

## Żyj długo i szczęśliwie – ale wpierw upewnij się, że masz odpowiednie geny

Autor tekstu: **Daniel MacArthur**

Tłumaczenie: **Marek Brandys**

**M**am szczerą intencję, aby nigdy nie umierać, ale jestem również świadomy wielu czynników, które utrudniają osiągnięcie tego celu: nie jestem kobietą; moja [matka nie była już pierwszej młodości](http://longevity-science.org/Centenarians-NAAJ-2007.pdf) (http://longevity-science.org/Centenarians-NAAJ-2007.pdf), kiedy się narodziłem; lubię jedzenie dalece za bardzo, żeby w ogóle brać pod uwagę [ograniczenie spożywanych kalorii](http://en.wikipedia.org/wiki/Calorie_restriction) (http://en.wikipedia.org/wiki/Calorie\_restriction); no i wreszcie, nie znoszę zbyt intensywnych ćwiczeń fizycznych. W związku z tym, mój obecny plan działania sprowadza się zasadniczo do liczenia na postępy nauk medycznych oraz żywienia nadziei, że posiadam właściwe geny – pamiętając o tym, że przynajmniej [25% zmienności oczekiwanej długości życia jest zdeterminowane genetycznie](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TCY-42WX41V-1&_user=3021449&_rdoc=1&_fmt=&_mp;_orig=search&_sort=d&_view=c&_version=1&_urlVersion=0&_userid=3021449&_md5=69ac2f47eacf99fa7163db2571965e4e) (http://www.sciencedirect.com/science?\_ob=ArticleURL&\_udi=B6TCY-42WX41V-1&\_user=3021449&\_rdoc=1&\_fmt=&\_mp;\_orig=search&\_sort=d&\_view=c&\_version=1&\_urlVersion=0&\_userid=3021449&\_md5=69ac2f47eacf99fa7163db2571965e4e).

Tym niemniej, identyfikacja konkretnych genów warunkujących długowieczność od dawna stanowi problem dla naukowców. W istocie, dziedzina genetyki długowieczności upstrzona jest rozkładającymi się zwłokami licznych raportów na temat domniemanych asocjacji genetycznych, które nigdy nie zostały zreplikowane. Chlubnym i znaczącym wyjątkiem jest [polimorfizm genu APOE](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6J-4S6P209-1&_user=3021449&_rdoc=1&_fmt=&_mp;_orig=search&_sort=d&_view=c&_acct=C000021878&_amp;_userid=3021449&_md5=02578f1566e3d2009d0443ffda774735) (http://www.sciencedirect.com/science?\_ob=ArticleURL&\_udi=B6T6J-4S6P209-1&\_user=3021449&\_rdoc=1&\_fmt=&\_mp;\_orig=search&\_sort=d&\_view=c&\_acct=C000021878&\_amp;\_userid=3021449&\_md5=02578f1566e3d2009d0443ffda774735), który ma również związek z chorobą wieńcową i chorobą Alzheimera, co zresztą wydaje się biologicznie sensowne.

Mizerne osiągnięcia genetyki długowieczności częściowo biorą się z tzw. syndromu seksownego tematu („sexy topic” – łatwiej jest opublikować nierzetelne badanie na temat, który z natury rzeczy jest interesujący), a częściowo z fundamentalnego problemu metodologicznego. Zasadniczo, wykazanie związku pomiędzy wariantem genu a długowiecznością polega na udowodnieniu, że ów wariant występuje z większą częstotliwością u ludzi starszych, aniżeli u młodzieży. Jednak częstotliwość występowania wariantu może różnić się pomiędzy starszymi i młodszymi grupami z powodów zupełnie niezwiązanych z długowiecznością, a mającymi do czynienia np. ze zmianami demograficznymi, takimi jak ruchy migracyjne i mieszanie się populacji. Jeśli w ciągu ostatnich dekad jakaś populacja doświadczyła znacznego napływu młodych imigrantów, to zwyczajne porównywanie częstotliwości wariantów pomiędzy młodszymi i wiekowo zaawansowanymi segmentami populacji spowoduje jedynie odkrycie całej masy alleli związanych z pochodzeniem etnicznym.

Najlepszym sposobem na poradzenie sobie z tą komplikacją jest zaplanowanie badania podłużnego (longitudinalnego). Wpierw zbierz jak najwięcej próbek DNA z możliwie jednorodnej populacji, a potem tylko usiądź wygodnie w fotelu i czekaj, żeby przekonać się, którzy z badanych w pierwszej kolejności dostają bezpowrotny bilet na drugą stronę. Wystarczy, że na koniec eksperymentu porównasz DNA tych, którzy odpadli z wyścigu na początkowych etapach z tymi, którzy wytrwali najdłużej. Warianty o częstotliwości zmniejszającej się wraz ze starzeniem się twojej populacji badawczej to dobrzy kandydaci na „geny wczesnej śmierci”.

## Eksperyment

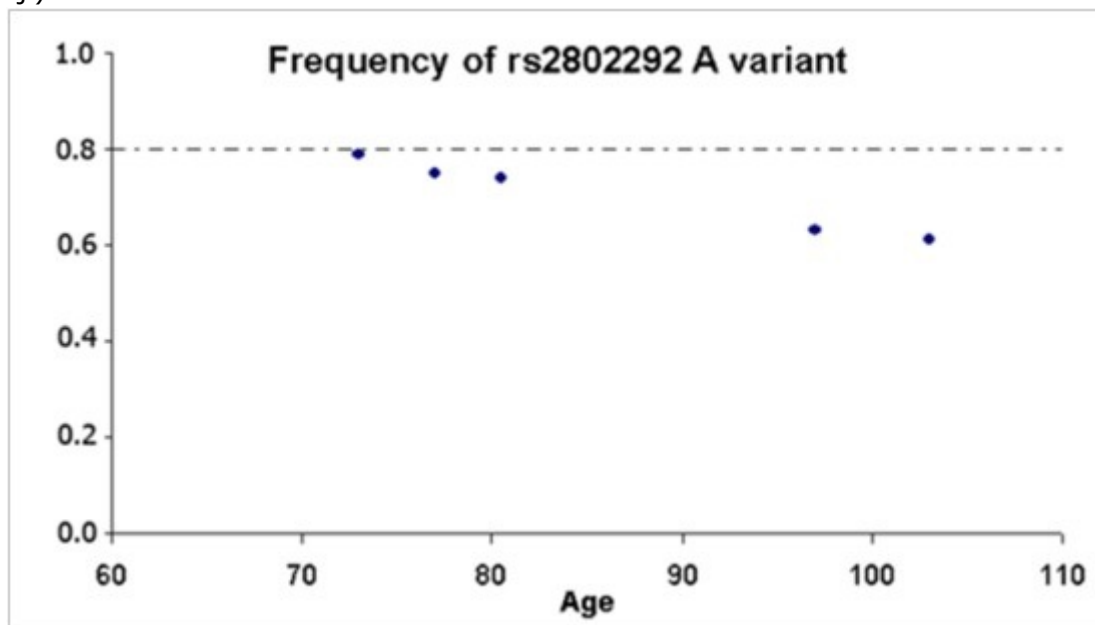
Tego rodzaju podejście opisano w niedawno [zamieszczonej w PNAS-ie](#) publikacji, w której na populacji wiekowo zaawansowanych Japończyków (wyłącznie mężczyzn) przyglądano się wariacji w zestawie genów wcześniej powiązanych z dłuższym życiem u robaków i much. Wygląda na to, że autorzy publikacji natknęli się w swoim badaniu na jeden z wielu genów wpływających na prawdopodobieństwo osiągnięcia długowieczności. W latach 1991-1993 badacze zdołali zgromadzić DNA od 3741 żyjących w Honolulu, w Japonii, mężczyzn w wieku od 71 do 93 lat. Obecnie, po upływie 15 lat, wybrali dwa podzbiory do dalszej analizy: grupę

„ostańców”, czyli tych którzy przekroczyli próg 95 lat (co umieszcza ich w górnym 1% krzywej oczekiwanej długości życia) oraz grupę kontrolną, czyli zestaw 402 mężczyzn, którzy zmarli w wieku bliskim średniej, co w przypadku Japonii oznacza 78,5 lat.

W następnej kolejności naukowcy dokonali przemyślanego wyboru typów genów, które mogą mieć związek z długowiecznością, skupiając się na tych należących do szlaku sygnalizacyjnego insuliny i IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu). Ów szlak odgrywa rolę w kontroli długości życia w szeregu organizmów i systemów eksperymentalnych. Oprócz tego, niedawno wykazano zwiększoną obecność pewnych mutacji w genach IGF-1 i receptora IGF-1 wśród [żeńskie części populacji ponad stuletnich Żydów aszkenazyjskich](#).

Kolejnym krokiem badaczy była analiza trzech polimorfizmów w każdym z genów, w celu identyfikacji wariantów o odmiennej częstotliwości wśród „ostańców” i grupy kontrolnej. Cztery z badanych genów nie ujawniły niczego interesującego, ale na piątym – FOXO3A – wszystkie trzy badane polimorfizmy przejawiały istotnie odmienne częstotliwości między grupami.

Poniżej zamieściłem wykres pokazujący częstotliwość występowania związanego z krótszym życiem wariantu genu FOXO3A (dbSNP rs2802292) wśród pięciu grup badanych (3 „młodsze” grupy i 2 „starsze”), których wiek śmierci mieścił się w przedziale od 73 do 103 lat. Zwróćcie uwagę, że częstotliwość alleli u najmłodszej umierających wynosi około 80% i stopniowo maleje w miarę przesuwania się po osi wieku, aż do nieco ponad 60% u stulatków. Wyniki sugerują systematyczne „odsiewanie” nosicieli tej wersji genu wraz ze starzeniem się kohorty (wynikające z wyższej śmiertelności nosicieli, w porównaniu z przeciętną dla populacji).



Chociaż raczej subtelny — nie mamy tutaj do czynienia z „genem śmierci” — zaobserwowany efekt jest statystycznie istotny i z pewnością wart dalszych dociekań.

## W jaki sposób FOXO3A może wpływać na oczekiwaną długość życia

Długowieczni uczestnicy badania różnili się od swoich mniej fortunnych towarzyszy na szereg sposobów. Pomimo, iż byli średnio o 11 lat starsi, charakteryzowali się mniejszym odsetkiem występowania przypadłości związanych z wiekiem, takich jak choroba wieńcowa, wylew i nowotwory. Byli również szczuplejsi i mieli niższe poziomy glukozy i insuliny. Zwyczajne porównanie sędziwych badanych z tymi „krótkowiecznymi” nie pokaże nam jednak, które z zaobserwowanych różnic można przypisać genotypowi FOXO3A.

Nieco użyteczniejszych wskazówek dostarczyła analiza wariacji FOXO3A wewnątrz podgrup. W zbiorze badanych, którzy opuścili ten padół niedoli w stosunkowo młodym wieku, **wariant genu związany z dłuższym życiem przejawiał związek ze znacząco niższym poziomem insuliny (na czczo) oraz zmniejszonym ryzykiem chorób serca.**

Co ciekawe, podobne związki nie zostały zaobserwowane w grupie badanych, którzy nie rozstawali się z życiem nawet powyżej 90-ki. Wszyscy oni bowiem mieli niski poziom insuliny —

bez względu na genotyp FOXO3A. Być może wynika to z faktu, że optymalny poziom insuliny, to warunek konieczny, aby zostać jednym z członków „śnieżnowłosej brygady”, a zatem osobnicy, którzy nie zostali pobłogosławieni właściwym wariantem FOXO3A musieli osiągnąć ten poziom innymi sposobami (np. lepszą dietą, ćwiczeniami fizycznymi, tudzież innymi wariantami genetycznymi)

W oparciu o to, badacze argumentują, że FOXO3A wywiera efekt na długość życia poprzez swój związek z regulacją insuliny, co pozostaje w zgodzie z posiadaną wiedzą na temat roli genu w szlaku sygnalizacyjnym insuliny.

## Dlaczego nie należy wyciągać pochopnych wniosków

W przypadku tego rodzaju badań zawsze konieczne jest wspomnienie wielu zastrzeżeń i ograniczeń. Po pierwsze, istnieje trywialne ryzyko, właściwe wszystkim badaniom gene-association, polegające na możliwości wystąpienia asocjacji w wyniku zwyczajnego przypadku lub też systematycznego błędu w procedurze badawczej (np. techniczny problem podczas genotypowania, który pojawia się częściej w jednej grupie, aniżeli w drugiej, tudzież niezidentyfikowana stratyfikacja populacji). Badacze robią wszystko, co w ich mocy, aby zminimalizować ryzyko błędów, ale stosunkowo niewielka próbka użyta w omawianym badaniu (jak na współczesne standardy gene-association, gdzie próbki sięgają tysięcy uczestników) z pewnością sugeruje interpretacyjną ostrożność. Bez wątplenia, odkryta asocjacja nie może zostać uznana za w pełni wiarygodną dopóki nie zostanie powtórzona na niezależnej próbce.

Po wtóre, efekty badanych wariantów z dużym prawdopodobieństwem wywierają odmienne efekty w poszczególnych grupach. Zgodnie z danymi z bazy [HapMap](#) częstotliwość wariantu „wcześniejszej śmierci” jest bardzo różna pomiędzy odmiennymi populacjami i wynosi 76% w populacji japońskiej, około 81% w populacji chińskiej, 58% u Europejczyków i jest stosunkowo rzadka (17%) wśród mieszkańców zachodniej Afryki. Zważywszy na to, że średnia życia Japończyków jest najdłuższa z wyżej wymienionych populacji, to rezultaty badania zdają się przeczyć intuicji, co dodatkowo wzmacnia przekonanie, że istnieje wiele genów i czynników innej natury, które wpływają na zmienność w zakresie długowieczności.

Populacje azjatyckie różnią się od pozostałych cechami związanymi z masą ciała, rozłożeniem tkanki tłuszczowej i ryzykiem cukrzycy (dla przykładu, [Azjaci przejawiają większą predyspozycję do cukrzycy przy niskim BMI](#) (<http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/27/1/66>)), sugerując, że istnieją istotne różnice międzypopulacyjne w obrębie funkcjonowania szlaku insuliny, które mogą modulować efekty genotypu FOXO3A. Innymi słowy, nawet jeśli asocjacja została pozytywnie powtórzona w odmiennych populacjach, a ja okazałbym się szczęśliwym nosicielem korzystnego genotypu, moje pozostałe właściwości typowe dla białych mężczyzn, mogą skutecznie udaremnić pełne wykorzystanie darów genetycznego dziedzictwa.

Ponadto, istnieje kilka detali, na które zwrócić należy uwagę. Asocjacja wariantu FOXO3A z chorobami związanymi z wiekiem jest raczej nieprzekonująca (co ciekawe, autorzy stwierdzają w tekście, że wariant jest istotnie skorelowany z nowotworem i cukrzycą, podczas gdy zaprezentowane dane wcale tego nie dowodzą; w artykule widoczny jest tylko słaby związek wariantu z chorobą serca). Dodatkowo, nie jest jasne, jaka może być molekularna podstawa odkrytej asocjacji. Polimorfizm zidentyfikowany w badaniu niemal z pewnością nie jest kauzalny (znajduje się on w środku dość długiego niekodującego odcinka FOXO3A), lecz raczej stanowi niefunkcjonalny marker, który taguje inny – przyczynowy – wariant, znajdujący się gdzie indziej w genie.

Jeśli asocjacja zostanie zreplicowana konieczne będą szczegółowe poszukiwania prawdziwie kausalnego polimorfizmu, studia nad jego wpływem na funkcje FOXO3A oraz konsekwencjami dla systemu insuliny oraz długowieczności.

Omawiane badanie oraz jemu podobne wygenerowały sporo intrygujących rezultatów, jednakże potrzebne będą większe i bardziej pieczołowite metodologicznie przedsięwzięcia, aby rozpracować determinujący długość życia skomplikowany układ współzależności pomiędzy genami i czynnikami środowiskowymi. Co pocieszające, podobne badania pojawiają się już na horyzoncie: na całym świecie gromadzone są [potężne próbki badawcze](#) (<http://www.p3gconsortium.org/>), z myślą o longitudinalnych analizach wpływu genów na zdrowie. Połączenie informacji na temat zdrowia i czynników środowiskowych wraz z wielkoskalowymi technologiami genetycznymi (włączając całogenomowe sekwencjonowanie)

doprowadzi do lepszego poznania predyktorów choroby i wczesnego zgonu, umożliwiając (miejmy nadzieję!) pracownikom medycznym wczesne interwencje prewencyjne u grup zwiększonego ryzyka.

Możecie być pewni, że postaram się w pełni wykorzystać dobrodziejstwa takich badań, kiedy tylko będę posiadał kompletną sekwencję mojego osobistego genomu. Czy dysponuję właściwymi genami, aby dociągnąć do wieku abrahamowego, czy też raczej będę musiał zacząć uprawiać ćwiczenia i zracjonalizować dietę, aby uchronić się od przedwczesnego zejścia ze sceny teatru życia? Cóż, czas pokaże...

Genetic Future, 6.9.2008

W oparciu o artykuł:  
**B. J. Willcox, T. A. Donlon, Q. He, R. Chen, J. S. Grove, K. Yano, K. H. Masaki, D. C. Willcox, B. Rodriguez, J. D. Curb (2008). FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity *Proceedings of the National Academy of Sciences, advance online publication* DOI: [10.1073/pnas.0801030105](https://doi.org/10.1073/pnas.0801030105)**

Tekst przetłumaczony za zgodą autora. Oryginał dostępny na blogu [Genetic Future](http://geneticfuture.com).

#### **Daniel MacArthur**

Australijski badacz zainteresowany genetycznymi podstawami normalnej zmienności i powszechnymi chorobami u ludzi. Píše o genomice ludzkiej oraz przemyśle testowania genetycznego na swojej stronie [Genetic Future](http://geneticfuture.com).

[Pokaż inne teksty autora](#)

(Publikacja: 20-10-2008)

[Oryginał.](http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,6148) (<http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,6148>)

Contents Copyright © 2000-2008 Mariusz Agnosiewicz

Programming Copyright © 2001-2008 Michał Przech

Autorem tej witryny jest Michał Przech, zwany niżej Autorem.

Właścicielem witryny są Mariusz Agnosiewicz oraz Autor.

Żadna część niniejszych opracowań nie może być wykorzystywana w celach komercyjnych, bez uprzedniej pisemnej zgody Właściciela, który zastrzega sobie niniejszym wszelkie prawa, przewidziane w przepisach szczególnych, oraz zgodnie z prawem cywilnym i handlowym, w szczególności z tytułu praw autorskich, wynalazczych, znaków towarowych do tej witryny i jakiegokolwiek ich części.

Wszystkie strony tego serwisu, wliczając w to strukturę katalogów, skrypty oraz inne programy komputerowe, zostały wytworzone i są administrowane przez Autora.

Stanowią one wyłączną własność Właściciela. Właściciel zastrzega sobie prawo do okresowych modyfikacji zawartości tej witryny oraz opisu niniejszych Praw Autorskich bez uprzedniego powiadomienia. Jeżeli nie akceptujesz tej polityki możesz nie odwiedzać tej witryny i nie korzystać z jej zasobów.

Informacje zawarte na tej witrynie przeznaczone są do użytku prywatnego osób odwiedzających te strony. Można je pobierać, drukować i przeglądać jedynie w celach informacyjnych, bez czerpania z tego tytułu korzyści finansowych lub pobierania wynagrodzenia w dowolnej formie. Modyfikacja zawartości stron oraz skryptów jest zabroniona. Niniejszym udziela się zgody na swobodne kopiowanie dokumentów serwisu Racjonalista.pl tak w formie elektronicznej, jak i drukowanej, w celach innych niż handlowe, z zachowaniem tej informacji.

Plik PDF, który czytasz, może być rozpowszechniany jedynie w formie oryginalnej,

w jakiej występuje na witrynie. **Plik ten nie może być traktowany jako oficjalna lub oryginalna wersja tekstu, jaki zawiera.**

Treść tego zapisu stosuje się do wersji zarówno polsko jak i angielskojęzycznych serwisu pod domenami Racjonalista.pl, TheRationalist.eu.org oraz Neutrum.eu.org.

Wszelkie pytania prosimy kierować do [redakcja@racjonalista.pl](mailto:redakcja@racjonalista.pl)