Ain Shams University
Faculty of Medicine
Anatomy Department

Aging of the heart and the possible anti-aging methods

Essay
Submitted for partial fulfillment of Master Degree
In Anatomy

By
Marwa Abd El Moneim Abo El Fetoh
M. B. B.CH

Under supervision of

Prof. Dr. Kariman Mohamed Abd El-Fattah El-Gohari

Head of Anatomy Department
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Prof. Dr. Nawal Fouad Rizkalla

Professor of Anatomy
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Prof. Dr. Osama Ahmed Hussein

Professor of Anatomy
Faculty of Medicine - Ain Shams University

2010

جامعة عين شمس
كلية الطب
قسم التشريح

شيخوخة القلب و الأساليب الممكنة لمقاومتها

رسالة توطئة مقدمة للحصول علي درجة الماجستير **في التشريح**

مقدمة من
الطبيبة / مروه عبد المنعم أبو الفتوح
بكالوريوس الطب والجراحة

تحت إشراف
الأستاذ الدكتور/ كريمان محمد عبد الفتاح الجوهري
رئيس قسم التشريح
كلية الطب – جامعة عين شمس

الأستاذ الدكتور/ نوال فؤاد رزق الله
أستاذ التشريح
كلية الطب – جامعة عين شمس

الأستاذ الدكتور/ أسامة احمد حسين
أستاذ التشريح
كلية الطب – جامعة عين شمس

2010

Acknowledgment

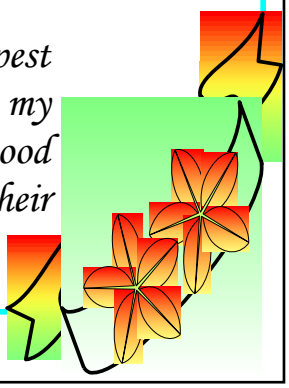
First of all, I would like to thank Allah for allowing me to perform this study.

My profound thanks and deep appreciation to Prof. Dr.Kariman Mohamed Abd El-Fattah Al Gohari , Head of Anatomy Department, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for her endless patience, valuable remarks, guidance and support.

I would like to express my profound gratefulness and sincere appreciation to Prof. Dr. Nawal Fouad Rizkalla , Professor of Anatomy, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for her support, valuable remarks and suggestions.

I wish to express my thanks to Prof. Dr. Osama Ahmed Hussein, Professor of Anatomy, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for his supervision, patience and encouragement.

Finally, I would like to express my deepest thanks and gratitude to every member of my family, my professors and colleagues who stood beside me throughout this work, giving me their support, sympathy and guidance.



Marwa Abd El Moneim Abo El Fetoh

Contents

		Page
-	Acknowledgment ……	--
-	List of Abbreviations ……	I
-	List of Tables ……..	V
-	List of Figures ……	VI
-	Introduction and Aim of Work …….	1
-	Chapter One: Introduction to Aging Process ….	3
-	Chapter Two : Theories of Aging …….	9
-	Chapter Three: Effect of Aging on The Heart ….	20
-	Chapter Four : Anti-Aging Methods ……	57
-	Chapter Five : Longevity Genes …….	78
-	Summary ……	82
-	References ……..	85
-	Arabic Summary …….	--

List of Abbreviations

- **AII** : Angiotensin II.
- **A** : Atrial Contraction.
- **AAm** : Amino Acid Mixtures.
- **ACE** : Angiotensin Converting Enzyme.
- **Ach** : Acetylcholine.
- **AChE** : Acetylcholinesterase.
- **AGEs** : Advanced Glycation End-products.
- **AGT** : Angiotensinogen (serine or cysteine) Proteinase.
- **AH** : Aged Hyperlipemic.
- **AI** : Adequate Intake.
- **AI** : Artificial Intelligence.
- **ALT 711** : Alagebrium**.**
- **APOA1** : Apolipoprotein A-I.
- **APOA4** : Apolipoprotein A-IV.
- **APOC3** : Apolipoprotein C-III.
- **ApoD** : Apolipoproteins D.
- **ApoE** : Apolipoproteins E.
- **AT_1** : Angiotensin II Receptor Type-1.
- **AV** : Atrioventricular.
- **beta-gal** : Beta-galactosidase.
- **CA** : Coronary Arteries.
- **$Ca_V1.2$** : Calcium Channel, Voltage-dependent, L-type, Alpha 1C Subunit.
- **CMECs** : Cardiac Microvascular Endothelial Cells.
- **COX-2** : Cyclooxygenase-2.
- **CPB2** : Carboxypeptidase B2 (plasma, carbo-xypeptidase U).
- **CR** : Caloric Restriction.
- **CSA** : Cross- sectional Area.
- **Cx** : Connexin.
- **DBH** : Dopamine Beta-hydroxylase
- **DBP** : Diastolic Blood Pressure.
- **DNA** : Deoxyribonucleic Acid.
- **E** : Early Diastole.

List of Abbreviations (Cont.)

- **E/A** : Early and Late Transmitral Filling.
- **EC-SOD** : Extracellular Superoxide Dismutase.
- **EDV** : End-diastolic Left Ventricular Volume.
- **EF** : Ejection Fraction.
- **eNOS** : Endothelial Nitric Oxide Synthase.
- **ESV** : End-systolic Left Ventricular Volume.
- **ET-1** : Endothelin-1.
- **FOXO3A** : Human Forkhead Box O3A Gene.
- **g** : Gram.
- **GH1** : Growth Hormone 1.
- **g/kg/d** : Gram per Kilo gram per Day.
- **GSH** : Glutathione.
- **GSTT1** : Glutathione S-Transferase Theta 1.
- **HFABP** : Heart Fatty-acid Binding Protein.
- **Hgh** : Human Growth Hormone.
- **HGPS** : Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome.
- **HSPA1B** : Heat Shock 70kDa Protein 1B.
- **IFM** : Interfibrillar Mitochondria.
- **IGF-1** : Insulin Growth Factor-1.
- **IGF2** : Insulin-like Growth Factor 2 (Somatomedin A).
- **IGF1R** : Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
- **IgG** : Immunoglobulin G.
- **IMA** : Internal Mammary Artery.
- **IOM** : The Institute of Medicine.
- **IU** : International Unit.
- **kcal** : kilo calories.
- **kg** : kilo gram.
- **LAP** : Left Atrial Pressure.
- **LBB** : Left Bundle Branch.
- **LV** : Left Ventricle.
- **LVEDd** : Left Ventricular Inner Diameter.

List of Abbreviations (Cont.)

- **LVWED** : End-diastolic Left Ventricular Wall Thickness.
- **MI** : Myocardial Infarction.
- **MFAO** : Myocardial Fatty Acid Oxidation.
- ***μm*** : Micro-meter.
- **μm^2** : Micro-meter Square.
- **mg** : Milli gram.
- **mm** : Milli-meter.
- **MNT** : Molecular Nanotechnology.
- **MSRA** : Methionine Sulfoxide Reductase A.
- **m tall** : Meter tall.
- **mtDNA** : Mitochondrial DNA.
- **N/A** : Not Applicable or Not Available.
- **NADPH** : Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate.
- **NO** : Nitric Oxide.
- **O_2** : Oxygen**.**
- **$O_2^{\cdot-}$** : Superoxide Anions.
- **OE** : Old Exercise Trained.
- **OS** : Old Sedentary Controls.
- **8-oxo-dGTPase** :8-oxo-7,8-Dihydrodeoxyguanosine Triphosphatase.
- **P cells** : Pacemaker Cells.
- **PDGF- AB** : Platelet-derived Growth Factor- AB.
- **PGP** : Protein Gene Product.
- **PIE** : Positive Inotropic Effect.
- **PON1** : Paraoxonase 1.
- **PTB** : N-phenacylthiazolium Bromide.
- **RAM-11** : A Monoclonal Antibody to Rabbit Macrophages.
- **RDA** : Recommended Dietary Allowance.
- **RNA** : Ribonucleic Acid.

List of Abbreviations (Cont.)

- **ROS** : Reactive Oxygen Species.
- **SAN** : Sinoatrial Node.
- **SBP** : Systolic Blood Pressure.
- **SCA** : Senescent Cell Antigen.
- **SMC** : Smooth Muscle Cells.
- **SNPs** : Single-nucleotide Polymorphism.
- **SOD** : Superoxide Dismutase.
- **SSM** : Subsarcolemmal Mitochondria.
- **TGFβ-1** : Transforming Growth Factor β-1.
- **TH** : Tyrosine Hydroxylase.
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor (TNF superfamily, member 2).
- **TSR** : Torsion-to-Shortening Ratio.
- **TXA_2** : Thromboxane A_2.
- **VCAM-1** : Vascular Cell Adhesion Molecule-1.
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor.
- **VSMCs** : Vascular Smooth Muscle Cells.
- **Vv[interstitium]:** Volume Densities of The Interstitium.
- **Vv[nc]** : Volume Densities of The Nodal Cells.
- **WPV** : Wavefront Propagation Velocity.
- **y** : Year**.**
- **YE** : Young Exercise Trained.
- **YS** : Young Sedentary Controls.
- **YTHDF2** : YTH Domain Family, member 2.

List of Tables

Table	Subject	Page
1	Recommended Dietary Allowances (RDA) for Selenium for Children and Adults.	68
2	Recommended Dietary Allowances (RDAs) for Vitamin A.	69
3	Recommended Dietary Allowances (RDAs) for Vitamin E (Alpha-Tocopherol).	70
4	Recommended Dietary Allowances (RDAs) for Zinc.	72
5	Genes Analyzed for their Possible Association with Human Longevity	80

List of Figures

Fig.	Subject	Page
1	Telomeres Capping DNA.	12
2	DNA Replication.	15
3	Transmural Difference in Contractile Myofiber Function	23
4	Myocardial interstitial fibrosis.	26
5	Immunofluorescence detection of connexin (Cx) 43.	26
6	Representative histological cross sections of left ventricles stained with hematoxylin.	30
7	Average number of myocytes and mean myocyte cross-sectional area in left ventricle.	31
8	RAM-11 positive macrophages and α-actin-positive myofibroblasts in left ventricular sections.	37
9	Contractile proteins.	38
10	How a myocyte contract.	39
11	Subsarcolemmal (SSM) and interfibrillar mitochondria (IFM).	43
12	Photographs of the luminal surface of human coronary artery.	49
13	Expression of Cav1.2 protein within the SA node declines with age.	52

الملخص العربي

يمكن تعريف الشيخوخة بأنها الانخفاض التدريجي للوظائف الفسيولوجية مع تقدم العمر و التي تشمل فقدان الحيوية و النمو و زيادة الوهّن. و بالرغم من تعدد التغييرات الفسيولوجية والباثولوجية فانه لا توجد طريقة محددة لتعريف ما هي خصائص الشيخوخة و بالرغم من مرور عقود من البحث و اختلاف سرعة الوصول للشيخوخة عند الناس، فان أكثر الطرق دقة للتعريف هي الترتيب الزمني.

و تعد نظرية Medawar هي أولي النظريات الناجحة في تفسير الشيخوخة و التي تعرف بنظرية تراكم الطفرات. و في عام 1957 قدم Williams نظريته و التي يطلق عليها تعدد التوجه المضاد Antagonistic Pleiotropy و في عام 1977 شرح Kirkwood نظريته المسماه Disposable Soma Theory.

و لمعرفة المزيد عن طبيعة الشيخوخة فمن المهم أن تتاح النماذج المناسبة. فيلجأ معظم العلماء لنظام النماذج ثم يتم تطبيق المعلومات المأخوذة علي شيخوخة الإنسان. و قد تم تقسيم نظريات الشيخوخة إلى مجموعات مختلفة، و منها نظرية البرمجة و نظرية الخطأ. ففي النظرية الأولي تعتمد الشيخوخة علي الساعة البيولوجية و التي تنظم امتداد الحياة. أما في الثانية فتقدم المؤثرات البيئية المختلفة علي أنها السبب في حدوث الخلل التقدمي علي مختلف المستويات.

كما يمكن لهذه النظريات أن تتداخل فالتغييرات التي تحدث مع الشيخوخة علي المستوي الجزيئي يمكن أن تؤدي إلى تغييرات خلوية؛ و بالتالي تسهم في فشل العضو أو النظام ككل.

و تشمل هذه النظريات نظرية التنظيم الجيني و نظرية قصرالتيلومير و النظرية التطورية و نظرية الراديكالات الحرة و النظرية العصبية– الغددية و المناعية.

و يصاحب الشيخوخة تغييرات متداخلة و متعددة لوظيفة و تكوين عضلة القلب و يشمل التعديلات التي تحدث بعضلات البطين الأيسر و تليف عضلة

القلب و القصور في الدورة التاجية و ارتفاع ضغط الدم. كما يظهر الإسهاب في الأذين الأيسر. كما تزيد ثخونة وريقات الصمامات مع زيادة في الارتجاع الفسيولوجي. و تتأثر وظيفة تمدد القلب مع الشيخوخة كما هو واضح في

1- انخفاض نسبة الملء المبكر و المتأخر عبر الصمام الميترالي و التي تدل علي الانخفاض في سرعة التيار أثناء الارتخاء المبكر.

2- الانخفاض في سرعة الطوق الميترالي أثناء الارتخاء البطيني السلبي.

و بالإضافة إلى الارتخاء الأذيني أثناء تمدد القلب فمن الضروري توافر الامتثال البطيني لكفاءة ماء القلب. فتحديد مدي صلابة البطين يتم أساسا عن طريق خصائص المرونة لعضلة القلب و كتلة البطين و أبعاد الغرفة. كما تصاحب الشيخوخة تغييرات في حجم و عدد و تكوين بروتين الهيكل الخلوي و مكونات خارج الخلية.

ومن الممكن القول أن مصدر التليف الأذيني يتأثر بالبروتين كاينيز الموجود خارج الخلية.كما يتأثر التليف بمستقبلات الانجيوتنسن في حالة وجود الارتجاف الأذيني وتراكم الناتج النهائى لعملية التسكير المتقدمة

Advanced glycation end-product مع مرور الأشهر والسنوات ولهذا فاكثر ما يتأثر بها هو الكولاجين والايلاستين والبروتينات ذوى العمر الممتد،وبمجرد تكوينها فإنها تلتصق بهذه البروتينات فتؤثر على تكوينها ووظيفتها مما يؤثر على مرونتها.

أما بالنسبة لضربات القلب فانه لا تتغير سرعتها في الوضع المستلقي ما بين الأصحاء مع الشيخوخة،ولكن في حالة النهوض فان زيادة سرعة ضربات القلب تحدث بوضوح مع كبار السن،وكما تؤثر الشيخوخة على التكوين لألياف القلب فإنها تؤثر على تصنيع البروتينات مع ضعف وظائف الأعضاء داخل الخلية وبالأخص الميتوكوندريا.

أما بالنسبة لعقدة الجيب الأذيني،فان الانخفاض في عدد قنوات الكالسيوم يؤدى إلى انخفاض تكوين الكهرباء وانتشارها مما يؤدى إلى فشلها كمنظم لضربات القلب،كما تشمل تأثيرات الشيخوخة على حزمة His فقدان الخلايا وزيادة التليف والنسيج الدهني.

ويتكون طب مكافحة الشيخوخة من طرق وعلاجات تنطوي على النظام الغذائي وممارسة الرياضة ومقامة الضغوط والتوافق الوظيفي،وتشمل التغيير في نظام المعيشة وتقييد السعرات الحرارية ومضادات الأكسدة والتشخيص المبكر لأمراض القلب والأوعية الدموية.

INTRODUCTION

Senescence or **aging** is characterized by the declining ability to respond to stress, increasing homeostatic imbalance and increased risk of disease. As genes that have an effect on aging are discovered, aging is increasingly being regarded as potentially treatable ***(Timiras, 2007).***

Aging has multiple causes, among which are the accumulation of genetic damage or mutations in genes, chromosomes, and mitochondria; the deposition of advanced glycation endproducts (AGEs) in many cells and tissue locations; the cross linking of collagen and elastin, abnormal modifications of proteins; damage by reactive oxygen species (ROS) and autoimmunity ***(Holliday, 2006*)**.

Advancing age is associated with several interrelated structural and functional changes in the myocardium, including left ventricular (LV) concentric remodeling and myocardial fibrosis ***(Weber, 2000*)**.The earliest manifestation of the age-related changes is abnormal LV diastolic filling ***(Tokushima et al., 2001).*** Increased load on the heart due to arterial stiffness leads to an increase in the mass of the heart (hypertrophy) and to the formation of scar tissue in the heart muscle, thereby leading to impairment of relaxation ***(Stern et al., 2003).***

Dysfunction of Sinoatrial Node (SA node), which may be due to changes in the cellular properties of the constituent cells of the SA node ***(Alings et al., 1995)*** or due to extension of scar tissue will lead to major, and sometimes fatal disturbances in heart rate and rhythm ***(Stern et al., 2003).***

The goal of anti-aging medicine is to increase the health span and not just the life span. Anti-aging medicine consists of modalities and therapies involving diet, nutrition, exercise, destress, functional balance, system reserves, and a balance in anabolic to catabolic metabolism ***(Anton et al., 2006).***

Aim of the work:

The aim of this work is to:

1- Define the aging process.

2- Outline the different theories of aging.

3- Describe the effects of aging on the heart.

4- Point out the different ant-aging measures.