

САДРЖАЈ

ПРЕДГОВОР	11
Preface: Integrative pathogenesis of chronic diseases and aging	17
КОМПЛЕКСНИ СИСТЕМИ	23
Особине комплексних система	23
<i>Emergence</i> или појава нових особина	25
Нелинеарност динамике комплексних система	26
Самоорганизација комплексних система	26
Ентропија и комплексност	27
Проток информација	32
Робустност комплексних система	35
КОМПЛЕКСНОСТ БИОЛОШКИХ СИСТЕМА	37
Еволуција биолошке комплексности	39
Настанак мултицелуларних организама	42
ФУНДАМЕНТАЛНЕ ПРОМЕНЕ У КОНЦЕПЦИЈИ ИСТРАЖИВАЊА У БИОМЕДИЦИНИ	47
Системско размишљање у истраживању и спознаји комплексних система	49
Теорије, методе и алати системског размишљања	51

Методи системског размишљања – комплексност и моделовање	53
Вештачка интелигенција као главни алат системског размишљања	55
Примена AI у 3D визуелизацији структуре и динамике биомолекула	57
ХОМЕОСТАЗА И ОДРЖАВАЊЕ КОМПЛЕКСНОСТИ ОРГАНИЗМА	61
Настанак метаболизма и хомеостазе	61
Одржавање хомеостазе	64
Одржавање хомеостазе крвног притиска	65
Нормалан крвни притисак	67
Централни vs. периферни крвни притисак	67
Хиперактивност симпатикуса као главни узрок есенцијалне хипертензије	68
Ренин-ангиотензин систем	71
РАС и дисфункција митохондрија	73
РАС и хронична срчана слабост	75
Ефекти АСЕ инхибитора на митохондрије и кардиоваскуларне болести повезане са старењем	78
Старење као ризик за појаву хипертензије	79
Ефекат хипертензије на крвне судове	81
Дисфункција васкуларног ендотела у хипертензији	81
Хомеостаза унутрашње средине	83
Хомеостаза воде и електролита	84
Интрацелуларна вода и старење ћелија	85
Хомеостаза Na^+ и ацидобазна равнотежа	87
Хомеостаза калцијума	88
Терморегулација	89
Хипоталамус – центар механизма хомеостазе	91
Значај микроциркулације за одржавање хомеостазе	91

КОМПЛЕКСНОСТ ОРГАНИЗМА И БОЛЕСТ	93
ИНТЕГРАТИВНИ НИВОИ ОРГАНИЗМА И ИНТЕРОРГАНСКА КОМУНИКАЦИЈА.....	97
Регулација имунског система на нивоу организма	98
Меморијске Т-ћелије.....	100
Промене меморијских ефектор Т-ћелија са старењем.....	101
Инволуција тимуса	102
Дејство медијатора имунског система на мозак	103
Микроглија – неуроимунски систем	105
Цитокини и имуномодулација	105
Веза инфламације и хроничних болести.....	107
Алостаза уместо хомеостазе.....	108
Сигнални молекули који утичу на функцију имунског система.....	109
Глукокортикоиди.....	109
Простагландини.....	110
Хемокини	111
Интеракција микробиома и имунског система.....	112
Интеракција урођеног (<i>innate</i>) и адаптивног имунитета ...	113
Утицај пертурбације микробиома спољним факторима на имунски систем	114
Поремећај интеграције микробиома и имунског система у току болести.....	114
<i>Cross-talk</i> између имунског система и екстраинтестиналних органа	115
Екстрацелуларни матрикс.....	116
Скелетни мишићи и регулација метаболизма преко интерорганске комуникације.....	118
Хронично обољење бубрега и њихов утицај на цело тело	118
Интерорганска комуникација и метаболизам липида	120
Системско проучавање мозга.....	121
Други примери интерорганске комуникације	122

ЗАЈЕДНИЧКА ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧНИХ БОЛЕСТИ.....	125
Старење – покретач хроничних болести.....	125
Критична улога метаболизма – метаболички синдром старења.....	126
Агрегација протеина као парадигма старења.....	128
Хроничне инфламације убрзавају старење.....	130
Стрес као инхерентни фактор старења и хроничних болести.....	134
Матичне ћелије и могућност регенерације ткива.....	145
Улога гена у процесу старења и патогенези хроничних болести.....	150
Генетске предиспозиције неуродегенеративне болести....	153
Епигенетске промене у току старења.....	156
Исцрпљивање резервног капацитета органа и метаболичких система.....	158
Резервни капацитет митохондрија.....	161
ДИСФУНКЦИЈА ЕНЕРГЕТСКОГ МЕТАБОЛИЗМА.....	165
Интегративна патогенеза дијабетеса 2.....	165
Механизам секреције инсулина и његов поремећај.....	166
Инсулинска резистенција.....	168
Инсулински рецептори и сигнална каскада.....	169
Масно ткиво и механизам настанка инсулинске резистенције.....	170
Мултиорганске промене у дијабетесу.....	172
ДИСФУНКЦИЈА МИТОХОНДРИЈА – ОСНОВ ИНТЕГРАТИВНЕ ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧНИХ БОЛЕСТИ И СТАРЕЊА.....	175
Структура, функција и динамика митохондрија.....	175
Дисфункција митохондрија и промене које је праће - оксидативни стрес.....	178
Поремећај хомеостазе протеина или протеостаза.....	179

Динамика митохондрија и процеси фисије и фузије.	179
Механизам митофагије	180
Митохондријална теорија старења	182
Дисфункција митохондрија и „стубови старења”	183
Утицај дисфункције митохондрија на урођени имунски систем	185
Дисфункција митохондрија и хроничне болести које су у вези са старењем	186
Старење мозга и неуродегенерација.	186
Дисфункција митохондрија у васкуларном ендотелијуму.	188
Дисфункција митохондрија у инсулинској резистенцији . .	189
Дисфункција митохондрија у атеросклерози	190
Дисфункција митохондрија у дилатираној кардиомиопатији	190
Дисфункција митохондрија у саркопенији	193
ТЕРАПИЈА ДИСФУНКЦИЈЕ МИТОХОНДРИЈА	197
Антиоксидативна терапија.	197
Перспективе и нови модалитети терапије дисфункције митохондрија.	200
РЕМОДЕЛИРАЊЕ ТКИВА У ТОКУ ХРОНИЧНИХ БОЛЕСТИ.	203
Ремоделирање ткива услед поремећаја метаболизма.	203
Метаболичко ремоделирање у дијабетичној кардиомиопатији	205
Ремоделирање крвних судова.	206
Регенеративни механизми у неуродегенеративним болестима.	208
Ремоделирање ваздушних путева у хроничној опструктивној болести плућа.	210
Ремоделирање и хомеостаза екстрацелуларног матрикса – зрастање рана	213
Хроничне болести и патогнеза канцера	217

ЗДРАВЉЕ, БОЛЕСТ И СТАРЕЊЕ КАО ИНТЕГРАЛНИ ФЕНОМЕН	219
Здравље	219
Хроничне болести	220
Здравље, болест и старење као интегрални феномен процеса креације и ентропијске деструкције	221
Да ли је старење болест?	224
Фазе старења	229
Средње доба (<i>midlife</i>) – прекретница у процесу старења ...	231
Здраво старење – модулација брзине старења	236
Компресија морбидитета	242
ЛИТЕРАТУРА	245
О АУТОРУ	259
РЕЦЕНЗИЈЕ	261

ПРЕДГОВОР

It is widely agreed that current western medicine system is under siege.

S. Naylor

Медицина је до сада лечила органе, време је да почне да лечи ћелије. Све док се не спустимо на целуларни ниво, неће бити битног помака у решавању проблема комплексних хроничних болести. Ова књига је покушај размишљања о медицини са тог аспекта.

Мада су биомедицинска наука и клиничка медицина постигле велики успех у спознаји и лечењу многих патолошких стања, што је довело и до великог продужења људског живота, чињеница је да главне хроничне болести - метаболичке, кардиоваскуларне, неуродегенеративне и малигне, од којих умире око 80% популације, остају углавном нерешене и без битне иновације у лечењу, а број оболелих се из године у годину повећава.

Сем тога, присутан је још један карактеристичан феномен. Значајно је продужен људски век (*lifespan*), а знатно мање здрав живот (*healthspan*). Пре краја живота, многи стари дуго болују или су немоћни – у просеку 15-20 година.

Поменуће болести, као и старење, представљају веома комплексна, међусобно повезана патолошка стања. То је и до сада било јасно и оне су означаване као мултифакторијалне болести. Њихова комплексност објашњавана је са гледишта редукционизма које је неадекватно за разумевање веома комплексних система као што су живи организми. Биолошки комплексни систем је информатички систем који захтева разумевање интеракције између елемената система. Он има способност самоорганизације, његова динамика је нелинеарна и у великој мери непредвидива. Сем тога, постоји стална интеракција система са околином. Он је организован на више нивоа, при чему сваки ниво има и посебне особине – „every object that biology studies is system of systems” (François Jacob, 1974). Истраживање и разумевање таквих система захтева фундаментално друкчији епистемолошки и системски концепцијски прилаз (тзв. *complex system thinking*).

До сада смо веома детаљно проучили микроскопску анатомију ћелије, њене супцелуларне и молекуларне структуре, али смо тек завирили у њен информатички систем, у веома сложену интра и интер целуларну комуникацију и сигнализацију. Јер, мада смо упознати са детаљном молекуларном организацијом информатичких и сигналних молекула и њихових рецептора, сложен интерплеј између њих још захтева дубље разјашњење.

Декарт је дао механистичко тумачење функционисања органа упоређујући их са функционисањем машина, а то схватање у извесној мери допире и до данашњих дана. Савремена медицина напредовала је и напредује, у великој мери захваљујући напретку технике и технологије, на примени нових материјала, софистициране компјутеризоване инструментације и апаратуре која омогућава веома сложену кардиоваскуларну и реконструктивну хирургију, трансплантацију органа... Проблеми се решавају стентовима, графтовима, протезама и вештачким органима, применом роботи-

ке, претварајући постепено човека у киборга. То је могуће на нивоу органа, а проблем настаје када треба да се спусти на целуларни ниво јер између та два система – органа и ћелија, постоји фундаментална разлика. Док је микросистем ћелија молекуларни систем, макросистем органа у основи је механички и хидродинамички систем који омогућава кретање, дисање, циркулацију крви, кретање електролита и воде и сигналних молекула. Кључна функција макросистема је одржавање хомеостазе унутрашње средине без које ћелије не би могле да опстану. Зато је инжењеринг органа много једноставнији него инжењеринг ћелија.

Проучавање патогенезе хроничних болести и старења на целуларном нивоу, довело је до открића која указују на неколико значајних момената. Она много јасније и директније указују на интегративни карактер патогенезе, откривајући да су у основи патолошког процеса органа оболелих од поменутих болести и старења битне заједничке промене на целуларном и молекуларном нивоу. То су, пре свега, неконтролисани и појачани процеси продукције слободних радикала кисеоника и процеси хроничне инфламације, тенденција агрегације протеина, промене регулације метаболизма – пре свега сигналног система инсулина, поремећаји у репарацији молекула ДНК. Ови процеси имају у мањој или већој мери генетичку основу, али су под веома великим утицајем епигенетских фактора – посебно физичке активности, исхране и начина живота.

Ако се постави питање шта је примарни, иницијални фактор који покреће и битно утиче на поменуте процесе, то је, по свему судећи, дисфункција митохондрија. Рађа се претпоставка да то стоји у основи интегративног карактера патогенезе главних хроничних болести и старења. С обзором на то да су митохондрије генератори скоро целокупног аденозин трифосфата (АТФ) који је покретач свих енергетских процеса у ћелији, њихова дисфункција неминовно се

одражава на функцију целокупне физиологије ћелије, како њених анаболичких тако и катаболичких процеса. Поред енергетике, митохондрије имају бројне друге функције, оне представљају кључне чиниоце у многим целуларним активностима и повезане су са многим патолошким процесима. Поред осталог, лезија митохондрија покреће програмирану смрт ћелије или апоптозу и нема сумње да су митохондрије „господари живота и смрти ћелије”. Нова открића проширила су област истраживања ових органела, омогућила боље разумевање механизма многих болести и покренула истраживања нових могућности лечења. Из тих разлога, значајан део ове монографије посвећен је појави дисфункције митохондрија и њеном утицају на патогенезу хроничних болести и старења.

Данас постоји енорман корпус знања о биохемији и молекуларној биологији митохондрија, али „there are disappointing few therapies for mitochondrial diseases” (152). Доскора је постојала само симптоматска терапија која се састојала у физичким вежбама и суплементима хране са неизвесним успехом. Међутим, у последњој декади овог века, због изванредног напретка у дефинисању узрока патолошких механизма ових поремећаја, у лабораторијуму су развијене нове терапије које су ушле у клиничка испитивања. Примери терапијских иновација су: активација биогенезе митохондрија, регулација митофагије и динамике митохондрија, активација фактора на које утиче хипоксија (HIF), отклањање токсичних продуката (СРК и H₂S), генска терапија мутације митохондријалне ДНК (хетероплазме). Захваљујући овом напретку и увођењу клиничких испитивања, на видику су нови начини лечења.

С обзиром на комплексност ћелије, посебно њеног информатичког система као и интерцелуларних и интерорганских интеракција преко бројних сигналних молекула – хормона, цитокина, фактора раста, калцијума..., поставља

се питање какве су сада могућности да се делује на нивоу ћелије. У вези с тим, одговор је охрабрујући с обзиром на постојеће научне методологије. То се односи, пре свега, на изузетно моћне аналитичке методе које свакодневно генеришу лавину информација о молекуларној организацији и функционисању ћелије, ген-едитинг и друго. Али, та количина информација била би скоро бескорисна да се паралелно не развија машинска или вештачка интелигенција (AI) која постаје незамењива у обради тих података и стварању модела целуларних процеса. Све то заједно са новом концепцијом размишљања о комплексним системима, теоријама, методама и алатима, фундаментално мења и концепцију истраживања у биомедицинским наукама. Медицина је до сада успешно и веома значајно померила просечну али не и максималну дужину живота. Сем тога, остаје проблем значајне разлике између *lifespan*-а и *healthspan*-а. Улазак у тајне патогенезе главних хроничних болести и старења на целуларном нивоу, решиће те проблеме и драматично померити дужину здравог живота као и његову максималну границу.

Зоран Л. Ковачевић