-e tartalmazta az összes genetikai információt, de a kromoszómák telo-

merái már rövidebbek voltak, mint például egy embrionális sejt telomerái. Dolly csak hat évet élt, miközben a bárányok várható átlagéletkora 10–12 év. Érdekes, bár az előzőek alapján nem meglepő, hogy az állat a kelleténél jóval előbb mutatta az öregedés jeleit, krónikus ízületi gyulladása és tüdőbetegsége is volt, amelyek egyébként a bárányok időskori betegségei közé tartoznak. Ez *in vivo* bizonyítéka a telomerák hossza és az öregedés közötti összefüggésnek.

Egy ismert életmódváltás terápiai dietetikai részletei és metabolikus következményei

2008 szeptemberében elektronikusan, majd november 9-én nyomtatott formában is a *Lancet Oncology* feltűnést keltő cikket közölt. A cikk első szerzője Dean Ornish, utolsó szerzője pedig a fent részletezett témában 2009-ben orvosi Nobel-díjjal elismert Elisabeth Blackburn [4].

Dr. Dean Ornish, a kaliforniai egyetem orvosprofesszora több mint harminc évvel ezelőtt klinikai vizsgálatokkal igazolta és élvonalbeli, magas impaktfaktorú orvostudományi közleményekben publikálta, hogy a súlyos koszorúér-betegség progressziója átfogó életmódváltással megállítható, sőt, bizonyos reverzibilitása is észlelhető gyógyszerek, illetve sebészeti beavatkozás nélkül [5].

Az Ornish-program négy alapeleme a következő:

1. Zsírszegény, csaknem laktoovovegetáriánus diéta, amelyben alapelv a koleszterol és telített zsírok eliminálása. A bevitt összkalória 10%-a adódhat zsírokból, és a napi koleszterinbevitel felső határa 5 mg. Emellett a javasolt összenergia további 20%-a protein-, 70%-a pedig szénhidrát eredetű kell legyen.
2. Fokozatosan felépített rendszeres mozgásprogram, ami aerob tréningből, és mindennapi (napi rendszerességű) jógyakorlásból áll.
3. A stresszkezeléshez jóga, meditáció, speciális légzőgyakorlatok és relaxáció tartoznak.
4. Heti rendszerességű, támogató csoportban való részvétel, amelynek légkörében a betegek megnyílnak, beszélhetnek mélyebb érzéseikről, gondolataikról és megtapasztalhatják a csoport támogató erejét.

A cardiovascularis, bypassműtétre váró betegek csoportjában már két hét alatt csökkent az anginák száma. Egy év Ornish-kezelés után 82%-kal szignifikánsan kevesebb érszűkület volt látható a felvételeken, és 91%-kal kevesebb angina fordult elő [6, 7, 8, 9].

Az *American Journal of Cardiology* 2008-ban közölte az Ornish-életmódprogram angina pectorisra, illetve az atheroscleroticus rizikófaktorokra gyakorolt hatását vizsgáló *multisite* kutatás eredményeit [10]. Az életmód-módosító intervenció program során 22

vizsgálóhelyen, coronariasclerosisban szenvedő, stabil anginás 757 férfit és 395 nőt vizsgáltak. Az átlagéletkor 62 év volt. A diétaváltás az Ornish-alapelvek alapján történt (10 kalóriaszázalék zsír, növényi alapú étrend). Mérsékelt fizikai aktivitás (3 óra/hét) és stresszoldás (napi 1 óra) alkalmazásával, 12 hét alatt a betegek 74%-a lett anginamentes, és további 9%-nál is csak enyhébb anginás panaszok jelentkeztek.

Aldana és munkatársai 2007-ben randomizált vizsgálatot indítottak 93, klinikailag igazolt coronariabetegnél, ahol 47-en tradicionális kardiológiai rehabilitációban részesültek és 46 beteg követte az Ornish-programot [11]. Carotis-ultrahangvizsgálat és egyéb rizikófaktorok kiindulási, 6, illetve 12 hónap múlva mért értékei alapján azt észlelték, hogy nem volt szignifikáns redukció a carotis intima-media vastagság tekintetében az Ornish- és a rehabilitációs csoport között. Ugyanakkor, az Ornish-csoport pácienseinél 44, míg a kontrollcsoportban 12%-kal csökkent az anginás tünetekben szenvedő betegek száma [11].

A vizsgálatok során a klinikai állapot javulásán túlmenően a cardiovascularis rizikófaktorok, kiemelten a metabolikus paraméterek [LDL-koleszterin, testtömeg-index (BMI), derék-körfoghat, szisztolés és diasztolés vérnyomás] szignifikáns csökkenését észlelték [8, 9, 10].

Ornish és munkatársai további, randomizált, kontrollált vizsgálatait arra utalnak, hogy a fent részletezett életmódváltás bizonyos körülmények között kedvezően befolyásolja a prosztatatarák progresszióját is [12].

A 2008 végéről származó közlés [13] szövettanilag igazolt, nem dohányzó, prosztatadaganatos betegek adatait ismerteti. Kilencvenhárom önként jelentkezőnél meghatározott beválasztási feltételek mellett (PSA 4–10/ng/ml, Gleason <7) és a protokoll szerinti úgynevezett „watchfull waiting” (Ornish nevezéktana, az „active surveillance” még kifejezőbb) programban (pT0, N0, M0, G1 stádium) önkéntes választás alapján két csoporton végeztek vizsgálatot. Az életmódváltó csoportnál (csaknem vegetáriánus étrend, heti 6×30 perc séta, stresszoldás, jóga, légzőgyakorlatok, imagináció, progresszív relaxáció, heti egyszer támogató csoportfoglalkozás) szignifikáns eltérés mutatkozott a betegség előrehaladását illetően (PSA-monitorozás), szemben a kontrollokkal, ahol nem volt feladat az életmódváltás, de szabadon választhattak a lehetőségek között. Még markánsabb eredmény volt az, hogy a prosztatataráksejtek (LNCaP) in vitro növekedését a kísérleti, életmódváltó csoport széruma 70%-ban gátolta, míg a kontrollcsoporté csak 9%-ban. Egy év múlva a kísérleti csoportban 41 főből senkinél sem volt szükséges onkológiai kezelést indítani, míg a kontrollcsoportban hat betegnél indítottak kezelést (radikális prostatectomia, irradiáció, androgéndeppriváció). Az eltérés szignifikánsnak bizonyult. Változások jelentkeztek az életminőségben (QoL) is, jobb szexuális funkciók, jobb stressztűrő képesség,

kevesebb szorongás és gyengeségérzés volt jellemző a kísérleti csoportban.

Két év után a kontrollpáciensek közül 13, a kísérleti csoportból két fő került konvencionális onkológiai kezelésre [14], majd négy évvel később ez a szám 21 főre nőtt a kontrollcsoportból és hat főre a kísérleti csoportból.

Az életmódváltás hatása a perifériás mononukleáris sejtek telomerázaktivására

Ornish és Blackburn prosztatatarákos betegek perifériás mononukleáris sejtjeit vizsgálták három hónap intenzív és szigorúan kontrollált komplex életmód-változtatása után [4].

A 24 betegen végzett kutatás kiindulási pontja az volt, hogy azon életmódbeli kockázati tényezők, amelyekről ismert, hogy fokozzák a daganatos és cardiovascularis betegség előfordulási gyakoriságát és súlyosságát, egyúttal ellentétesen hatnak a telomerázfunkcióra.

A 2008 végén nagy port felverő közleményben a szerzők ismertették, hogy az intenzív életmódváltás hatására három hónap után a telomeráz enzim aktivitása szignifikánsan emelkedett (közel 30%) a betegek perifériás mononukleáris sejtjeiben (PBMC), egyidejűleg az LDL (low density lipoprotein) és a koleszterinszint csökkenésével.

Adódik a feltételezés, hogy az immunrendszer sejtjeinek csökkent telomerázaktivitása, a kevésbé kompenzált telomerrövidülések, mint kockázati tényezők, az immunválasz erőtlenedéséhez vezetnek a malignus és cardiovascularis betegségekben. Összefüggéssel ezzel, hogy a stresszhormonok (katecholaminok, kortizol) indukálják az oxidatív stresszt, és ennek telomerázgátló hatása is lehet perifériás lymphocytákon. Az oxidált LDL ugyancsak gátolja a telomerázaktivitást. Minthogy az életmód-terápiában részesülő betegek esetében a PSA-koncentrációk stabilak maradtak, sőt, a szabad-PSA-érték jelentősen csökkent, valószínűtlen az a magyarázat, hogy a telomerázaktivitás PBMC-sejtekben a prosztatatarák progressziója miatt következik be. Nem lépett fel fertőzés sem, sőt, a CRP-értékek csökkenését tapasztalták a betegekben.

A szerzők vélekedése szerint a telomerázaktivitáshoz egy közvetlenebb és potenciálisan korábbi predikciót ad, mint a telomer hossza. Évente 30–60 nukleotidbázis a rövidülés mértéke, tehát nyilván három hónap alatt nem észlelhető a változás sem. A telomerázaktivitás emelkedése és az immunrendszer antitumor hatása talán a hosszú távú sejtes életképesség vagy/és a genomstabilitás (például DNS repair) szintjén függhet össze.

Korunk közismert közegészségügyi jelensége, hogy az oxidatív stressz és krónikus gyulladások háttérében minden kétséget kizáróan jelen van az egészségtelen táplálkozás és az elégtelen mozgás rizikófaktora is. Jól ismert a kóros obesitas, a metabolikus szindróma és a krónikus érzelmi feszültség kapcsolata is. A Harvard

Nurse's Health Study vizsgálat szerint a vörös és feldolgozott húsok, édességek, desszertek, sült burgonya, hántolt gabona fokozott fogyasztása növelték a gyulladás paramétereit, míg a fokozott gyümölcsfogyasztás, zöldségek, tengeri halak, baromfi és a hántolatlan magvak (teljes kiőrlésű gabona) csökkentették azokat [15].

Kimutatták [10], hogy a túlsúlyossággal kapcsolt lehet a rövidülő telomera, de ez a folyamat az életmód radikális változtatásával jelentősen lassítható, illetve visszafordítható.

Ismereteink szerint ez az első olyan prospektív longitudinális vizsgálat, amely egy komplex életmódváltozást összefüggésbe hoz a telomeráz enzim fokozott aktivitásával. Minthogy a telomeráz enzimet kódoló gén számos mutációja ismert, a genetikai tényezők jelentőségét is figyelembe kell venni.

Mi lehet az összekötő láncszem a magatartási, pszichológiai tényezők és a telomerarövidülés között?

Elisabeth Blackburn a Nobel-díj átvétele kapcsán tartott előadásában hivatkozott *Selye János* stresszelméletének biológiai hatásaira. A California Egyetem Pszichiátriai Klinikájával együttműködve krónikus beteg, illetve egészséges gyermekek édesanyjai körében vizsgálták, hogyan jut a stressz a „bőr alá”. Az édesanyák minden más szempontból egymás úgynevezett szociális ikerpárjai voltak, ugyanakkor az egyik csoport nyilvánvalóan igen súlyos, éveken át tartó stresszhelyzetben élt, hiszen egy édesanya számára a beteg gyermek ellátása, ennek a helyzetnek a feldolgozási nehézsége folyamatos súlyos adaptációs többletterhet jelent. A vizsgálat eredményeként azt állapították meg, hogy a beteg gyermekek édesanyjainál szignifikánsan alacsonyabb telomerázaktivitás és szignifikáns telomerarövidülés volt kimutatható, ami 9–17 évvel idősebb sejtszintű öregedésnek felelt meg az egészséges gyermekek édesanyjaihoz hasonlítva. Igen érdekes azonban, hogy a sejtszintű öregedés értéke igen nagy szórást mutatott közöttük is, és ennek mértéke az észlelt stressz szintjével volt kapcsolatban. Azok az édesanyák, akik helyzetüket folyamatosan kínzóknak minősítették, sokkal gyorsabban öregedtek, mint akik el tudták fogadni ezt az igen nehéz élethelyzetet is [16]. Alzheimer-kóros betegek gondozói esetében a kor és nem szerint illesztett kontrollcsoporthoz képest szignifikáns telomerarövidülést mutattak ki. Az Alzheimer-kóros betegek gondozóinál a telomerarövidülés szoros kapcsolatot mutatott a depressziós tünetegyüttesrel [17].

Ezeknek a vizsgálatoknak az alapján a telomerarövidülés a krónikus stresszállapot megélésének biológiai markere, ami a pszichobiológiai kölcsönhatások igen meggyőző modelljének tekinthető. Az utóbbi időben egyre több tanulmány emeli ki a krónikus stressz és depresszió közötti párhuzamot. A depresszió kialakulá-

sában a gyermekkori, családi háttér, az egyén megbirkózási képességei, szociális kompetenciája és az életemények meghatározó szerepet játszanak. Mivel az önértékelés attól függ, hogy az ember milyen célokat tűz ki maga elé, mikor érzi magát sikeresnek, az éniideal, a célok, az értékek szerepe a depresszió megelőzése szempontjából alapvető. Elsősorban a szív- és érrendszeri megbetegedések esetében, de az összhalálozás szempontjából is a depresszió független kockázati szerepét számos követéses vizsgálat igazolta [18, 19, 20].

A krónikus stressz egészségkárosító hatását közvetett módon olyan inadaptív stresszkezelő magatartásformák közvetítik, mint a dohányzás, a kóros alkoholfogyasztás vagy a kóros étkezési szokások, amelyek rövid távon csökkentik a feszültséget, míg egészségkárosító hatásukat hosszabb távon fejtik ki. Az egészségkárosító magatartásformákon éppen stresszoldó funkciójuk miatt nehéz változtatni, mindaddig, amíg az egyénnek nincsenek alternatív konfliktuskezelő, feszültségoldó stratégiái.

A magatartás-orvoslási stresszkezelő programok célja, hogy az egyén megértse viselkedésének, egészségkárosító szokásainak, tüneteinek vagy betegségének az okait, következményeit, és megtanítsa olyan technikákat, amelyek az adott állapottal való megküzdést segítik elő. A leghatékonyabb programok mindig tartalmazznak problémaorientált (pszicho)edukációs elemeket, konfliktuskezelési gyakorlatokat, és tanítanak feszültség-levezető, relaxációs módszereket. A legnagyobb visszhangot kiváltott, korábban bemutatott Ornish-féle módszer esetében is alapvető a hatékony stresszkezelő módszerek elsajátítása, ami megalapozza az önkárosító magatartásformák megváltoztatását is.

A strukturált magatartás-orvoslási beavatkozások a krónikus betegek rehabilitációjában eredményesen alkalmazhatóak, például AIDS-beteg férfiak körében hosszú távon nemcsak az életminőség, hanem az immunparaméterek is pozitív változást mutattak [19, 20, 21, 22]. Egy további, több országban és széles körben alkalmazott, a szívbeteg rehabilitációjában is eredményesnek bizonyult beavatkozás, a Williams LifeSkills program [18, 19, 20, 21] hatékonyságára vonatkozó hazai utánkövetéses vizsgálat szerint a programban részt vevők körében csökkentek a stresszel összefüggő testi és lelki tünetek [18, 19, 20, 21, 22].

Az idő előtti egészségromlás és halálozás okainak megértése különösen fontos Magyarországon, ahol a 2009-es OECD-összesítés szerint a 15–60 éves korosztályban a férfiak halálozási aránya 25%, ez az arány minden nyugat-európai országban 10%-nál kevesebb, a csehknél 15%, a szlovákok, lengyelek, de a bolgárok és románok arányai is jobbák a miénknél. Csak Ukrajnában, Oroszországban és a Baltikumban rosszabb a férfiak idő előtti halálozási aránya. Ez az úgynevezett „kelet-közép-európai egészségparadoxon” [23] természetes kísérleti helyzetnek tekinthető a krónikus stressz egészségre gyakorolt hatásának vizsgálatára és a lehetséges beavatkozási módok megtervezésére.

A modern tudományos orvoslás általában szkeptikus az életmód-változtatás szerepét illetően, azonban *Ornish* és a 2009. évi orvosi Nobel-díjas *Elisabeth Blackburn* közös tudományos eredményei [4] mindenképpen felkeltik figyelmünket és megfontolásra, továbbgondolásra érdemesek.

Egyes életmódtényezők, amelyek bizonyítottan kapcsolhatók a daganatos és cardiovascularis betegségek kockázatának fokozásához, jelentősen, de úgy tűnik, reverzibilisen hatnak a telomerák "karbantartási rendszerére". Ennek felelnek meg *Ornish* és *Blackburn* első eredményei a diéta és életmódbeli beavatkozások telomerázaktivitást emelő hatására vonatkozóan.

Nyilván nagyobb esetszámú és megfelelően randomizált tanulmányokra van szükség a további következtetések levonására, de az eddigi eredmények biztató jellege egyértelmű.

Irodalom

- [1] *Vogel, G., Pennisi, E.*: Physiology Nobel. U.S. Researchers recognized for work on telomeres. *Science*, 2009, *326*, 212–213.
- [2] *Makovets, S., Blackburn, E. H.*: DNA damage signalling prevents deleterious telomere addition at DNA breaks. *Nat. Cell Biol.*, 2009, *11*, 1383–1386.
- [3] *Codd, V., Mangino, M., van der Harst, P. és mtsai*: Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nat. Genet.*, 2010, *42*, 197–199.
- [4] *Ornish, D., Lin, J., Daubenmier J. és mtsai*: Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.*, 2008, *9*, 1048–1057.
- [5] *Ornish, D., Brown S. E., Scherwitz, L. W. és mtsai*: Can lifestyle changes reverse coronary atherosclerosis? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*, 1990, *336*, 129–133.
- [6] *Gould, K. L., Ornish, D., Kirkeide, R. és mtsai*: Improved stenosis geometry by quantitative coronary arteriography after vigorous risk factor modification. *Am. J. Cardiol.*, 1992, *69*, 845–853.
- [7] *Gould, K. L., Ornish, D., Scherwitz, L. és mtsai*: Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography after long-term, intense risk factor modification. *JAMA*, 1995, *274*, 894–901.
- [8] *Ornish, D., Scherwitz, L. W., Billings, J. H. és mtsai*: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*, 1998, *280*, 2001–2007.
- [9] *Ornish, D.*: Avoiding revascularization with lifestyle changes: The Multicenter Lifestyle Demonstration Project. *Am. J. Cardiol.*, 1998, *82*, 72T–76T.
- [10] *Frattaroli, J., Weidner, G., Merritt-Worden, T. A. és mtsai*: Angina pectoris and atherosclerotic risk factors in the multisite cardiac lifestyle intervention program. *Am. J. Cardiol.*, 2008, *101*, 911–918.
- [11] *Aldana, S. G., Greenlaw, R., Salberg, A. és mtsai*: The effects of an intensive lifestyle modification program on carotid artery intima-media thickness: a randomized trial. *Am. J. Health Promot.*, 2007, *21*, 510–516.
- [12] *Ornish, D., Weidner, G., Fair, W. R. és mtsai*: Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J. Urol.*, 2005, *174*, 1065–1069.
- [13] *Ornish, D., Magbanua, M. J., Weidner, G. és mtsai*: Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2008, *105*, 8369–8374.
- [14] *Frattaroli, J., Weidner, G., Dnistrian, A. M. és mtsai*: Clinical events in prostate cancer lifestyle trial: results from two years of follow-up. *Urology*, 2008, *72*, 1319–1323.
- [15] *Liu, S., Stumpfer, M., Hu, F. és mtsai*: Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: Results from the Nurses' Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, *70*, 412–419.
- [16] *Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J. és mtsai*: Accelerated telomere shortening in response to life stress. *PNAS*, 2004, *101*, 17312–17315.
- [17] *Damjanovic, A. K., Yang, Y., Glaser, R. és mtsai*: Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. *J. Immunology*, 2007, *179*, 4249–4254.
- [18] *Stauder A.*: Közösségi alapú magatartásorvoslási programok. Az esélyerősítés hatékony módszerei. In: Magyar Lelkiállapot 2008. Szerk.: Kopp M. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2008, 105–113.
- [19] *Antoni, M. H., Cruess, D. G., Klimas, N. és mtsai*: Stress management and immune system reconstitution in symptomatic HIV-infected gay men over time: Effects on transitional naive T cells (CD4⁺CD45RA⁺CD29⁺). *Am. J. Psychiatry*, 2002, *159*, 143–145.
- [20] *Williams, V. P., Williams, R. B.*: LifeSkills: Eight simple ways to build stronger relationships, communicate more clearly and improve your health. New York: Times Books/Random House, 1997.
- [21] *Bishop, G. D., Kaur, M. és mtsai*: Effects of a psychosocial skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *American Heart Journal*, 2005, *150*, 602–609.
- [22] *Stauder, A., Konkoly Thege, B. és mtsai*: Worldwide stress: different problems, similar solutions? Cultural adaptation and evaluation of a standardized stress management program in Hungary. *Int. J. Behav. Med.*, 2010, *17*, 25–32.
- [23] *Weidner, G., Kopp, M. S., Kristensen, M.* (Eds): Heart disease: environment, stress and gender. NATO Science Series, Life and behavioural Sciences. IOS Press, 2000.

(Borbényi Erika dr.,
Budapest, Páfrány u 22., 1026
e-mail: dr.borbenyi.erika@gmail.com)