

Długowieczność człowieka – aktualny stan badań przeciw procesom starzenia

Human longevity – the current state of research against the aging process

Zbigniew Dobrzański^{1,3}, Wojciech Witkiewicz², Alicja Kowalczyk¹,
Katarzyna Rogowska-Sobota³

¹Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

²Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

³Otwarty Uniwersytet Trzeciego Wieku, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Streszczenie

Prezentowane definicje podstawowych terminów gerontologicznych jak: długowieczność i starzenie się, podano aktualne dane statystyczne dot. oczekiwanej długości życia w różnych krajach oraz liczebność stulatków i superstulatków w świecie. Omówiono następnie wybrane teorie starzenia się (genowa, telomerowa, przyspieszone starzenie) oraz najnowsze wyniki badań medycznych nad możliwością prognozowania długowieczności, wykorzystując niektóre biomarkery krwi. Zwrócono uwagę na możliwość spowolnienia procesów starzenia poprzez terapie senolityczne, m.in. CAR-T, ale brakuje jeszcze wyników badań klinicznych. Także odkrycie roli białka mitochondrialnego Bcl-xL w ludzkim genomie poprawiłoby stan zdrowia wielu starszych osób, gdyby łatwa była jego aktywacja. W końcowej części przedstawiono fenomen „niebieskich stref” długowieczności na przykładzie Sardynii i Okinawy. (*Gerontol Pol* 2024; 32; 183-190) doi: 10.53139/GP.20243222

Słowa kluczowe: długowieczność, teorie starzenia, biomarkery krwi, senolityki

Abstract

Definitions of basic gerontological terms, such as longevity and aging, are presented, current statistical data on life expectancy in various countries and the number of centenarians and supercentenarians in the world are given. Then, selected theories of aging (gene, telomere, accelerated aging) and the latest results of medical research on the possibility of predicting longevity using some blood biomarkers are discussed. Attention is paid to the possibility of slowing down the aging process through senolytic therapies, i.a. CAR-T, but clinical trials are still missing. Also, the discovery of the role of the Bcl-xL protein in the human genome would improve the health of many older people if it were easy to activate. In the final part, the phenomenon of “blue zones of longevity” is presented on the example of Sardinia and Okinawa. (*Gerontol Pol* 2024; 32; 183-190) doi: 10.53139/GP.20243222

Keywords: longevity, theories of aging, blood biomarkers, senolytics

Wprowadzenie

Długowieczność człowieka to temat, który fascynuje naukowców i zwykłych ludzi. Jest to inaczej długość życia wyższa od oczekiwanej, a wpływ na nią mają różne czynniki, głównie są to uwarunkowania genetyczne, które odpowiadają za 20-30% długowieczności, ale także przebyte choroby, styl życia, dieta oraz klimat da-

tego kraju [1]. Długowieczność człowieka jest efektem biologicznych procesów starzenia się organizmu. Stopniowe obniżanie się aktywności biologicznej organizmu rozpoczyna się już ok. 30. roku życia; za początek starości przyjmuje się umownie 60.–65. rok życia, kiedy to proces ten jest wyraźnie nasilony; przyczyny starzenia się nie są w pełni poznane, chociaż istnieje wiele teorii i hipotez [2].

Aktywność biologiczna człowieka jest związana z wiekiem. Wiek chronologiczny (metrykalny) jest określany przez czas, który upłynął od urodzenia, podczas gdy wiek biologiczny to pojęcie określające stopień “zużycia” naszego organizmu, jako efekt biologicznego starzenia się komórek, tkanek i narządów danej osoby. Zrozumienie i zmierzenie różnicy między wiekiem chronologicznym a biologicznym umożliwia epigenetyka. Jest to nauka zajmująca się badaniem modyfikacji ekspresji genów, które nie powodują zmian sekwencji nukleotydów w DNA. Mechanizmy epigenetyczne obejmują oddziaływanie wielu czynników środowiskowych, do których zalicza się dietę, aktywność fizyczną, silny stres, promieniowanie jonizujące itd. [3].

Długość życia na świecie

Organizacja Narodów Zjednoczonych (ONZ) publikuje corocznie statystyczne dane z prawie wszystkich krajów świata, dotyczące średniej oczekiwanej długości życia. Przedstawione są w tabeli I i dotyczą roku 2023. Wynika z nich, że najdłużej żyją mieszkańcy Hongkongu – 85,83 i Japonii 84,95 lat. W krajach europejskich prym wiedzie Szwajcaria (84,38) oraz Włochy (84,27) i Hiszpania (84,05 lat). W Polsce wskaźnik ten wynosi

78,6 lat (54 miejsce w świecie) i nieznacznie jest niższy w porównaniu z Turcją, USA czy Chinami. W afrykańskich krajach średnia długość życia w ostatnich latach wzrosła, ale często nie przekracza 55 lat. Średnia długość życia ludzi w świecie wyniosła 73,4 lat, ale dla kobiet 76,0 a mężczyzn 70,8 lat [4].

We wszystkich krajach kobiety żyją znacznie dłużej niż mężczyźni. Największa różnica (prawie 10 lat) dotyczy mieszkańców Rosji. Generalnie długość życia kobiet jest wyższa niż mężczyzn, głównie ze względu na różnice genetyczne i fizjologiczne. Np. stwierdzono, że mutacje w mitochondrialnym DNA (m-DNA) zwiększają tempo starzenia się mężczyzn, obniżając w ten sposób ich oczekiwaną długość życia. Jednak te same mutacje u kobiet nie wpływają na starzenie. A co ciekawe, m-DNA u kobiet nie jest przekazywane synom, a tylko córkom. Innym czynnikiem jest produkcja hormonów płciowych. Żeński hormon płciowy – estrogen obniża poziom LDL i podnosi poziom cholesterolu, tj. lipoprotein o dużej gęstości (HDL), zmniejszając w ten sposób ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Z kolei męski hormon steroidowy, testosteron, podnosi poziom lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), co sprzyja tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach, zwiększając ryzyko chorób serca i udaru mózgu. Stąd większa zapadalność na te choroby i śmiertelność męż-

Tabela. I. Kraje świata (wybrane) uszeregowane według średniej długości życia*

Table. I. Countries (selected) ranked by mean life expectancy*

Nr	Kraj	Średnia (obie płcie)	Kobiety	Mężczyźni
1	Hongkong	85,83	88,66	83,00
3	Japonia	84,95	87,97	81,91
4	Szwajcaria	84,38	86,05	82,63
6	Włochy	84,27	86,13	82,15
8	Hiszpania	84,05	86,68	81,35
16	Francja	83,35	86,08	80,50
12	Szwecja	83,65	85,22	82,08
24	Niderlandy	82,58	84,02	81,10
30	Wielka Brytania	82,31	83,97	80,61
31	Niemcy	82,16	82,18	79,90
41	ZEA	80,46	82,57	79,03
46	Rep. Czeska	79,82	82,58	77,02
47	USA	79,74	82,23	77,27
52	Chiny	78,79	81,52	76,18
53	Turcja	78,68	81,67	75,62
54	Polska	78,60	82,26	74,89
70	Węgry	77,09	80,27	73,76
100	Rosja	74,57	79,29	69,52
197	Płd. Sudan	56,51	57,07	53,38
200	Nigeria	53,87	54,24	53,51
201	Czad	53,68	55,41	52,01

*Pełna lista (201 krajów świata) dostępna na stronie internetowej: [https://Oczekiwana_dlugosc_zycia_wedlug_krajow_i_swiatek\(2024\)-Worldometer\(worldometers.info\)](https://Oczekiwana_dlugosc_zycia_wedlug_krajow_i_swiatek(2024)-Worldometer(worldometers.info))

czyn. Kobiety dysponują sprawniejszym systemem odpornościowym. Np. wraz ze starzeniem się mężczyzn tempo spadku liczby określonych limfocytów (limfocytów B, limfocytów T i komórek NK) jest szybsze niż u kobiet. Zwiększenie tempa spadku liczby czerwonych krwinek jest również widoczne u starszych mężczyzn, ale nie u kobiet. To tylko kilka ważnych różnic biologicznych, istnieje też wiele innych przyczyn dłuższego życia kobiet, w porównaniu z mężczyznami, ale wymagało by to osobnego omówienia [5,6].

Miarą długowieczności jest liczba stulatków. Stany Zjednoczone mają najwyższą bezwzględną liczbę stulatków na świecie – 97 tys. mieszka w tym kraju. Japonia jest na drugim miejscu z 79 tys. Japończyków, którzy mają 100 lat lub więcej. Japonia jest krajem o najwyższym wskaźniku stulatków, wynoszącym 6 na każde 10 000 osób, czyli ok. 0,06%. Przypadkami skrajnej długowieczności są tzw. superstulatkowie, czyli osoby, które przekroczyły 110 lat. Wiek ten osiąga ok. jeden na tysiąc stulatków, a na całym świecie żyje ich ok. 300–450, ok. 70 jest zweryfikowanych przez GRG (*Gerontology Research Group*) w oparciu o dane z książki rekordów Guinnessa. Najwięcej ich żyje w USA, a następnie także w Japonii [7]. Warto wspomnieć, iż organizacja ta (GRG) publikuje corocznie od 1978 r. listy superstulatków z całego świata, także daty ich zgonów [8]. Jak długo może żyć człowiek? Obecnie ocenia się, że najdłuższy możliwy czas trwania życia, czyli MLS (*Maximum Life Span*) dla człowieka wynosi 122 lata [9].

Teorie starzenia się

Teorii (i hipotez) starzenia jest wiele, według niektórych źródeł – nawet trzysta. Warto jednak przypomnieć kilka podstawowych: teorię genową, telomerową i starzenia przyspieszonego.

Teoria genowa

Czynniki genetyczne przyczyniają się do starzenia się i długowieczności człowieka poprzez modulację szlaków biologicznych, ale do tej pory udało się udowodnić niewiele powiązań między długowiecznością a genami. Długość życia człowieka ma bowiem niską odziedziczalność (h^2). W badaniach holenderskich [10] wartość h^2 oszacowano w granicach 12–25%. Inni genetycy [11] twierdzą, że ok. 40% oczekiwanej długości życia człowieka jest dziedziczone z pokolenia na pokolenie, a w ciągu ostatnich dziesięcioleci zidentyfikowano wiele genów, mechanizmów genetycznych i ścieżek metabolicznych związanych z długością życia. Wymienieni badacze opracowali tabelę z wykazem 51 takich genów,

a kilka z nich (APOE, Sirt 1, p53) zostało omówionych pod kątem ich wpływu na regulację procesu starzenia się i długości życia. Niektórzy badacze twierdzą, że kluczową rolę w procesach starzenia organizmu odgrywają uszkodzenia DNA, wywołane głównie procesami metylacji, gdyż prowadzą one do mutacji genów [12]. Wiele uwagi, i to już od 30 lat, poświęcają genetycy molekularni strukturalni mitochondriów (organelle komórkowe, posiadające swoje DNA i produkujące energię w postaci ATP), głównie u stulatków, gdyż jak twierdzą, w nich leży tajemnica długowieczności. Zidentyfikowali bowiem mitochondrialne białko antyapoptotyczne (Bcl-xL), które odgrywa istotną rolę w regulacji genów i ochronie mtDNA przed uszkodzeniami, związanymi z wiekiem [13].

Mimo ogromnych postępów w badaniach antropogenetycznych pozostaje mało prawdopodobne, aby pojedynczy gen (lub nawet rodzina genów) były uniwersalnym biomarkerem długowieczności. Uważamy, że długowieczność jest kwestią wieloczynnikową, a procesy starzenia niezwykle skomplikowane. Natomiast wiele genów może przyczyniać się do pomyślnego starzenia się i długowieczności (superstulatkowie), ale ich identyfikacja i aktywacja, stanowi nie lada wyzwanie dla następnych pokoleń biologów, bioinformatyków, lekarzy-geriatrów, etc.

Teoria telomerowa

Została sformułowana w 1973 r. i była próbą wyjaśnienia mechanizmów starzenia się. Telomer – to fragment chromosomu, zlokalizowany na jego końcu, który zabezpiecza go przed uszkodzeniem podczas kopiowania. Telomer skraca się podczas każdego podziału komórki. Proces ten, będący „licznikiem podziałów”, równocześnie z każdym skróceniem zwiększa ryzyko nowotworzenia oraz przekłada się na proces starzenia [14]. Skracanie się długości telomerów jest szybsze u mężczyzn w porównaniu z kobietami, co prowadzi do wyższej długowieczności u kobiet, chociaż zależność tę niektórzy genetycy kwestionują. Długość telomerów zależy od aktywności enzymu – telomerazy. Niestety, jej aktywność zmniejsza się z wiekiem, co łączy się ze starzeniem komórek. W komórkach nowotworowych aktywność telomerazy zwykle (poza niektórymi nowotworami w późnych stadiach) jest podwyższona. Znaczne ilości telomerazy występują w limfocytach i makrofagach [15].

Badania naukowe sugerują, że pewne substancje mogą wpływać na długość telomerów i aktywność telomerazy. Należą do nich kurkuma (i kurkuminy), znane z właściwości przeciwzapalnych i przeciwutleniających,

które mogą pośrednio wpływać na zdrowie komórek. Badania nad wpływem kurkumy na telomery są nadal w toku i nie ma jednoznacznych dowodów, że może ona bezpośrednio wpływać na długość życia [16,17]. Badania przeprowadzone na grupie 2000 kobiet wykazały, że u tych które miały wyższy poziom witaminy D występowało mniej zmian w DNA związanych z procesami starzenia. Osoby z wyższym poziomem witaminy D mają dłuższe telomery i starzeją się wolniej. Podobnie działają kwasy omega-3 oraz kwas foliowy [18].

Teoria przyspieszonego starzenia

Istnieją choroby uwarunkowane genetycznie (powodowane mutacją danego genu), które przyspieszają procesy starzenia się organizmu. Wymienić należy choćby progerię (zespół Hutchinsona-Gilforda), w której przyspieszonego procesu starzenia nie możemy powstrzymać, a objawy pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Innym przykładem jest zespół Wernera, który jest skutkiem mutacji w genie kodującym białko WRN (w chromosomie 8). Białko to jest helikazą DNA, czyli enzymem rozkręcającym podwójną nić DNA. W związku z tym DNA osób chorych zawiera znacznie więcej uszkodzonych miejsc, co przyczynia się do objawów przedwczesnego starzenia. Większość osób cierpiących na zespół Wernera umiera między 40. a 60. rokiem życia. Do grupy tych chorób też zalicza się: zespół de Barys'ego zespół Blooma, zespół Cockayne'a, zespół Downa, zespół Wiedemanna-Rautenstraucha, zespół Willimasa-Beurena i in. Więcej informacji o tych rzadkich chorobach uwarunkowanych genetycznie, dostępnych jest na stronie internetowej Online Mendelian Inheritance in Man [19].

Dieta a długowieczność

Żywność i odżywianie mają istotny wpływ na ogólną śmiertelność i zachorowalność; a ich rola w wydłużaniu średniej długości życia była (i jest) przedmiotem szeroko zakrojonych badań naukowych. Wciąż poszukuje się cudownej diety czy eliksirów młodości, tj. substancji lub produktów żywnościowych, zapobiegających chorobom i przedłużającym życie [20,21]. Badania chińskie z 2023 r. wykazały, że dieta bogata w owoce, orzechy i rośliny strączkowe, warzywa i produkty pełnoziarniste wiąże się z niższym ryzykiem przedwczesnej śmierci. Naukowcy obserwowali wzorce żywieniowe ponad 120 000 osób przez ponad 30 lat. I odkryli, że ci, którzy jedli więcej tych pokarmów (roślinnego pochodzenia), byli mniej narażeni na śmierć z powodu raka lub chorób serca, chorób neurodegeneracyjnych i układu oddechowego [22].

Opierając się na metaanalizach wyników wielu prac naukowych i danych z badań GBD (*Global Burden of Disease*) [23], badacze norwescy [24] zastosowali metodologię tablic trwania życia, aby oszacować, jak długość życia zmienia się wraz z utrzymującymi się zmianami w spożyciu owoców, warzyw, produktów pełnoziarnistych, rafinowanych ziaren, orzechów, roślin strączkowych, ryb, jaj, mleka/nabiału, czerwonego mięsa, przetworzonego mięsa i napojów słodzonych cukrem u obywateli USA. Przejście z typowej diety zachodniej na dietę zoptymalizowaną (wyższe spożycie produktów pełnoziarnistych, roślin strączkowych, ryb, owoców, warzyw, orzechów, przy ograniczeniu czerwonego i przetworzonego mięsa, napojów słodzonych cukrem i rafinowanego ziarna) w grupie 60-latków zwiększyło długość życia średnio o 8,0 lat dla kobiet i 8,8 lat dla mężczyzn, a 80-latkowie zyskaliby 3,4 roku (kobiety) i 3,8 lat (mężczyźni).

O roli diety w zachowaniu długiego i zdrowego życia piszemy też w przedostatnim podrozdziale („niebieskie strefy”).

Biomarkery krwi a długowieczność

W 2023 r. opublikowano wyniki badań szwedzkiego zespołu [25], porównującego biomarkery krwi osób w podobnym wieku (64-99 lat), które dożyły stu lat oraz krócej żyjących rówieśników. Udało się zbadać związek między wskaźnikami krwi a szansą na dożycie stu lat. Badanie objęło 44 tys. Szwedów, których parametry zdrowia były oceniane w ciągu 35 lat. Spośród wszystkich obserwowanych 1224 osoby (2,7 proc.) dożyło stu lat, 85 proc. z nich stanowiły kobiety.

W badaniu uwzględniono 12 biomarkerów krwi związanych ze stanem zapalnym, metabolizmem, funkcjonowaniem wątroby i nerek, potencjalnym niedożywieniem oraz anemią. Biomarkerem związanym ze stanem zapalnym był kwas moczowy, ponadto przyjrzeni się również funkcjom metabolicznym organizmu, w tym poziomowi cholesterolu całkowitego oraz glukozy, a także markerom wątroby (ALT, AST, GGT, ALP i LGH). Zbadano również całkowitą zdolność wiązania żelaza (TIBC), poziom kreatyniny, żelaza oraz albumin w surowicy krwi.

Osoby, które dożyły setnych urodzin, po ukończeniu 60 lat miały niższy poziom glukozy, kreatyniny oraz kwasu moczowego. Natomiast osoby z najniższym poziomem cholesterolu całkowitego oraz żelaza miały najmniejsze szanse na dożycie stu lat, tak samo, jak pacjenci z wysokimi wartościami glukozy, kreatyniny, kwasu moczowego i markerów wątroby. Autorzy doszli do ważnego wniosku, tj. wyższy poziom cholesterolu całkowitego i żelaza oraz niższy poziom glukozy, kreatyniny, kwasu

moczowego, AST, GGT, ALP, TIBC i LDH wiązały się z większym prawdopodobieństwem zostania stulatkim.

Co ciekawe, okazało się, że profile metaboliczne stulatków zostały ustalone wiele lat wcześniej – w wieku 65 lat, czyli na 35 lat przed osiągnięciem setki. Wyniki tych badań wywołały w świecie medycznym wiele różnych komentarzy, jednak ogromny materiał, długi okres badań, zaawansowane obliczenia statystyczne, logiczne wnioskowanie nie dają podstaw do kwestionowania tych wyników [25].

Podobnych, kohortowych badań populacyjnych jest więcej. Autorzy amerykańscy w 2024 r. opublikowali wyniki badań, których celem było ustalenie bezpośrednich przyczyn długowieczności na podstawie danych dostępnych z medycznego punktu widzenia. Autorzy zbadali 186 zmiennych czynników i ich związki z przeżyciem przez 27 lat 1507 uczestników w wieku ≥ 71 lat. W sumie okazało się, że wystarczy analiza 17 czynników, które są związane z przeżyciem 2, 5 lub 10 lat. Okazało się, że wyższa zawartość lipoprotein o dużej gęstości (HDL, tzw. „dobry” cholesterol), młodszy wiek i mniejsza liczba wypalanych papierosów były najsilniejszymi determinantami długowieczności z przeżyciem dodatkowym 2, 5 i 10 lat. Sprawność fizyczna była ważnym predykatorem długowieczności we wszystkich horyzontach czasowych [26].

Terapie senolityczne

Terapie senolityczne to najnowsze trendy w geriatrici i biologii molekularnej. To ukierunkowana, selektywna eliminacja komórek starczych w celu opóźnienia starzenia się i chorób związanych z wiekiem. Dotychczasowe badania nad senolitykami sugerują, że zmniejszają one istotnie liczbę komórek starczych i likwidują częściowo stany zapalne. Obecnie trwają badania kliniczne u osób z objawami cukrzycy, idiopatycznego zwłóknienia płuc, choroby Alzheimera, COVID-19, choroby zwyrodnieniowej stawów, osteoporozy, chorób oczu i po zabiegach przeszczepu szpiku kostnego z wykorzystaniem senolityków. Należą do nich leki senolityczne: dazatynib i nawitoklask (chemioterapeutyki) oraz kwercetyna i fisetyna (antyutleniacze), a także terapie immunologiczne z zastosowaniem szczepionek senolitycznych, tzw. preparatów sprzężonych (przeciwciało-lek) oraz komórek CAR-T [27-29]. Szczególnie ta ostatnia technologia medyczna budzi duże zainteresowania. Amerykańscy uczeni w Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL, NY, USA) opracowali zmodyfikowane genetycznie limfocyty T do leczenia chorób z obszaru immuno-onkologii (w tym nowotworów krwi). Nazwali ją terapią CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor*). Z najnowszych doniesień

naukowych z CSHL wynika, że limfocyty T tak można przeprogramować, aby przeciwdziałały one procesom starzenia, poprzez atakowanie i niszczenie komórek starzejących się, które jak wiadomo, odpowiedzialne są za wiele chorób w późniejszym życiu i śmierć. Badania przeprowadzono na zwierzętach doświadczalnych (myszy), ale mechanizmy działania tych limfocytów (senolitycznych) są już poznane. U młodych myszy zahamowano procesy starzenia, a u starszych wystąpiły procesy „odmładniania” [30]. Wyniki tych badań wywołały one duży odzew w świecie nauki, medycyny i mediów.

Metoda CAR-T jest jedną z najbardziej obiecujących terapii w badaniach nad rakiem (leczenie nowotworów hematologicznych), a możliwość rozszerzenia jej na obszar starzenia się i innych chorób związanych z wiekiem staje się dużym wyzwaniem nie tylko dla medycyny [31,32].

Warto dodać, że terapia komórkowa i genowa CAR-T, chociaż należy do jednych z najdroższych procedur medycznych na świecie, jest już stosowana i refundowana w Polsce.

Fenomen „niebieskich stref”

W świecie jest 5 oaz długowieczności (tzw. „niebieskich” stref), w których wielu mieszkańców dożywa 100 lat, rzadko chorując. Są to: wyspa Okinawa (Japonia), wyspa Sardynia (Włochy), wyspa Ikaria (Grecja), miasto Loma Linda (Kalifornia, USA) oraz region Nocoya (Kostaryka). Mieszkańcy tych stref są obiektem badań socjologicznych i medycznych, ale nie znaleziono, jak dotychczas, biomarkerów czy innych czynników fizjologicznych wpływających na ich długowieczność [33].

Sardynia. Na Morzu Śródziemnym znajduje się ta „rajska” wyspa, o której mówi się, że ma inny rodzaj „powietrza”, zapewniając długowieczność żyjącym tam ludziom. Od wielu lat naukowcy próbują odkryć tajemnice, dlaczego tam mężczyźni i kobiety żyją tak długo. Co najmniej 371 osób z obecnej populacji Sardynii osiągnęło granicę 100 lat – analogiczny stosunek jest zdumiewająco 20 razy większy niż w USA. Sekret długiego życia Sardyńczyków jest przedmiotem badań w ramach projektu o nazwie AKeA – akronim od „A kent annos”, tradycyjnego toastu w kulturze sardyńskiej, który oznacza „Obyś żył 100 lat”. Czołowy badacz, prof. Luca Deiana z Uniwersytetu Sassari (Sardynia), odkrył, że genetyka odgrywa kluczową rolę. Surowość geograficzna tej wyspy odpychała najeźdźców przez wieki i od tego czasu niewiele było małżeństw mieszanych z obcymi, zachowując w ten sposób niektóre korzystne cechy genetyczne. Prof. L. Deiana ze swoim zespołem 25 włoskich lekarzy i biologów zidentyfikowali gen w chromosomie

Y, który może wpływać na zmniejszenie liczby zawałów serca i udarów mózgu u mężczyzn. Gen ten, przekazywany z ojca na syna, może wyjaśnić stosunek stulatków płci męskiej do żeńskiej w regionie, który wynosi ok.1:1, podczas gdy stosunek ten wynosi ogólnie 1:4 na całym świecie.

Dieta Sardyńczyków jest również uważana za kluczową, jest bogata w zdrowe składniki odżywcze ze świeżych, lokalnie uprawianych warzyw, przygotowanych z oliwą z oliwek, cytryną, czosnkiem i innymi przyprawami. Dieta ta jest szczególnie bogata w białka pochodzące z mleka i sera, a jednocześnie uboga w słodkie potrawy i mięso. Wielu z nich je mięso tylko raz lub dwa razy w tygodniu. Dania to zazwyczaj mały kawałek jagnięciny, chuda wieprzowina, tłusta ryba lub skorupiakki dużą ilością warzyw. Kieliszek wina jest uważany za niezbędny element diety w kulturze sardyńskiej, wraz z kawałkiem owczego sera lub koziej ricotty. Wreszcie, poza genetyką, jedzeniem, pogodą i stylem życia, prof. L. Deiana wierzy również, że kultura Sardynii jest również czynnikiem długowieczności ludzi [34,35].

Okinawa. Badania na japońskiej wyspie trwały ponad 25 lat. Prowadziło je kilku uczonych z Międzynarodowego Uniwersytetu na Okinawie, a także z badacze Australii i USA. Analizowali oni zarówno geny najstarszych mieszkańców, jak i styl ich życia oraz codzienną dietę. Żadnego nietypowego genu u stulatków z Okinawy nie znaleźli. Nie stwierdzili również istnienia jakiegokolwiek niezwykłego składnika mikroklimatu tej wyspy. Eliksiirem młodości okazała się jedynie dieta, której podstawę stanowią: soja, ryż pełnoziarnisty, słodkie ziemniaki, warzywa i owoce. Nie ma w niej mleka ani serów, ale mieszkańcom Okinawy nie brakuje wapnia. Znajdują go bowiem w soi, algach, rybach i niektórych warzywach. Na Okinawie często pije się herbatę sanpin, czyli mieszankę herbaty zielonej z kwiatami jaśminu. Badacze twierdzą, że długowieczność na Okinawie jest związana ze zdrowym stylem życia, w szczególności z tradycyjną dietą, która jest niskokaloryczna, ale bogata w składniki odżywcze, zwłaszcza w odniesieniu do fitoskładników w postaci przeciwutleniaczy i flawonoidów [36,37].

Warto odnotować, że diety mieszkańców Sardynii jak i Okinawy należą do niskoenergetycznych (podobnie jak i w pozostałych trzech „niebieskich oazach”), co ma istotne znaczenie fizjologiczne. Potwierdzają to m.in. wieloletnie badania kohortowe mieszkańców Japonii, prowadzone w latach 1980-2009 z udziałem 7704 Japończyków w wieku od 30 do 69 lat (projekt NIPPON DATA80). Przez cały okres (29 lat) analizowano ich diety pod kątem kaloryczności. Zaobserwowano istotne powiązania wysokiego spożycia energii ze śmiertelno-

ścią z jakiegokolwiek przyczyny i śmiertelnością z powodu raka wśród mężczyzn oraz ze śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca wśród mężczyzn i kobiet. Autorzy twierdzą, że potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić korzyści płynące z ograniczenia kalorii w codziennej diecie [38].

Medycyna mitochondrialna

Mija 30 lat, jak w 1994 r. szwedzki endokrynolog prof. Rolf Luft (Karolinska Instytut) opisał związek między samopoczuciem, chorobami a stanem organelli komórkowych, tj. mitochondriów. Dlaczego to jest ważne. Ponieważ DNA mitochondriów (mtDNA) nie jest zabezpieczone żadną błoną ochronną (biologiczną), przez co może zostać łatwo uszkodzone przez stres, leki, złe nawyki żywieniowe, promieniowanie, metale toksyczne, pestycydy, a przede wszystkim przez wolne rodniki. Co ważne, w ich przypadku do uszkodzeń może dojść o wiele szybciej niż w przypadku DNA komórek, a co więcej, takie uszkodzenia mtDNA są nieodwracalne. Pojawia się wówczas ujemny bilans energetyczny, a organizm zaczyna chorować, szybciej się starzeć. Prof. R. Luft jest twórcą medycyny mitochondrialnej [39]. Jej podstawą jest profilaktyka, m.in. przy użyciu mitocytów, do których należą m.in.: koenzym Q10, L-karnityna, kwas alfa-liponowy, kwasy omega-3, pięć witamin (B₂, B₃, B₁₂, D₃ i C) i sole mineralne (Cr, Mg, Mn, Se, Zn). Co ciekawe, substancje mitochondrialne (mitotropowe) powstały w oparciu o wiedzę i doświadczenie dr. Franza Enzmann – światowej sławy niemieckiego naukowca specjalizującego się w medycynie mitochondrialnej, który dziś jest prawdziwym autorytetem właśnie w tej dziedzinie. Szkoda jedynie, że nie ma badań naukowych nad skutecznością mitodiety u osób w podeszłym wieku.

Według tych osób (R. Luft i F. Enzmann) nieodłącznym elementem tej terapii mają być: odpowiedni sposób odżywiania, monitoring niedoborów i uzupełnianie substancji „mitochondrialnych”, odpowiednia aktywność ruchowa oraz dobrej jakości sen. Tylko wtedy będziemy leczyć przyczyny, a nie tylko objawy chorób zapalnych czy przewlekłych, szybszego starzenia się, będących w istocie efektem deficytu energetycznego [40].

Podsumowanie

Długowieczność jest wynikiem złożonej interakcji genetyki, stylu życia, środowiska i opieki medycznej. Badania nad długowiecznością mają na celu zrozumienie tych interakcji i znalezienie sposobów na przedłużenie

zdrowego życia ludzkiego. Geny odgrywają znaczącą rolę w długowieczności, wpływając na predyspozycje do długiego życia i odporność na choroby. Dieta, aktywność fizyczna, unikanie używek (takich jak palenie tytoniu i nadmierne spożycie alkoholu), zarządzanie stresem i utrzymywanie zdrowych relacji społecznych również mają duży wpływ na długowieczność. Warunki życia, dostęp do opieki zdrowotnej, jakość powietrza i wody, a także bezpieczeństwo socjoekonomiczne przyczyniają się do dłuższego życia, a utrzymanie zdrowia psychicznego, w tym pozytywne nastawienie, unikanie depresji i utrzymywanie aktywności umysłowej, podobnie jak wspomniane wyżej czynniki pozytywnie korelują z długowiecznością. Pewne nadzieje na spowol-

nienie procesów starzenia dałaby terapie senolityczne, chociaż trwają jeszcze badania kliniczne. Także odkrycie roli białka mitochondrialnego Bcl-xL poprawiłoby stan zdrowia, wielu starszych osób, gdyby łatwa była jego aktywacja. Społeczeństwa na całym świecie coraz bardziej starzeją się. Zrozumienie mechanizmów długowieczności i promowanie zdrowego starzenia się jest kluczowe dla przygotowania się na rosnącą liczbę osób starszych i może pomóc w planowaniu polityki społecznej, ekonomicznej oraz zdrowotnej.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo/Reference

1. vB Hjelmborg J, Iachine I, Skytthe A, Vaupel JW, Mc Gue M, Koskenvuo M, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Gen.* 2006;119(3):312-21.
2. Derejczyk J, Bień B, Kokoszka-Paszkot J, Szczygieł J. Gerontologia i geriatrics w Polsce na tle Europy — czy należy inwestować w ich rozwój w naszym kraju? *Gerontol. Pol.* 2008;16(3):149-145.
3. Deans C, Maggert KA. What do you mean, „epigenetic”? *Genetics* 2015;199(4):887–896.
4. Life Expectancy of the World Population, Worldometer, United Nations, Population Division, New York USA 2024. Dostępny w: [https://oczekiwana_dlugosc_zycia_wedlug_krajow_i_swiatek\(2024\)–worldometer\(worldometers.info\)](https://oczekiwana_dlugosc_zycia_wedlug_krajow_i_swiatek(2024)–worldometer(worldometers.info)) [data dostępu 31.07.2024].
5. Harris E. Life Expectancy Gap Grows Between Men and Women in US. *JAMA* 2023;330(23), no art.:2241.
6. Yan BW, Arias E, Geller AC, Miller DR, Kochanek KD, Koh HK, et al. Widening Gender Gap in Life Expectancy in the US, 2010-2021. *JAMA Intern Med.* 2024;184(1):108-110.
7. Kondapaka, M, Kheirbek, RE, Supercentenarians. In: Kheirbek RE, Llorente MD (eds). *Current Perspectives on Centenarians. International Perspectives on Aging.* Cham Switzerland: Publ. Springer; 2023.
8. Gerontology Research Group. Los Angeles, Ca USA 2024. Dostępny w: https://list_of_supercentenarians_who_died_in_2024|gerontology_wiki|fandom [data dostępu 02.08.2024].
9. Blagosklonny MV. No limit to maximal lifespan in humans: how to beat a 122-year-old record. *Oncoscience.* 2021;1(8):110-119.
10. van den Berg N, Rodríguez-Girondo M, van Dijk IK, Miller DR, Kochanek KD, Koh HK, et al. Longevity defined as top 10% survivors and beyond is transmitted as a quantitative genetic trait. *Nat Commun.* 2019;10(1):35.
11. Bin-Jumah MN, Nadeem MS, Gilani SJ, Al-Abbasi FA, Ullah I, Alzarea SI, et al. Genes and Longevity of Lifespan. *Int Mol Sci.* 2022;23(3), no art.:1499.
12. Dugué PA, Bassett JK, Joo JE, Jung CH, Ming Wong E, Moreno-Betancur M, et al. DNA methylation-based biological aging and cancer risk and survival: Pooled analysis of seven prospective studies. *Int. J. Cancer.* 2017;142:1611–1619.
13. Borrás C, Mas-Bargues C, Román-Domínguez A, Sanz-Ros J, Gimeno-Mallench L, Inglés M, et al. Bcl-xL a Mitochondrial Protein Involved in Successful Aging: From *C. elegans* to Human Centenarians. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(2), no art.: 418.
14. Mengual Gómez DL, Armando RG, Farina HG, Gómez DE. Telomerase and telomere: their structure and dynamics in health and disease. *Medicina (B. Aires)* 2014;74(1):69-76.
15. Yıldız ME, Akpınaroglu C, Yılmaz B, Özilgen M. Why women may live longer than men do? A telomere-length regulated and diet-based entropic assessment. *Clin Nutr.* 2021;40:1186–1191.
16. Taka T, Changtam C, Thaichana P, Kaewtunjai N, Suksamrarn A, Lee TR, et al. Curcuminoid derivatives enhance telomerase activity in an in vitro TRAP assay. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014;24(22):5242-6.

17. Vishwakarma K, Dey R, Bhatt H. Telomerase: a prominent oncological target for development of chemotherapeutic agents. *Eur J Med Chem.* 2023;249, no art. 115121.
18. Greger M, Stone HG. *How Not To Die.* London: Publ. Pan Books; 2022.
19. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), JHU Baltimore USA. Dostępny w: <https://mendelian.inheritance.in.man> – wikipedia, wolna encyklopedia [data dostępu 31.07. 2024].
20. Kunugi H, Mohammed Ali A. Royal Jelly and Its Components Promote Healthy Aging and Longevity: From Animal Models to Humans. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19), no art.: 4662.
21. Rattan SIS, Kaur G. Nutrition, Food and Diet in Health and Longevity: We Eat What We Are. *Nutrients* 2022;14(24), no art.:5376.
22. Shan Z, Wang F, Li Y, Baden MY, Bhupathiraju SN, Wang DD, Sun Q, et al. Healthy eating patterns and risk of total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med.* 2023;183(2):142-153.
23. GBD. Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019;393(10184):1958-1972.
24. Fadnes LT, Røklund J-M, Haaland RÅ, Johansson KA. Estimating impact of food choices on life expectancy: A modeling study. *PLoS Med.* 2022;19(2), no art.: e1003889.
25. Murata S, Ebeling M, Meyer AC, Schmidt-Mende K, Hammar N, et al. Blood biomarker profiles and exceptional longevity: comparison of centenarians and non-centenarians in a 35-year follow-up of the Swedish AMORIS cohort. *GeroScience* 2024; 46:1693–1702.
26. Kraus VB, Ma S, Tourani R, Fillenbaum GG, Burchett BM, Parker DC. Causal analysis identifies small HDL particles and physical activity as key determinants of longevity of older adults. *eBioMedicine.* 2022; 85, no art.:104292.
27. Lelarge V, Capelle R, Oger F, Mathieu T, Le Calvé B, et al. Senolytics: from pharmacological inhibitors to immunotherapies, a promising future for patients' treatment. *npj Aging.* 2024, 10, no art.:12.
28. Kang C. Senolytics and Senostatics: A Two-Pronged Approach to Target Cellular Senescence for Delaying Aging and Age-Related Diseases. *Mol Cells* 2019;42(12):821-827.
29. Lagoumtzi SM, Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med.* 2021; 171:169-190.
30. Amor C, Fernández-Maestre I, Chowdhury S, Ho YJ, Nadella S, Graham C, et al. Prophylactic and long-lasting efficacy of senolytic CAR T cells against age-related metabolic dysfunction. *Nat Aging* 2024;(4):336–349.
31. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR-T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;(20):359–371.
32. Gajra A, Zalenski A, Sannareddy A, Jeune-Smith Y, Kapinos K, Kansagra A. Gajra, et al. Barriers to Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies in Clinical Practice. *Pharmaceut Med.* 2022; (36):163–171.
33. Buettner D, Skemp S. Blue zones: lessons from the world's longest lived. *Am J Lifestyle Med.* 2016;10(5):318-321.
34. Wang C, Murgia MA, Baptist J, Marcone M.F. Sardinian dietary analysis for longevity: a review of the literature. *J Ethn Food.* 2022; 9, nr art.:33.
35. Tsai V. Sardinia's Secret To Longevity: Genetics, Diet and Lifestyle. *Int. Busin. Times*, UK 08.23.2012. Dostępny w: [https://sardinia's secret to longevity: genetics, diet and lifestyle | ibtimes](https://sardinia's%20secret%20to%20longevity%3A%20genetics%2C%20diet%20and%20lifestyle%20|%20ibtimes) [dostęp 01.08.2024].
36. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Suzuki M. The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *J Am Coll Nutr.* 2009;28:500S-516S.
37. Le Couteur DG, Solon-Biet S, Wahl D, Cogger VC, Willcox BJ, Willcox DC, et al. New Horizons: Dietary protein, ageing and the Okinawan ratio. *Age Ageing.* 2016;45(4):443-7.
38. Nagai M, Ohkubo T, Miura K, NIPPON DATA80 Research Group. Association of Total Energy Intake with 29-Year Mortality in the Japanese: NIPPON DATA80. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(3):339-54.
39. Luft R. The development of mitochondrial medicine. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1271(1):1-6.
40. Kuklinski B. *Mitochondria. Diagnostyka uszkodzeń mitochondrialnych i skuteczne metody terapii.* Gorzów Wlkp.: Wydawnictwo Mito-Pharma; 2017.