

Janusz Ligęza

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Zakład Biochemii

**W POSZUKIWANIU FONTANNY MŁODOŚCI –
PODŁOŻE GENETYCZNE DŁUGOWIECZNOŚCI
ORAZ PROCESÓW STARZENIA**

Autor korespondencyjny:

Janusz Ligęza, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
ul. G. Herlinga Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: jligeza@afm.edu.pl

Streszczenie

W ciągu ostatnich sześciu dekad poprawa warunków życia oraz rozwój medycyny wydłużyły przewidywany w dniu urodzenia czas życia ludzkiego o prawie 25 lat. Dłuższy czas życia nie idzie jednak w parze z utrzymaniem dobrego stanu zdrowia w wieku podeszłym. Starzenie jest nieuniknionym procesem dotykającym każdego człowieka. Z medycznego punktu widzenia opóźnienie procesu starzenia może przynieść wymierne korzyści. Szczególnie istotne wydaje się utrzymanie dobrego stanu zdrowia w wieku podeszłym. Ze względu na ogrom opublikowanych ostatnio informacji dotyczących tematu pracy, skupiono się w niej na podłożu genetycznym opisywanych zjawisk – starzenia i jego opóźnionego przebiegu.

Zarówno badania nad długowiecznymi gatunkami zwierząt, jak i doświadczenia prowadzone w typowych modelach zwierzęcych wskazują, że istotną rolę w starzeniu i długowieczności odgrywają geny odpowiedzialne za naprawę DNA, stabilność genomu, odpowiedź organizmu na stres, a także kodujące białka uczestniczące w regulacji metabolizmu komórki. Obserwacje te znajdują częściowo potwierdzenie w analizie genomu ludzi żyjących 100 lat i dłużej, z drugiej zaś strony w badaniach zespołów przedwczesnego starzenia, czyli progerii.

Słowa kluczowe: starzenie, długowieczność, podłoże genetyczne

Wprowadzenie

Poprawa warunków życia oraz rozwój medycyny wydłużyły przewidywany czas życia ludzi z 46,8 lat w połowie XX w. do ponad 70 lat obecnie. Szacuje się, że liczba osób w wieku powyżej 60 lat wzrośnie na świecie z 901 milionów w roku 2015 do około 1,4 miliarda w 2030 roku i ponad 2 miliardów w roku 2050. W badaniach populacyjnych wiek jest najsilniejszym wskaźnikiem stanu zdrowia człowieka [1]. Uznawany jest również za główny czynnik ryzyka chorób przewlekłych, w tym układu sercowo-naczyniowego [2], chorób neurodegeneracyjnych [3,4] i nowotworów [5].

Postęp cywilizacyjny znacznie poprawił stan zdrowia ludzi, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. Przyczyniła się do tego poprawa warunków życia, dostęp do czystej wody i pożywienia, profilaktyka chorób zakaźnych, a także postęp w ich leczeniu. Wzrost średniej długości życia wynika też ze znacznego zmniejszenia śmiertelności u noworodków i małych dzieci.

Postęp w poprawie stanu zdrowia osób w wieku podeszłym nie nadąza niestety za wzrostem długości życia człowieka, stąd znaczne zainteresowania procesami starzenia w ostatnich latach. Wciąż poszukuje się czynników odpowiedzialnych za długowieczność i za utrzymanie dobrego stanu zdrowia do późnej starości. Przekłada się to na bardzo liczne publikacje – z tego względu w niniejszym artykule ograniczono się tylko do wybranych aspektów procesu starzenia, koncentrując się na mechanizmach genetycznych.

Starzenie

Starzenia nie można rozpatrywać jako choroby. Jest to proces, w wyniku którego organizm traci integralność procesów fizjologicznych. Skutkiem starzenia jest upośledzenie podstawowych czynności organizmu, funkcji reprodukcyjnych (spadek płodności) oraz wzrost ryzyka chorób i śmierci. W roku 2013 Lopez-Otin i wsp. opublikowali pracę, w której podjęli się usystematyzowania wiedzy na temat procesu starzenia. Wyróżnili oni dziewięć zjawisk molekularnych/komórkowych charakteryzujących starzenie bądź stanowiących jego podłoże, są to: niestabilność genomowa, skracanie telomerów, zmiany epigenetyczne, zaburzenia struktury białek, zmiana w szlakach sygnalizacyjnych regulujących metabolizm, dysfunkcja mitochondriów, starzenie komórkowe, wyczerpanie puli komórek macierzystych oraz zaburzenia komunikacji międzykomórkowej [6].

Starzenie dotyczy wszystkich organizmów wielokomórkowych, choć zdarzają się pewne wyjątki. Badania Caleba Fincha nad karmazynami (rybami z rodziny *Sebastidae*) i żółwiami olbrzymimi pokazały, że starzenie może przebiegać u zwierząt z różną szybkością w zależności od gatunku [7]. Ponadto przyjmuje się, że w wyniku starzenia spada płodność, a rośnie śmiertelność, istnieją jednak intrygujące gatunki, u których trend zmian śmiertelności i płodności z wiekiem

wymyka się tej regule lub wręcz jej przeczy. I tak w przypadku żółwia pustynnego (*Gopherus agassizii*) śmiertelność spada wraz z wiekiem, płodność natomiast wykazuje trend wzrostowy [8]. Caleb Finch nazwał to zjawisko zaniedbywalnym starzeniem (ang. *negligible senescence*).

Rekordzistą w królestwie zwierząt pod względem długości życia jest słodkowodna stułbia. Według części badaczy, jeśli nie dopuścić do rozmnażania płciowego, jamochłon ten może żyć wiecznie [9]. Organizm stułbi ma bardzo prostą budowę. Właściwie można go rozpatrywać jako skupisko trzech typów komórek macierzystych wykazujących tylko częściowe zróżnicowanie [10]. Sugeruje się, że właśnie dzięki dużej zawartości komórek macierzystych, ciągłym podziałom komórkowym oraz wysoce sprawnym mechanizmom selekcji komórek uszkodzonych, stułbia może unikać procesu starzenia [11].

Zaniedbywalne starzenie, objawiające się spadkiem śmiertelności oraz wzrostem płodności, dość często obserwuje się w królestwie roślin, jednak wiadomości te wykraczają poza ramy tematyczne niniejszej pracy [8].

Zwierzęta długowieczne

Trudno przenieść obserwacje poczynione na jamochłonach, rybach czy gadach na organizm człowieka. Istnieją na nasze szczęście bliższe filogenetycznie nam organizmy, wykazujące wyjaśnione wyżej zjawisko zaniedbywalnego starzenia. Przykładem jest golec piaskowy (*Heterocephalus glaber*), gryzoń zbliżony wielkością do myszy, zamieszkujący tereny pustynne Etiopii, Kenii i Somalii. Golec piaskowy jest najdłużej żyjącym znanym człowiekowi gryzoniem. W niewoli dożywa około 30 lat, co przekracza ponad 5-krotnie maksymalny wiek przewidywany na podstawie rozmiarów ciała tego zwierzęcia. Ponadto golce utrzymują dobry stan zdrowia przez około 85% długości życia i nie wykazują wzrostu śmiertelności wraz z wiekiem.

Długowieczność golca może wynikać z przystosowania do trudnych warunków środowiskowych, zwierzę to wykazuje między innymi zdolność do hibernacji, z czasowym spowolnieniem tempa metabolizmu i obniżeniem temperatury ciała (do około 32 °C) [12].

Interesujący jest również fakt, że na ponad tysiąc udokumentowanych sekcji zwłok gołców pustynnych tylko w dwóch przypadkach zaobserwowano zmiany nowotworowe [13]. Badania *in vitro* wykazały, że fibroblasty gołców, mimo transdukcji wektorami retrowirusowymi, kodującymi antygen T wirusa SV40 i protoonkogen Ras, nie ulegały transformacji nowotworowej. Wszczepione myszom o upośledzonej odporności, nie formowały nowotworów, przeciwnie niż identycznie modyfikowane fibroblasty mysie [14].

Niezwykle niską zapadalność na nowotwory wśród tych zwierząt można przypisać między innymi mutacji w genie HAS2, którego produkt białkowy bierze udział w produkcji wielkocząsteczkowego kwasu hialuronowego (ang. High

Molecular Weight Hyaluronic Acid, HMW-HA) [15]. Zwiększona zawartość kwasu hialuronowego w tkankach chroni komórki przed działaniem wolnych rodników, a także moduluje sygnalizację komórkową. U golców zaobserwowano również wczesny mechanizm zahamowania kontaktowego (ang. *early contact inhibition*, ECI) zależny od białek supresorów cyklu (i onkogenezy), p53 i Rb. Wypada wspomnieć, że upóźnienie zahamowania kontaktowego promuje karcynogenezę. W odróżnieniu od innych ssaków, zahamowanie kontaktowe u golców opiera się na działaniu dwóch inhibitorów cyklu komórkowego p27^{KIP1} i p16^{INK4a} (zależnych odpowiednio od p53 i Rb), podczas gdy u większości gatunków działa tylko p27 [16]. Stanowi to rodzaj podwójnego zabezpieczenia przed niekontrolowaną proliferacją komórek. Ponadto, u golca piaskowego transkrypt locus genowego INK4a/b kodował białko p15/p16, znacznie silniej hamujące cykl komórkowy niż pojedynczo działające białka p15^{INK4b} czy p16^{INK4a} [17].

Jednym z molekularnych mechanizmów leżących u podstaw długowieczności golców może być również zwiększona w porównaniu do myszy aktywność czynnika transkrypcyjnego NRF2. Białko to inicjuje ekspresję setek genów zaangażowanych w mechanizmy antyoksydacyjne [18]. Zmiana ekspresji NRF2 może być wynikiem przystosowania do życia pod ziemią, w warunkach obniżonej prężności tlenu (10–15%). Jak wiadomo, hipoksja stymuluje produkcję wolnych rodników.

Charakterystyczną cechą starzenia na poziomie komórkowym jest akumulacja uszkodzonych i nieprawidłowo sfałdowanych białek. W przypadku golców piaskowych nie obserwuje się gromadzenia z wiekiem utlenionych ani uszkodzonych cząsteczek białka, jak ma to miejsce u większości zwierząt. Wykazano również wyższą w porównaniu do myszy aktywność proteasomu oraz intensywniej zachodzący proces autofagii, a zatem nieprawidłowe cząsteczki białek nie ulegają akumulacji [19]. Ponadto białka golca piaskowego wykazują większą stabilność, charakteryzując się większą opornością na denaturujące działanie mocznika i dłużej zachowują swoją funkcjonalność, niż ma to miejsce u myszy [20].

W prawidłowych warunkach każdy podział komórki powoduje skracanie telomerów. Gdy długość telomerów osiągnie krytyczny poziom, komórka wchodzi ulega starzeniu replikacyjnemu (ang. *replicative senescence*) i przestaje się dzielić lub ginie w mechanizmie apoptozy. Porównanie genomu golca z myszą i człowiekiem wykazało zwiększoną liczbę kopii genu CEBPG, kodującego białko regulujące naprawę DNA, oraz genu TINF2 chroniącego integralność telomerów [21]. Liang i wsp. sugerują również wyższą aktywność telomerazy u golca piaskowego, aczkolwiek jej działanie wydaje się podlegać silniejszej regulacji w porównaniu do innych ssaków [14].

Innym zasługującym na szczególną uwagę zwierzęciem jest mały nietoperz *Myotis* (polska nazwa rodzajowa – nocek). Jeśli weźmiemy pod uwagę masę ciała nocków (3–30 g), to czas życia tych nietoperzy jest wręcz rekordowy, dla nocka Brandta (*M. brandti*) wynosi 47 lat, dla nocka dużego (*M. myotis*) – 37 lat,

nocka myszouchego (*M. lucifugus*) – 34 lata, zaś dla nocka wschodniego (*M. blythii*) – 33 lata [22,23].

Badania molekularne wykazały u nocka myszouchego mniejszą produkcję wolnych rodników w przeliczeniu na ilość zużytego tlenu w porównaniu do innych małych ssaków [24]. Zaobserwowano również wyższą aktywność enzymów antyoksydacyjnych (katalazy, dysmutazy ponadtlenkowej oraz peroksydazy glutationowej) i enzymów zaangażowanych w naprawę DNA. Stwierdzono także niższy poziom niestabilności mikrosatelitarnej u długożyjącego gatunku nietoperza *Desmodus rotundus* w porównaniu z krótkożyjącym gatunkiem *Myotis velifer* [25]. Salmon i wsp. sugerują, że długowieczność niektórych gatunków nietoperzy może mieć podłoże w niezwykle efektywnych mechanizmach utrzymujących homeostazę białkową. Badacze wykazali wyższą stabilność frakcji białkowych izolowanych z dwóch gatunków nietoperzy *Tadarida brasiliensis* oraz *Myotis velifer* w porównaniu z białkami pochodzącymi od myszy. Białka nietoperzy, w porównaniu ze swymi mysimi odpowiednikami, były mniej wrażliwe na działanie mocznika; zaobserwowano również niższy poziom białek utlenionych oraz ubikwitynowanych [26].

Dotychczas dysponujemy ograniczoną ilością danych pochodzących z badań nad zwierzętami długowiecznymi. Obserwacje poczynione u długożyjących ssaków są jednak niezwykle ważne w badaniach nad procesami starzenia, ponieważ dotychczasowa wiedza w tym temacie opiera się wyłącznie na badaniach nad krótko żyjącymi zwierzętami laboratoryjnymi.

Zwierzęta laboratoryjne

Doświadczenia na organizmach modelowych: drożdżach, nicieniach, muszkach owocowych i myszach wykazały, że starzenie i długowieczność przynajmniej częściowo kontrolowane są przez mechanizmy genetyczne. Badania mutacji w genomie nicienia *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) pozwoliły zidentyfikować dwa geny *daf-2* i *age-1*, których zmniejszona aktywność wydłuża czas życia tych zwierząt. Oba geny kodują białka zaangażowane w przekaz sygnału przez konserwatywną ewolucyjnie ścieżkę sygnalizacyjną insulina/insulinopodobny czynnik wzrostu [27–30]. Wyniki powyższych analiz znalazły potwierdzenie również u ssaków. W przypadku długożyjących karłowatych myszy Snell (*Pit1^{dw}/Pit1^{dw}*) i Ames (*Prop1^{df}/Prop1^{df}*), które charakteryzują się niskim poziomem hormonu wzrostu, wynikającym z mutacji genów *Pit-1* i *Prop-1*, obserwuje się również niski poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu I (ang. Insulin-like Growth Factor, IGF-I) oraz insuliny we krwi. Nie są to jedyne zmiany w układzie hormonalnym. U obu mysich mutantów wykazano również niedobór tyreotropiny oraz prolaktyny. Postuluje się jednak, że to właśnie niski poziom hormonu wzrostu oraz osłabienie sygnalizacji z udziałem szlaku insulina/insulinopodobny czynnik wzrostu odpowiedzialne są za wydłużenia czasu życia myszy Snell i Ames

w porównaniu do myszy typu dzikiego [31–33]. Długo żyjące myszy udało się również uzyskać w wyniku delecji genów wpływających na dostępność wolnego IGF-I [34] lub genów kodujących białka szlaków sygnałowych, aktywowanych poprzez receptory insuliny/insulinopodobnych czynników wzrostowych [35,36].

Wśród mechanizmów uczestniczących w procesie starzenia wymienia się akumulację uszkodzeń struktur komórkowych spowodowaną działaniem wolnych rodników. W przypadku myszy Ames wykazano obniżone stężenie reaktywnych form tlenu oraz podwyższoną aktywność enzymów antyoksydacyjnych (katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej) w nerkach, sercu i podwzgórzu [37–39]. Fibroblasty pobrane od myszy Ames oraz innych myszy z mutacjami osi somatotropowej wykazują *in vitro* wyższą oporność na czynniki cytotoksyczne, głodzenie i czynniki indukujące uszkodzenia oksydacyjne niż fibroblasty pobrane od myszy kontrolnych [40]. Rolę osi somatotropowej w odpowiedzi na stres komórkowy potwierdziło doświadczenie, w którym wykazano, że podawanie hormonu wzrostu przywraca wrażliwość fibroblastów myszy Ames na czynniki stresowe [41]. U myszy Ames i Snell zaobserwowano również wyższą aktywność transkrypcyjną genów regulowanych przez czynnik transkrypcyjny Nrf2 [42,43]. Zwiększona odporność na stres oksydacyjny przekłada się na niższy poziom uszkodzeń lipidów, białek i kwasów nukleinowych u myszy Ames [44], jak i prawdopodobnie na wolniejsze tempo akumulacji mutacji genetycznych [45]. Ponadto wykazano zmiany w ekspresji wielu typów mikroRNA oraz genów kodujących enzymy uczestniczące w metabolizmie puryn [46], a także białka szoku cieplnego (HSP) [47].

Ludzie

Naukowcy napotykają tu na wiele problemów i ograniczeń. Po pierwsze sama długość życia i stosunkowo późne osiąganie dojrzałości płciowej skutkuje małą ilością danych umożliwiających śledzenie zmian genetycznych w kolejnych pokoleniach i korelowanie ich z długością życia. Po drugie ze względów etycznych pewnych eksperymentów nie można wykonywać u ludzi.

Analiza rodzin osób dożywających sędziwego wieku przyniosła potwierdzenie wpływu podłoża genetycznego na długowieczność i utrzymanie dobrego stanu zdrowia w podeszłym wieku. Porównanie krzywych przeżycia osób z rodzin długowiecznych z krzywymi przeżycia dla pozostałych osobników zamieszkujących dany obszar wykazało wyraźną różnicę czasu życia rodzeństwa osób długowiecznych w porównaniu z ogółem populacji, na korzyść tych pierwszych [48,49]. Wykazano również, że rodzeństwo stulatków ma niższe ryzyko wystąpienia chorób związanych z wiekiem, takich jak choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca czy rak, w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną dobraną spośród badanej populacji [50]. Ponadto potomstwo osób długowiecznych jest zdrowsze od osób w tym samym wieku, pochodzących z tej samej populacji [51]. Wskazuje to także na związek między dobrym stanem zdrowia a długowiecznością.

Badania bliźniąt jednojajowych i dwujajowych wykazały, że 25% zmienności w długości życia człowieka może mieć podłoże genetyczne. Ponadto procent wyjaśnianej czynnikami genetycznymi zmienności może być wyższy u osób starszych i u mężczyzn [52–54]. Pozostała część zróżnicowania fenotypowego ma podłoże epigenetyczne i środowiskowe. Cechy ilościowe warunkowane są jednak wielogenowo, stąd duże trudności w identyfikacji wariantów genów, które w istotny sposób mogłyby wpływać na czas życia człowieka. Jednak przeprowadzone w ostatnich latach metaanalizy, uwzględniające kohorty pochodzące z różnych grup etnicznych, wskazały na dwa geny, których polimorfizmy, każdy samodzielnie, mogą wpływać na długowieczność. Pierwszy z polimorfizmów, rs429358, występuje w genie APOE kodującym apolipoproteinę E. Obecność allelu $\epsilon 4$ istotnie zmniejsza szansę dożycia wieku ponad 100 lat (OR = 0,43; 95% CI = 0,36–0,50) [55]. Drugi polimorfizm, rs1799752 (Ins/Del), dotyczy genu ACE, kodującego enzym konwertujący angiotensynę I. Wykazano, że delecja w obydwu allelach genu ACE pozytywnie wpływa na prawdopodobieństwo osiągnięcia sędziwego wieku (OR: 1,25; 95% CI: 1,02–1,54) [56].

Innym podejściem do identyfikacji genów odpowiedzialnych za starzenie jest analiza genomu osób chorych na progerie – zespoły przedwczesnego starzenia. Prawdopodobnie jednym z najlepszych przykładów jest zespół Wernera, ponieważ u osób dotkniętych tą chorobą obserwuje się wiele objawów przedwczesnego starzenia już w drugiej i trzeciej dekadzie życia. Typowe zmiany patologiczne to atrofia skóry z zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej, siwienie włosów i łysienie, obustronna zaćma, hipogonadyzm oraz wiele chorób związanych z wiekiem, m.in. cukrzyca typu drugiego, osteoporoza i miażdżyca [57]. Zespół Wernera jest rzadką autosomalną, recesywną chorobą wynikającą z mutacji w locus WRN, kodującym białko zaliczane do rodziny helikaz RecQ [58,59]. Podobne podłoże genetyczne, autosomalną, recesywną mutację w genie kodującym helikazę RECQL3 (BLM), ma zespół Blooma, a także zespół Rothmunda-Thompsona, w którym u ponad dwóch trzecich chorych obserwuje się mutację genu RECLQ4, również kodującym helikazę.

Kolejnym dobrze opisanym przykładem progerii jest syndrom Hutchinsona-Gilforda. Charakteryzuje się on wybitnie przyspieszonym starzeniem. Noworodki dotknięte chorobą nie wykazują widocznych zmian chorobowych. W ciągu kilku lat pojawiają się jednak typowe objawy: opóźnienie rozwoju; miażdżyca i zmiany twardzinowe skóry. Podłożem genetycznym jest mutacja w genie LMNA kodującym laminę A, jedno z białek otoczki jądrowej. W jej wyniku powstaje skrócone o około 50 aminokwasów białko określane jako progeryna [60]. Akumulacja zmutowanej odmiany białka prowadzi do zaburzenia struktury otoczki jądrowej oraz zaniku peryferyjnej heterochromatyny. Poza zmianami morfologicznymi jądra wykazano zaburzenia procesu naprawy DNA oraz kontroli cyklu komórkowego, skutkujące niestabilnością genomu. Ponadto wykazano, że lamina A u ssaków wiąże się z telomerami oraz odgrywa rolę w utrzymaniu ich

długości, struktury i funkcji [61]. Interesujący jest fakt, że progeryna gromadzi się również wraz z wiekiem u osób zdrowych – w fibroblastach i komórkach śródbłonna naczyń wieńcowych [62,63]. Chorzy cierpiący na syndrom Hutchinsona-Gilforda umierają najczęściej w wieku około 12 lat, a przyczyną zgonu jest zwykle zawał serca, udar mózgu lub zastoinowa niewydolność serca.

Istnieje wiele innych zespołów o podłożu genetycznym, które charakteryzują się przyspieszonym starzeniem, takich jak zespół MDPL (ang. *mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features, lipodystrophy*), zespół Ruijs–Aalfs czy też Aicardi–Goutieres. U osób chorych na ataksję-telangiektazję, anemię Fanconiego czy zespół Cockayne’a również można zaobserwować pewne aspekty przyspieszonego starzenia. Jednak zespoły Hutchinsona-Gilforda oraz Wernera wydają się najlepszymi przykładami modelowymi progerii, ze względu na mnogość typowych cech charakteryzujących przyspieszone starzenie.

Podsumowując, analiza podłoża znanych zespołów przebiegających z przedwczesnym starzeniem wskazuje na bezpośredni udział uszkodzeń DNA. Stanowi również dowód na znaczenie akumulacji uszkodzeń materiału genetycznego i starzenia komórkowego w rozwoju fenotypu starczego i pojawieniu się szeregu chorób związanych z wiekiem.

Podsumowanie

Temat starzenia i długowieczności jest pasjonujący, ale niestety zbyt obszerny, aby dało się go szczegółowo omówić w zwięzłym opracowaniu poglądowym. Dlatego w niniejszej pracy skupiono się na czynnikach genetycznych, a dla uproszczenia pominięto praktycznie wpływ środowiska. Postuluje się, że czynniki genetyczne współdziałają z czynnikami środowiskowymi, jednak charakter i siła tych oddziaływań są jeszcze trudniejsze do określenia; sam wpływ środowiska na długowieczność jest tematem na odrębny artykuł. Spośród czynników genetycznych wpływających na starzenie najważniejszą rolę odgrywają mutacje w genach odpowiedzialnych za reakcję organizmu na warunki stresowe (w tym reaktywne formy tlenu), naprawę DNA, stabilność genomu oraz geny zaangażowane w przekaz sygnału przez konserwatywne ewolucyjnie ścieżki sygnalizacyjne regulujące metabolizm, przy czym najprawdopodobniej intensywny (przyspieszony) metabolizm komórkowy jest skrajnie niekorzystny z punktu widzenia długowieczności.

Bibliografia

1. ONU. *World population ageing. 2015*, http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf [dostęp: 24.03.2018].
2. Dhingra R, Vasani RS. *Age As a Cardiovascular Risk Factor*. *Med. Clin. North Am.* 2012; 96: 87–91.

3. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. *Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor?*. Ageing Res. Rev. 2014; 14: 19–30.
4. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. *Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease*. Arch. Med. Res. 2012; 43: 600–608.
5. Smetana K, Lacina L, Szabo P, Dvořánková B, Brož P, Šedo A. *Ageing as an important risk factor for cancer*. Anticancer Res. 2016; 36: 5009–5017.
6. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. *The hallmarks of aging*. Cell. 2013; 153.
7. Finch CE. *Update on slow aging and negligible senescence. A mini-review*. Gerontology. 2009; 55: 307–313.
8. Jones OR, Scheuerlein A, Salguero-Gómez R, Camarda CG, Schaible R, Casper BB, Dahlgren JP, Ehrlén J, García MB, Menges ES, Quintana-Ascencio PF, Caswell H, Baudisch A, Vaupel JW. *Diversity of ageing across the tree of life*. Nature. 2014; 505: 169–73.
9. Martínez DE. *Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra*. Exp. Gerontol. 1998; 33: 217–225.
10. Bosch TCG, Anton-Erxleben F, Hemmrich G, Khalturin K. *The hydra polyp: Nothing but an active stem cell community*. Dev. Growth Differ. 2010; 52: 15–25.
11. Daňko MJ, Kozłowski J, Schaible R. *Unraveling the non-senescence phenomenon in Hydra*. J. Theor. Biol. 2015; 382: 137–149.
12. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. *Learning of nature: The curious case of the naked mole rat*. Mech. Ageing Dev. 2017; 164: 76–81.
13. Delaney MA, Ward JM, Walsh TF, Chinnadurai SK, Kerns K, Kinsel MJ, Treuting PM. *Initial Case Reports of Cancer in Naked Mole-rats (Heterocephalus glaber)*. Vet. Pathol. 2016; 53: 691–696.
14. Liang S, Mele J, Wu Y, Buffenstein R, Hornsby PJ. *Resistance to experimental tumorigenesis in cells of a long-lived mammal, the naked mole-rat (Heterocephalus glaber)*. Aging Cell. 2010; 9: 626–635.
15. Tian X, Azpurua J, Hine C, Vaidya A, Myakishev-Rempel M, Ablueva J, Mao Z, Nevo E, Gorbunova V, Seluanov A. *High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat*. Nature. 2013; 499: 1–6.
16. Seluanov A, Hine C, Azpurua J, Feigenson M, Bozzella M, Mao Z, Catania KC, Gorbunova V. *Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2009; 106: 19352–19357.
17. Tian X, Azpurua J, Ke Z, Augereau A, Zhang ZD, Vijg J, Gladyshev VN, Gorbunova V, Seluanov A. *INK4 locus of the tumor-resistant rodent, the naked mole rat, expresses a functional p15/p16 hybrid isoform*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2015; 112: 1053–1058.
18. Lewis KN, Wason E, Edrey YH, Kristan DM, Nevo E, Buffenstein R. *Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents*. Proc. Natl. Acad. Sci. 2015; 112: 3722–3727.
19. Zhao S, Lin L, Kan G, Xu C, Tang Q, Yu C, Sun W, Cai L, Xu C, Cui S. *High autophagy in the naked mole rat may play a significant role in maintaining good health*. Cell. Physiol. Biochem. 2014; 33: 321–332.
20. Perez VI, Buffenstein R, Masamsetti V, Leonard S, Salmon AB, Mele J, Andziak B, Yang T, Edrey Y, Friguet B, Ward W, Richardson A, Chaudhuri A. *Protein sta-*

- bility and resistance to oxidative stress are determinants of longevity in the longest-living rodent, the naked mole-rat.* Proc Natl Acad Sci U. S. A. 2009; 106: 3059–3064.
21. Macrae SL, Zhang Q, Lemetre C, Seim I, Calder RB, Hoeijmakers J, Suh Y, Gladyshev VN, Seluanov A, Gorbunova V, Vijg J, Zhang ZD. *Comparative analysis of genome maintenance genes in naked mole rat, mouse, and human.* Aging Cell. 2015; 14: 288–291.
 22. Podlutzky AJ, Khritankov AM, Ovodov ND, Austad SN: *A new field record for bat longevity.* J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2005; 60: 1366–1368.
 23. Tacutu R, Craig T, Budovsky A, Wuttke D, Lehmann G, Taranukha D, Costa J, Fraifeld VE, de Magalhães JP. *Human Ageing Genomic Resources: Integrated databases and tools for the biology and genetics of ageing.* Nucleic Acids Res. 2013; 41.
 24. Brunet-Rossinni AK. *Reduced free-radical production and extreme longevity in the little brown bat (Myotis lucifugus) versus two non-flying mammals.* Mech. Ageing Dev. 2004; 125: 11–20.
 25. Conde-Pérezprina JC, Luna-Lopez A, Gonzalez-Puertos VY, Zenteno-Savín T, León-Galván MA, Königsberg M. *DNA MMR systems, microsatellite instability and antioxidant activity variations in two species of wild bats: Myotis velifer and Desmodus rotundus, as possible factors associated with longevity.* Age (Omaha). 2012; 34: 1473–1492.
 26. Salmon AB, Leonard S, Masamsetti V, Pierce A, Podlutzky AJ, Podlutzkaya N, Richardson A, Austad SN, Chaudhuri AR. *The long lifespan of two bat species is correlated with resistance to protein oxidation and enhanced protein homeostasis.* FASEB J. 2009; 23: 2317–2326.
 27. Johnson TE, Wood WB. *Genetic analysis of life-span in Caenorhabditis elegans.* Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1982; 79: 6603–6607.
 28. Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y, Ruvkun G. *daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in Caenorhabditis elegans.* Science. 1997; 277: 942–946.
 29. Larsen PL, Albert PS, Riddle DL. *Genes that regulate both development and longevity in Caenorhabditis elegans.* Genetics. 1995; 139: 1567–1583.
 30. Morris JZ, Tissenbaum HA, Ruvkun G: *A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in Caenorhabditis elegans.* Nature. 1996; 382: 536–539.
 31. Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, Bartke A. *Dwarf mice and the ageing process.* Nature. 1996; 384: 33.
 32. Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, O’Connell SM, Gukovsky I, Carrière C, Ryan AK, Miller AP, Zuo L, Gleiberman AS, Andersen B, Bamer WG, Rosenfeld MG. *Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism.* Nature. 1996; 384: 327–333.
 33. Flurkey K, Papaconstantinou J, Harrison DE. *The Snell dwarf mutation Pit1dw can increase life span in mice.* Mechanisms of Ageing and Development. 2002; 123: 121–130.
 34. Conover CA, Bale LK. *Loss of pregnancy-associated plasma protein A extends lifespan in mice.* Aging Cell. 2007; 6: 727–729.

35. Taguchi A, Wartschow LM, White MF. *Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis*. Science. 2007; 317: 369–372.
36. Selman C, Tullet JMA, Wieser D, Irvine E, Lingard SJ, Choudhury AI, Claret M, Al-Qassab H, Carmignac D, Ramadani F, Woods A, Robinson IC, Schuster E, Batterham RL, Kozma SC, Thomas G, Carling D, Okkenhaug K, Thornton JM, Partridge L, Gems D, Withers DJ. *Ribosomal Protein S6 Kinase 1 Signaling Regulates Mammalian Life Span*. Science. 2009; 326: 140–144.
37. Brown-Borg HM, Bode AM, Bartke A. *Antioxidative mechanisms and plasma growth hormone levels: potential relationship in the aging process*. Endocrine. 1999; 11: 41–48.
38. Brown-Borg HM, Rakoczy SG. *Catalase expression in delayed and premature aging mouse models*. Exp. Gerontol. 2000; 35: 199–212.
39. Brown-Borg HM, Rakoczy SG, Romanick M, Kennedy MA. *Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on hepatocyte antioxidative enzymes*. Exp. Biol. Med. (Maywood). 2002; 227: 94–104.
40. Salmon AB, Murakami S, Bartke A, Kopchick J, Yasumura K, Miller RA. *Fibroblast cell lines from young adult mice of long-lived mutant strains are resistant to multiple forms of stress*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2005; 289: E23–E29.
41. Panici JA, Wang F, Bonkowski MS, Spong A, Bartke A, Pawlikowska L, Kwok PY, Masternak MM. *Is altered expression of hepatic insulin-related genes in growth hormone receptor knockout mice due to GH resistance or a difference in biological life spans?*. Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 2009; 64: 1126–1133.
42. Leiser SF, Miller RA. *Nrf2 signaling, a mechanism for cellular stress resistance in long-lived mice*. Mol. Cell. Biol. 2010; 30: 871–884.
43. Sun LY, Bokov AF, Richardson A, Miller RA: *Hepatic response to oxidative injury in long-lived Ames dwarf mice*. FASEB J. 2011; 25: 398–408.
44. Brown-Borg H, Johnson WT, Rakoczy S, Romanick M: *Mitochondrial oxidant generation and oxidative damage in Ames dwarf and GH transgenic mice*. J. Am. Aging Assoc. 2001; 24: 85–96.
45. Garcia AM, Busuttill RA, Calder RB, Dollé ME, Diaz V, McMahan CA, Bartke A, Nelson J, Reddick R, Vijg J. *Effect of Ames dwarfism and caloric restriction on spontaneous DNA mutation frequency in different mouse tissues*. Mech. Ageing Dev. 2008; 129: 528–533.
46. Bates DJ, Li N, Liang R, Sarojini H, An J, Masternak MM, Bartke A, Wang E. *MicroRNA regulation in Ames dwarf mouse liver may contribute to delayed aging*. Aging Cell. 2010; 9: 1–18.
47. Banks WA, Morley JE, Farr SA, Price TO, Ercal N, Vidaurre I, Schally AV: *Effects of a growth hormone-releasing hormone antagonist on telomerase activity, oxidative stress, longevity, and aging in mice*. Proc. Natl. Acad. Sci. 2010; 107: 22272–22277.
48. Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, Drinkwater M, Cohen M, Bogan H, Joyce E, Brewster S, Kunkel L, Puca A. *Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2002; 99: 8442–8447.
49. Schoenmaker M, de Craen AJM, de Meijer PH, Beekman M, Blauw GJ, Slagboom PE, Westendorp RG. *Evidence of genetic enrichment for exceptional survival*

- using a family approach: the Leiden Longevity Study. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14: 79–84.
50. Terry DF, Wilcox M, McCormick MA, Lawler E, Perls TT. *Cardiovascular advantages among the offspring of centenarians.* *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2003; 58: M425–M431.
 51. Bucci L, Ostan R, Cevenini E, Pini E, Scurti M, Vitale G, Mari D, Caruso C, Sansoni P, Fanelli F, Pasquali R, Guerresi P, Franceschi C, Monti D. *Centenarians' offspring as a model of healthy aging: a reappraisal of the data on Italian subjects and a comprehensive overview.* *Aging (Albany, NY).* 2016; 8: 1–11.
 52. Hjelmborg JB, Iachine I, Skytthe A, Vaupel JW, McGue M, Koskenvuo M, Kaprio J, Pedersen NL, Christensen K. *Genetic influence on human lifespan and longevity.* *Hum. Genet.* 2006; 119: 312–321.
 53. Skytthe A, Pedersen NL, Kaprio J, Stazi MA, Hjelmborg JV, Iachine I, Vaupel JW, Christensen K. *Longevity studies in GenomEUtwin.* *Twin Res.* 2003; 6: 448–454.
 54. Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sørensen TI, Harvald B, Vaupel JW. *The heritability of human longevity: A population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900.* *Hum. Genet.* 1996; 97: 319–323.
 55. Garatachea N, Marín PJ, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, Emanuele E, Lucia A. *The ApoE gene is related with exceptional longevity: a systematic review and meta-analysis.* *Rejuvenation Res.* 2015; 18: 3–13.
 56. Garatachea N, Marín PJ, Lucia A. *The ACE DD genotype and D-allele are associated with exceptional longevity: A meta-analysis.* *Ageing Res. Rev.* 2013; 12: 1079–1087.
 57. Oshima J, Hisama FM. *Search and insights into novel genetic alterations leading to classical and atypical Werner Syndrome.* *Gerontology.* 2014; 60: 239–246.
 58. Gray MD, Shen JC, Kamath-Loeb AS, Blank A, Sopher BL, Martin GM, Oshima J, Loeb LA. *The Werner syndrome protein is a DNA helicase.* *Nat. Genet.* 1997; 17: 100–103.
 59. Friedrich K, Lee L, Leistriz DF, Nürnberg G, Saha B, Hisama FM, Eyman DK, Lessel D, Nürnberg P, Li C, Garcia-F-Villalta MJ, Kets CM, Schmidtke J, Cruz VT, Van den Akker PC, Boak J, Peter D, Compoginis G, Cefle K, Ozturk S, López N, Wessel T, Poot M, Ippel PF, Groff-Kellermann B, Hoehn H, Martin GM, Kubisch C, Oshima J. *WRN mutations in Werner syndrome patients: Genomic rearrangements, unusual intronic mutations and ethnic-specific alterations.* *Hum. Genet.* 2010; 128: 103–111.
 60. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, Erdos MR, Robbins CM, Moses TY, Berglund P, Dutra A, Pak E, Durkin S, Csoka AB, Boehnke M, Glover TW, Collins FS. *Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome.* *Nature.* 2003; 423: 293–298.
 61. Andrés V, González JM. *Role of A-type lamins in signaling, transcription, and chromatin organization.* *J. Cell Biol.* 2009; 187: 945–957.
 62. McClintock D, Ratner D, Lokuge M, Owens DM, Gordon LB, Collins FS, Djabali K. *The mutant form of Lamin A that causes Hutchinson-Gilford progeria is a biomarker of cellular aging in human skin.* *PLoS One.* 2007; 2.
 63. Olive M, Harten I, Mitchell R, Beers JK, Djabali K, Cao K, Erdos MR, Blair C, Funke B, Smoot L, Gerhard-Herman M, Machan JT, Kutys R, Virmani R, Collins

FS, Wight TN, Nabel EG, Gordon LB. *Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: Correlation with the vascular pathology of aging*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 2301–2309.

In search of a fountain of youth – the genetic basis of longevity and aging processes

Abstract

Over the past six decades the development of medicine and improvements in living conditions have extended the life expectancy by almost 25 years; however, longer life does not go hand in hand with prolonged health span. Aging is an unavoidable process affecting everyone and from a medical point of view, delaying the aging process can bring noticeable benefits. It is especially important to maintain good health in the elderly. Due to the vast number of articles published on the topic, this publication focuses on the genetic background of aging and its delayed course.

Both studies on long-lived animal species and typical animal models have shown an important role of genes that code for proteins in response to stress, DNA repair, genomic stability, and nutrient-sensing signalling pathways in aging and longevity. These observations are partially confirmed by the genetic analysis of people living 100 years and more, as well as people suffering from human premature aging-like syndromes.

Key words: ageing, longevity, genetic background

