

KAJ URAVNAVA DOLŽINO ŽIVLJENJA CELIC IN ORGANIZMA?

Gregor Serša

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, gserša@onko-i.si

Prof. dr. Gregor Serša je pomočnik strokovnega direktorja Onkološkega inštituta v Ljubljani za raziskovanje in izobraževanje. Kot raziskovalec se že 25 let ukvarja s translacijskimi raziskavami v onkologiji. Kot vodja raziskovalnega programa je aktiven na področju eksperimentalne onkologije, kjer raziskuje biomedicinske aplikacije elektroporacije. Pedagoško je aktiven kot mentor mladim raziskovalcem in kot predavatelj na dodiplomskem študiju na Visoki šoli za zdravstvo v Ljubljani in na podiplomskem študiju biomedicine in biotehnike na Univerzi v Ljubljani.

WHAT CONTROLS THE LENGTH OF THE LIFE IN CELLS AND ORGANISM

Gregor Serša

Institute of Oncology, Department of Experimental Oncology, Zaloska 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenia, gserša@onko-i.si

Professor Gregor Serša, PhD (Biol.), is the assistant scientific manager for research and education at the Institute of Oncology, Ljubljana. For the last 25 years he has been researching translation in oncology. As the head of the research programme he is actively involved in experimental oncology in research of biomedical application of electroporation. In education he is active as a mentor of young researchers and as a lecturer at the undergraduate studies at the University College of Health Studies, Ljubljana, and at the postgraduate studies of Biomedicine and Biotechnics at the University of Ljubljana.

Povzetek

Življenje celice je odvisno od genetskih dejavnikov in okolja, v katerem živi. Oboji vplivajo na DNA celice, jo neposredno poškodujejo ali pa povzročajo epigenetske spremembe, ki vodijo v celično senescenco. Taka celica doživi biokemične spremembe, ki povzročijo, da se preneha deliti. Biokemične spremembe zaradi staranja celic v organih vodijo v slabljenje in odmiranje organov in smrt organizma. Molekularne spremembe pri procesu staranja so podobne molekularnim spremembam pri nastanku raka. Zato sta staranje in rak tesno povezana procesa..

Abstract

Cell survival is dependent on genetic predisposition and extracellular environment. Both affect cell

DNA, either causing mutations or epigenetic changes and lead into cell senescence. Senescent cells have biochemical changes and cease to replicate. All these changes lead into frailty of organs, their dysfunction and eventually to death. Molecular changes associated with aging are similar to changes associated with carcinogenesis or cancer progression. Therefore, cancer and aging go hand in hand.

Uvod

Novo življenje nastane z oploditvijo in hkrati se začne tudi proces staranja. Celice v človeku se zelo hitro delijo v času zgodnjega razvoja organizma, a se ta proces upočasni, ko se celice v organizmu diferencirajo in prevzemajo specifične funkcije v telesu. Nekatere celice, kot so jetrne celice ali celice kože, se vse naše življenje delijo in nadomeščajo odmrle ali poškodovane celice. Druge, kot so na primer nevroni v centralnem živčnem sistemu, prenehajo z delitvami, ko dosežejo specifično število, in se v primeru odmiranja ne nadomeščajo. Tako imamo v našem telesu organske sisteme, za katere je značilno hitro obnavljanje, in tiste, ki se obnavljajo počasi ali pa se sploh ne obnavljajo.

Staranje je proces, pri katerem začnejo po reproduktivni zrelosti organizma mnoge fiziološke funkcije telesa usihati skladno s starostjo organizma. Poleg tega na staranje vplivajo tudi senescenca celic in različne bolezni. Senescenca je proces, ki se dogaja na DNA in drugih molekulah v celicah in vodi v prenehanje delitve celic, akumulacijo metabolnih produktov ali celično smrt. Odmiranje in prenehanje delitve celic pa se odražata tudi na delovanju organov in splošnem slabljenju organizma.

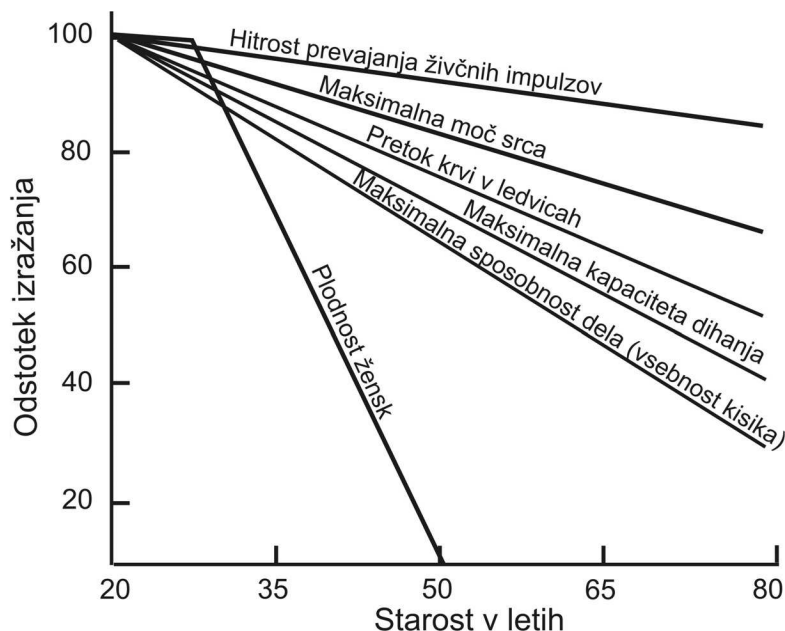
Na proces staranja vplivata okolje in genetska nagnjenost (predispozicija) organizma. Zaradi staranja, okoljskih dejavnikov, nastajanja endogenih poškodb in oksidativnega stresa, na katere vplivajo tudi življenjske navade in razvade, nastajajo poškodbe na DNA, celicah, organih in organizmu. Glede na genetsko predispozicijo organizma ter učinkovitost popravljalnih mehanizmov in antioksidantov pa se te napake lahko popravijo in se proces staranja upočasni (slika 1).



Slika 1: Genetska predispozicija in dejavniki okolja, ki vplivajo na staranje in nastanek raka

Nekatere značilnosti staranja

Staranje/senescenca se odraža na nekaterih molekularnih in fizioloških lastnostih celic, organov in organizma (slika 2).



Slika 2: S staranjem se zmanjšujejo fiziološke sposobnosti organov.

V celici se s staranjem zmanjšuje delovanje mitohondrijske DNA. Če se delovanje mitohondrijske DNA zmanjša pod določen prag, ki je različen za različna tkiva, je izgubljena normalna funkcija mitohondrija in se lahko pojavijo bolezenski znaki v specifičnem organu. Pri nekaterih posameznikih se ti bolezenski znaki pojavijo zelo zgodaj v njihovem življenju in se kažejo kot prezgodnje staranje.

Mehkoba in voljnost tkiva pri mladih ljudeh sta pogojeni s prisotnostjo velike količine hialuronana in majhe količine kolagena v tkivu. Poleg tega kolagen in ostali sorodni strukturni proteini niso zelo tesno povezani med seboj, zato je tkivo elastično in fleksibilno. S staranjem se kolagenska vlakna in sorodni strukturni proteini začnejo povezovati, kar povzroči manjšo elastičnost in fleksibilnost tkiva. Najbolj so pri staranju prizadeta tista tkiva, ki imajo največjo vsebnost kolagena, dober primer je očesna leča. Pri staranju so spremembe na očesni leči med prvimi kazalniki staranja pri ljudeh v srednjih letih. Vid je prizadet pri gledanju bližnjih objektov in postaja vedno slabši s staranjem. Izguba elastičnosti tkiva prizadane tudi druga tkiva, kot so sklepi, krvne žile, ledvice, pljuča, srce, in zmanjša njihovo funkcionalnost.

Podobno kot pri živčnem tkivu se diferencirane mišične celice ne delijo. Posledica tega je, da se zaradi odmiranja, skupno število skeletnih in srčnih mišičnih celic zmanjšuje s starostjo. Največjo moč dosežejo skeletne mišice v obdobju med 20. in 30. letom starosti, po tem se se njihova moč stalno zmanjšuje. Podobno kot kolagen v vezivnem tkivu se makromolekule v vezivnem mišičnem tkivu biokemično spremenijo in zmanjšajo funkcionalnost mišičnih vlaken. Redna telesna vadba lahko upočasni ali celo obrne ta proces staranja.

Zmanjšanje mišične funkcije vpliva na zmanjševanje srčne funkcije progresivno s starostjo. Srce izgublja elastičnost in kontraktilnost mišic, s čimer se zmanjša skupni srčni iztis, to pa vodi v zmanjšano dostavo kisika in hraniv do vseh tkiv, kot so npr. nevroni v živčnem tkivu in hrustančno tkivo v sklepih. Zmanjšana preskrba s krvjo vpliva tudi na filtracijsko sposobnost ledvic.

Med pomembne znake staranja spada tudi nastanek ateroskleroze (poapnenja žil), na katero vpliva predvsem način prehrane (vsebnost holesterola), pa tudi dedna nagnjenost. Tudi ostali organi doživljajo s staranjem degenerativne spremembe. Te spremembe pa lahko povzročajo tudi okoljski dejavniki, kot je cigaretni dim, ki povzroča poleg raka na pljučih tudi druge degenerativne spremembe, ali pa alkohol, ki povzroča sklerotične spremembe na jetrih.

Spremembe v imunskem sistemu tudi lahko prispevajo k staranju. Imunski sistem pri starejših ljudeh izgublja sposobnost zaznavati antigene, ki prihajajo od zunaj, in postaja vedno bolj občutljiv na sebi lastne antigene. Te avtoimunske spremembe prispevajo k degenerativnim spremembam tkiv, ki so že bile opisane in povzročajo artritis, kronični glomerulo nefritis in hipertireoidizem. Poleg tega T-limfociti s staranjem izgubljajo funkcionalnost in manj učinkovito uničujejo nenormalne (poškodovane) celice kot pri mladem organizmu. To je lahko tudi eden od vzrokov, da se nekatere vrste rakov pojavljajo bolj pogosto pri starejših ljudeh.

Vse več podatkov nakazuje, da na staranje ne vplivajo samo okoljski dejavniki, ampak da je prisotna tudi genetska predispozicija (nagnenje). Na primer, značilno je, da imajo živali z visokim metabolizmom krajšo življenjsko dobo kot živali s počasnim metabolizmom. Tudi populacijske študije dokazujejo, da če so vaši starši in stari starši živeli dolgo, boste tudi vi, in obratno, če so umrli mladi, boste tudi vi.

Zelo pomembni podatki o genetskih dejavnikih, ki vplivajo na staranje, so pridobljeni na bolnikih s prezgodnjim staranjem – progeria. Genetske spremembe pri takih bolnikih povzročijo degenerativne spremembe kmalu po prvem letu življenja in otrok lahko izgleda kot starček pri 7 letih starosti.

Ena največjih slabosti staranja je zmanjšana sposobnost prilagoditve na stres. Starejši ljudje imajo zelo občutljivo homeostatsko ravnovesje, ki se v primeru prevelikega stresa poruši in lahko vodi v smrt.

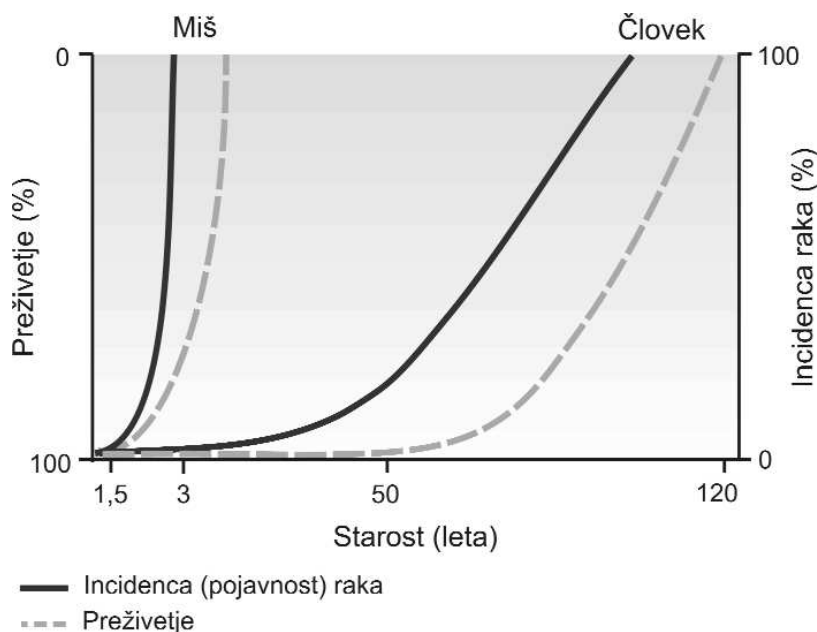
Ali sta staranje in rak povezana ?

Z evlucijskim razvojem kompleksnih organizmov, ki imajo tkiva s sposobnostjo obnavljanja, je nastala tudi možnost za nastanek raka.

Obnovljiva tkiva omogočajo odraslemu organizmu nadomestiti celice, ki so se izgubile zaradi stohastičnih dogodkov ali zaradi različnih poškodb. Vendar delitev celic (proliferacija), ki se dogaja v obnovljivih tkivih, predstavlja veliko tveganje za genom, saj se pri podvojitvi molekule DNA lahko pojavljajo (pridobivajo) mutacije, ki se potem lahko razmnožujejo in vodijo v maligno transformacijo celic (vodijo v nastanek rakavih celic).

Izgleda, da se je z razvojem organizmov z obnovljivimi tkivi pojavilo tudi tveganje za nastanek raka.

Rak je bolezen starejših ljudi. Pojavnost (incidenca) raka se zvišuje eksponentno s starostjo, pri tem da se tveganje za nastanek raka začne višati v sredini maksimalne življenjske dobe. Incidenci raka z zamikom zelo dobro sledi preživetje (življenjska doba) (slika 3).



Slika 3: Rak in starost

Kaj je rak?

Kancerogeneza (karcinogeneza) je proces, pri katerem prihaja do maligne transformacije celic, ki vodi v nastanek tumorjev. Kancerogeni dejavniki, ki vplivajo na maligno transformacijo, so lahko različni, a vsi vplivajo na gene, ki regulirajo rast, smrt in diferenciacijo celic. Med karcinogene dejavnike spadajo, podobno kot pri vplivu na staranje, okoljski dejavniki (sevanje, kemične snovi), endogene poškodbe, oksidativni stres, imunska sposobnost organizma prepoznavati nenormalne celice. Na razvoj raka (tumorjev) pa vpliva tudi genetska nagnjenost.

Z mutacijami genov, ki uravnavaajo rast, smrt in diferenciacijo celic, prihaja do nepravilnega delovanja njihovih produktov (proteinov). Mutacije so različne, lahko pride do izgube ali pridobitve določenega segmenta gena (točkaste mutacije), do sprememb na večjem delu kromosoma (kromosomske mutacije) ali pa do napake v regulaciji izražanja določenega gena, tako na nivoju prepisovanja gena kot tudi na nivoju po prepisu gena. Za nastanek rakave celice je potrebnih več mutacij, kar pomeni, da je to stopenjski proces, ki se dogaja v daljšem časovnem obdobju. Zato je rak tudi bolezen starejših ljudi, saj se v času življenja mutacije nabirajo, in šele ko pride do dokončne maligne transformacije celice, se začne nenadzorovana rast celic in nastanek tumorjev. Zadnje raziskave nakazujejo da ima mikrookolje tkiva pomembno vlogo pri nastanku tumorjev. Struktura in izločanje različnih hormonov, rastnih faktorjev in citokinov lahko vpliva na proliferacijo iniciranih (začetnih stopenj) rakavih celic, torej mikrookolje lahko vpliva na razvoj raka (tumorjev) oziroma na izražanje malignega fenotipa rakavih celic.

Orodja molekularne biologije so potrdila, da so genetske spremembe odgovorne za nastanek maligno transformirane celice. Odkriti so bili mnogi geni, katerih mutacije vodijo v nastanek maligno transformirane celice. Velika večina nosi zapise za signalne proteine, ki uravnavajo rast, smrt in diferenciacijo celic. V grobem jih lahko razdelimo na protoonkogene in tumor supresorske gene. Protoonkogeni so geni, ki nosijo zapis za rastne in transkripcijske faktorje in so pod nadzorom kontrolnih mehanizmov. V primeru mutacij teh genov dobimo onkogene, ki uidejo kontrolnim mehanizmom in tako spodbujajo celice k neprestani delitvi. Druga vrsta genov udeleženih pri kontroli rasti tumorskih celic so tumorski supresorski geni, ki nosijo zapise za proteine, ki regulirajo transkripcijo, popravljanje DNA in medcelično komunikacijo. Njihova naloga je, da v primeru poškodbe celične DNA aktivirajo popravljalne mehanizme ali pa usmerijo celico v programirano celično smrt (apoptozo), če je poškodba prevelika (nepopravljiva). Mutacije teh genov, mutirani tumorski supresorski geni, vodijo prav tako kot v primeru onkogenov v maligno transformacijo celice (tabela 1).

Tabela 1: Geni, ki so udeleženi pri maligni transformaciji normalnih v maligne celice

Protoonkogeni - Onkogeni	
-	rastni faktorji: <i>ras</i> , <i>src</i>
-	transkripcijski faktorji: <i>myc</i> , <i>fos</i>
Tumor supresorski geni - Mutirani supresorski geni	
-	<i>p53</i> , <i>Rb</i> , <i>BRCA 1</i> , <i>BRCA 2</i>

Molekularni mehanizmi, povezani s staranjem in nastankom raka

Glede na tesno povezanost nastanka raka s starostjo organizma je v zadnjem času vse več podatkov, ki kažejo na sorodne ali celo enake molekularne poti, ki vodijo v staranje celic in nastanek maligno transformiranih celic.

Oksidativni stres in mitohondriji

Lahko bi rekli, da je osnovni mehanizem staranja povezan z reaktivnimi kisikovimi spojinami (ROS) in prostimi radikali. Oboji lahko nastajajo pod vplivom okolja in povzročajo v organizmu *oksidativni stres*. ROS lahko aktivirajo različne gene, ki so udeleženi pri vnetnem odgovoru ali povzročajo poškodbe na DNA ali različnih proteinih. Torej je zaščita pred oksidativnim stresom pomembna pri preprečevanju staranja in nastanka raka. Nekateri raziskave kažejo, da genske mutacije ki vodijo v povečano aktivnost antioksidantskih encimov, kot sta Cu-Zn-superoksid dismutaza in katalaza, povzročijo podaljšanje življenja.

Mitohondriji so organeli v celici, ki se delijo neodvisno od celične delitve in se razporejajo naključno v hčerinske celice. V mitohondrijih nastaja energija, potrebna za biokemične procese v celici, v procesu oksidativne fosforilacije. V nekaterih vmesnih stopnjah tega procesa nastajajo ROS, ki se nevtralizirajo s specifičnimi encimi, ki jih kodira mitohondrijska DNA. V primeru njihovega zmanjšane izražanja se v celici poveča koncentracija ROS. V celoti se nastanku ROS ne da izogniti in ti lahko povzročajo mutacije tako na celični kot tudi mitohondrijski DNA. Popravljalni mehanizmi, ki popravljajo mutacije na celični DNA, niso tako učinkoviti na mitohondrijski DNA. S staranjem se tako kopičijo poškodbe na mitohondrijski DNA, zaradi teh poškodb na mitohondrijski DNA pa se s staranjem tudi zmanjšuje produkcija energije v celicah saj upada oksidativna fosforilacija. Tako bi lahko funkcionalnost in mutacijski status mitohondrijev bila celo biološka markerja za staranje organizma. Ker poškodbe, ki jih povzroča oksidativni stres, nastajajo na proteinih, membrani in DNA, je povezava z nastankom raka očitna. Tako karcinogeneza kot staranje sta posledici naključnih mutacij, zato njuna verjetnost narašča s časom.

Telomeri in telomeraze

Telomeri so elementi na koncu kromosomov, ki jih sestavljajo nekodirajoče DNA-sekvence (TTAGGG) in proteini, ki se vežejo na telomere. Ti elementi varujejo kodirajočo DNA pred erozijo in preprečujejo zlepljanje koncev kromosomov. Med podvojevanjem so konci kromosomov enoverižni in zato se telomeri skrajšujejo pri vsaki celični delitvi za približno 200 baznih parov.

Znano je, da imajo celice, gojene v kulturi (*in vitro*), lahko le omejeno število celičnih delitev. Kritično skrajševanje telomer na enem ali več kromosomih sproži ustavitev celice v celičnem ciklusu, senescenco celic. Skrajševanje telomer s starostjo so dokazali tudi v organizmih (*in vivo*). Dokazana je bila tudi povezava med skrajševanjem telomer in poškodbami DNA. Zadnje študije podpirajo povezavo med dolžino telomer in nastankom raka. Skrajševanje telomer bi lahko bil pomemben dejavnik za nastanek raka, predvsem pri hitro delečih tkivih, kot so epitelna tkiva. Kot primer, kožni rak je pogost pri starejših ljudeh, a zelo redek pri otrocih.

Encim telomeraza dodaja ponavljajoča zaporedja DNA na telomere, in s tem preprečuje njihovo skrajševanje. Podenota, indicibilna RNA je aktivna samo v matičnih celicah, zarodnih celicah in nekaterih tkivno specifičnih matičnih celicah, kot so matične celice kostnega mozga. Na žalost je aktivnost telomeraze omejena le na matične celice, rakave celice pa si pridobijo nesmrtnost, to je sposobnost stalnih delitev, s pridobljeno sposobnostjo izražati telomerazo. Staranje je torej povezano s skrajševanjem telomer in dolžina telomer je biološki marker za staranje in vzrok za celično senescenco. Če je telomeraza aktivirana, kot v primeru maligne transformacije, se celice lahko dalje delijo. Torej sta dolžina telomer in mehanizem za obnovitev njene dolžine, to je telomeraza, mehanizma, ki povezujeta molekularne poti staranja in maligne transformacije.

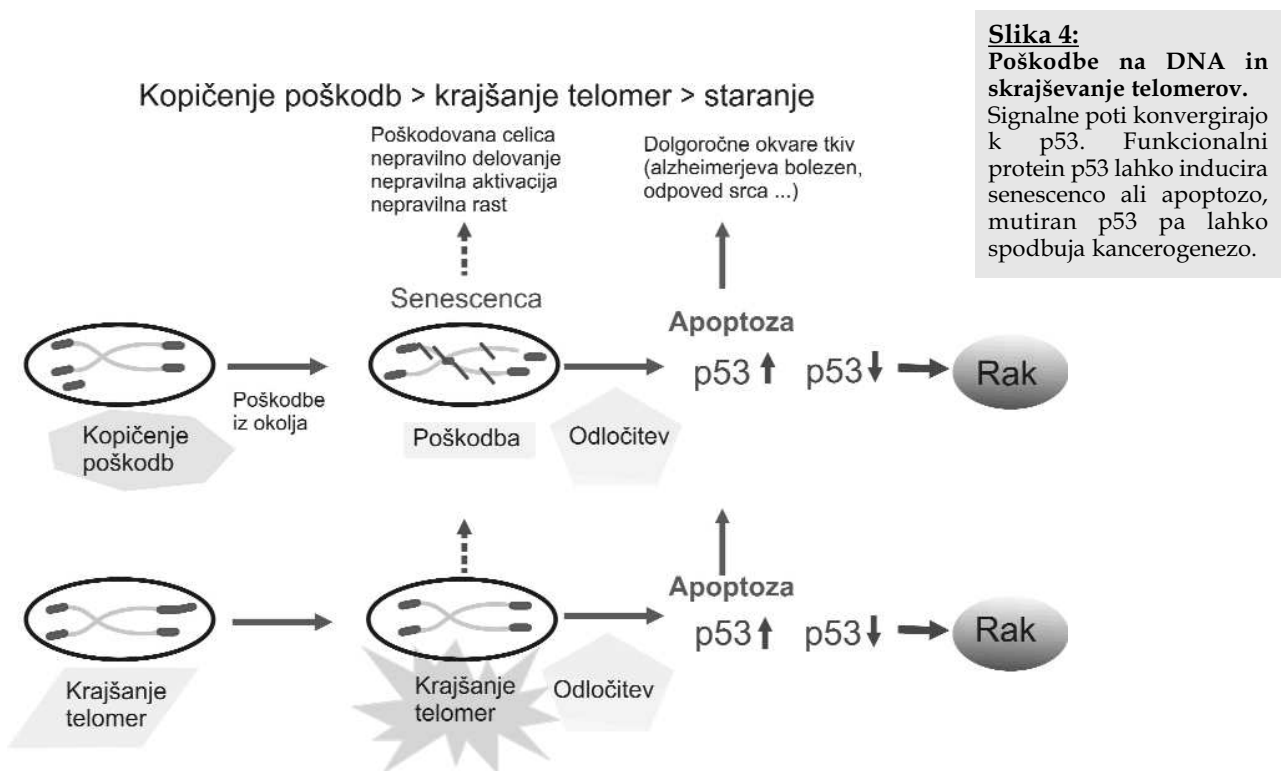
Senescenca celic, ki jo povzroči skrajšanje telomer, se kaže kot ustavitev celice v celičnem ciklusu, rezistenci celice na apoptotsko smrt in tudi v spremenjenem delovanju

diferenciranih celic. Tako je staranje po eni strani mehanizem, ki zavira nastajanje tumorjev, po drugi strani pa stare celice izločajo veliko produktov, ki delujejo spodbodno na nastanek (in rast) tumorjev. Seveda so pri celični senescenci udeleženi tudi drugi mehanizmi, poleg skrajševanja telomerov in oksidativnega stresa, kot so tumor supresorski proteini, *TP53* in *RB*.

Apoptoza

Apoptoza je kontrolirana oz. programirana celična smrt, ki je zelo pomembna pri obnavljanju tkiv. Aktivirajo jo lahko različni signali, kot odgovor na poškodbo DNA, skrajševanje telomer ali različni drugi celični signali. Apoptoza je pomembna pri tkivih, ki se hitro delijo, kjer se izrabljene celice nadomeščajo iz novih, matičnih celic. Apoptoza se lahko aktivira preko zunajceličnih signalov z aktivacijo receptorjev na celični membrani ali prek znotrajceličnih signalov z vezavo specifičnih kinaz. Osrednja molekula apoptoze je p53, tumor supresorski protein, ki se pod vplivom stresa stabilizira in deluje kot transkripcijski faktor. Produkti genov, ki jih aktivira p53, lahko ustavijo celico v celičnem ciklusu in inducirajo apoptozo. Posledica staranja je izraba obnovljivosti tkiv, ker celice, tako diferencirane kot tudi matične, umirajo z apoptozo (slika 4).

Pri raku pa je funkcija gena *p53* spremenjena, tako da zaradi neaktivnega proteina celica ni sposobna apoptoze. Z nadaljnjimi delitvami se v tako poškodovani celici lahko hitreje kopičijo nove mutacije, kar predstavlja nadaljnjo transformacijo tumorskih celic, ki tudi vodi v heterogenost tumorskih celic v tumorju.



Progeria – prezgodnje staranje

Najbolj znan sindrom prezgodnjega zgodnjega staranja je Wernerjev sindrom. Gen, ki je prizadet pri teh bolnikih, je *DNA-helikaza*, katerega produkt je encim, ki med podvajanjem DNA skrbi za odvijanje DNA molekule. Bolniki z Wernerjevim sindromom se predčasno starajo, telomere se jim hitro skrajšujejo, imajo kromosomske aberacije (mutacije) in pogosto zbolevajo za rakom. DNA-helikaze so udeležene tudi pri popravilu poškodb DNA, kar povezuje popravilo DNA-poškodb in staranje. Obstaja še nekaj drugih bolezni, pri katerih je prizadeto delovanje DNA-helikaz, kot so Rothmund Thomson sindrom, Cockayne sindrom, trihotiodistrofija in ataxia telangectasia. Vse te bolezni imajo skupno lastnost, prezgodnje staranje, in nekatere tudi povišano pojavnost raka. Obstaja še veliko drugih genov, ki so udeleženi v popravljalnih mehanizmih DNA in mutacije teh genov so prisotne v prezgodnjem staranju.

Genetski dejavniki, ki vplivajo na dolgo življenje

Na dolgo življenje vplivajo genetski in okoljski dejavniki ter življenjski stil. Študije nakazujejo, da je dolgoživost dedna približno v 33 %. Trenutno se predvideva, da je vzrok v polimorfizmih DNA, ki imajo skupaj, v pravi kombinaciji, učinek na daljše preživetje.

Imunski sistem je tudi pomemben dejavnik dolgega življenja. Ker ima imunski sistem pomembno vlogo pri zaščiti pred infekcijami, njegova deregulacija vodi v povečano morbiditeto (obolevnost) in smrtnost. Predvideva se, da je humani poglobitni histokompatibilnostni antigenski (HLA) sistem eden od genetskih komponent, ki lahko vplivajo na dolgoživost.

Epigenetske spremembe pri staranju in raku

Delovanje genov je natančno uravnavan proces. Prepisovanje genov, ki je pod kontrolo promotorjev, je lahko uravnavano z različnimi mehanizmi, kot so npr. vezava metilne skupine na promotor, dostopnost kromatina s kondenzacijo ali acetilacija histonskih proteinov. Mnogi popravljalni geni in tumor supresorski geni imajo metilirane promotore v rakavih celicah, kar je razlog, da ni prepisovanja genov. Metilacija DNA in druge epigenetske spremembe se spreminjajo s staranjem in tako vplivajo tudi na karcinogenezo, ker lahko vodijo v utišanje ali povečano izražanje onkogenov, tumor supresorskih genov ali genov, ki so vpleteni v popravljnje DNA

Ali je pričakovati nadzor nad rakom in staranjem?

Staranje in rak se v vseh pogledih prepletata. Raziskovanje o raku in staranju vedno bolj konvergirata. Hkrati pa nas zanima, ali je možno v kratkem pričakovati izsledke, ki bodo učinkovito preprečevali raka in hkrati podljšali življenje. Dejansko je že veliko dokazov, da strategije, ki zaščitijo DNA pred poškodbami, kot so terapije z antioksidanti, ali pristopi, ki povečajo učinkovitost popravljalnih mehanizmov DNA, zavirajo nastanek raka in staranje. Vprašanje pa je, kdaj bomo lahko – glede na kompleksnost njihovih interakcij –

uravnavali več genov naenkrat in tako posegli v nadzor nad celično deltvijo, celično smrtjo in celičnim ciklusom.

Literatura

Bowles J. T. 1998. The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology. *Medical Hypotheses*, 51: 179–221.

Campisi J. 2003. Cancer and aging: rival demons. *Nature Reviews Cancer*, 3: 339–49.

Campisi J., Fagagna F. A. 2007. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, doi: 10.1038/nrm2233.

Irminger-Finger I. 2007. Science of cancer and aging. *Journal of Clinical Oncology*, 25: 44–1851.