

Yaşlanmanın Evrimsel Teorisi ve Uzun Ömür Genleri

Evolution Theory of Life and Longevity Genes

Dr. Ali SAZCI^a

^aTıbbi Biyoloji AD,
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
KOCAELİ

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ali SAZCI
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD,
Umuttepe, 41380, KOCAELİ
alisazci@gmail.com

Bu yazı daha önce Türkiye Klinikleri Kozmetik Dermatoloji-Özel Dergisi, "Antiaging" özel sayısında (Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2008;1(2):16-21) yayınlanmıştır.

ÖZET Bu derlemede insan yaşlanmasını ve bunda rol oynayan genetik faktörleri bu gün bilindiği kadarıyla ve ilerdeki çalışmalar açısından değerlendirmeye çalışacağım. Yaşamın klasik evrimsel teorisi ve yaşlanmayla doğal seleksiyonun etkinliğini yitirmesinden dolayı, yaşlanma yaşa bağlı yapılmış topluluklarda gerçekleşir. Uzun ömürlü insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla, bazı genotiplerin bu insanlarda yaygın olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Bu genotiplerin uzun ömürlülükle bağlantılı oldukları belirlenmiştir. Sonuç olarak insan ömrünü belirleyen genler var mıdır ve bu genler bunu nasıl etkilemektedir?

Anahtar Kelimeler: Uzun ömürlülük, genetik, insan

ABSTRACT In this review, I will try to determine the known genetic factors that play a role in the aging and to give a perspective on future studies. Evolution theory of life and loss of the effect of natural selection, aging takes place in a society based on taking care of old people. Studies on longevity in humans, have shown that some genotypes are more common among centenarians than younger ones. Thus there seem to be an association between longevity and certain genotypes of genes. Therefore the question is whether there are genes affecting lifespan in human and how they work?

Key Words: Longevity; genetics; humans

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S27-S34

YAŞAMIN EVRİMSEL TEORİSİ

Yaşlanmanın klasik evrimsel teorisi, yaşlanmayla doğal seleksiyonun etkinliğini yitirmesinden dolayı, yaşlanma yaşa bağlı yapılmış topluluklarda gerçekleşir.¹⁻³ Homo sapiens'in neden yaşlandığıyla ilgili evrim teorisi bize ayrıca nasıl yaşlandığımız konusunda ip uçları vermektedir.⁴⁻⁷ Bunda rol oynayan genlerin yaptıkları işler arasında: 1) "uzun ömürlülüğün garantisi", bununla ilgili genler organizmanın ömrü boyunca, organizmanın yapısal ve fonksiyonel özelliklerini güçlendirmektedir; 2) "antagonistik pleotropi", hayatın erken yıllarında gen alleleri üretme kapasitesini arttırmak için seçilirler, fakat, ne zaman bu etkiler doğal seleksiyonun gücünü geçtiğinde, yani ömrün son yıllarında negatif etkiler ortaya çıkmaya başlar, ve 3) "mutasyon birikimi" ömrün son yıllarında yapısal mutasyonlar fenotipik olarak ekspresyon düzeyine ulaşmayınca kadar devam eder, yine, doğal seleksiyonun gücünden uzaklaştıkları zaman, toplumdaki soyutlan-

mazlar. Yaşlanmanın evrimsel biyolojik teorisi, yaşlanmanın bir poligenik temelde kontrolünü gerekli kılmaktadır.

Eski Roma'da ömür uzunluğu ortalama 22 yıldır. Fakat 1800 yılların ortalarında Kuzey Amerika'da bu 40 yıldır. Bu günlerde ise gelişmiş ülkelerde insan ortalama 80 yıl yaşamaktadır. Kaydı olupta bu güne kadar en fazla yaşayan Fransız kadın Jean Calment 122.3 yıl yaşamıştır.

HAYATIN SON DÖNEMLERİNDE ROL OYNAYAN GENETİK HASTALIKLAR

Bu güne kadar yaşlılarda 87 hastalık belirlenmiştir⁷. Bunların çoğunu (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez.db=OMIM>) adresinde bulabilirsiniz. Bu hastalıklar patojenik mekanizmalarda rol oynayan genlerin bulunmasında önemlidirler. Bunları simptomatik özelliklerine göre iki kısma ayırmak mümkündür:^{5,8} birincisi birçok fenotipi içine alan segmental yaşlılık sendromu,⁹ ikincisi ise bir doku ve organ üzerinde etkili olan allelik varyantları içermektedir; bunlara unimodal yaşlılık sendromu (tek yönlü yaşlılık sendromu)¹⁰ adı verilmektedir. Werner sendromu (WS) WRN genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır ve Rec Q helikaz protein ailesini etkilemektedir. Bu sendromun tipik özellikleri; aterosklerotik, tip 2 diyabet, gonadal atrofi, deri atrofisi, saç dökülmesi, saç beyazlanması, subkütaneus dokunun bölgesel kaybı, osteoporez, oküler katarakt ve neoplazialardır. WS, Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu (HGPS) ve diğer yaşlılık sendromları yüksek miktarda somatik hücre kaybı, yaşlanan insanlarda görülen geniş atrofilere sahiptirler. Yaşlanmada mekanizmayı belirleyen en önemli olaylardan birisi HGPS'te oluşan splice variant mutasyonudur. Bu mutasyon dominant negatif mutasyon olarak davranmaktadır. Böylece lamin A'nin yapısını ve fonksiyonunu bozmaktadır.¹¹

Tek yönlü yaşlanma sendromlarına en iyi örnekler yakın zamanda çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu bağlamda komplement faktör H ve kromozom 10q da bulunan ve yaşa bağlı makuler dejenerasyon hassasiyet geninde LOC387715 bulunan iki adet polimorfik lokustur.¹²⁻¹⁴ Son yıllarda erken başlayan Alzheimer tip demansla ilgili bir çok çalışma yapılmaktadır. Bu hastalıkta rol oynayan her üç otozomal dominant genlerin ürünlerinin beta amiloid artışı neden olmaktadır.¹⁵ Bu çalışmalar geç başlayan Alzheimer tip demansta beta amiloid yapıların önemini ve bunlarda APOE 4/4 formunun rolünü ortaya çıkarmıştır.¹⁶

BAĞLANTI ÇALIŞMALARI

Homo sapiens, en yakın akrabamız olan şempanzeden çok daha fazla yaşamaktadır.¹⁷ Bunun nedeni bizim genomumuzun göstermiş olduğu yapısal evrimleşmedir.¹⁸ Bizim ve şempanzelerin proteinlerinin aynı olmasına rağmen, bizim uzun ömürlü olmamız belkide mikro RNA'lerden kaynaklanmaktadır. Bu konudaki çalışmalar daha yeni başlamıştır.¹⁹

Son 10 yılda, uzun ömürlülük genlerini bulmak için New England'lı amerikalılar, Mormonlar, Ashkenazi Yahudileri, İzlandalılar, Okinawanlar, Japonlar, İtalyanlar, İrlandalılar, Hollandalılar ve diğerleri üzerinde bağlantı çalışmaları yapılmıştır.²⁰⁻²⁵ Özellikle ilginç örnekler arasında PON1,²⁶⁻³² IGF-1,³³⁻³⁶ PAPR-1,^{37,38} sitokinler, enzimatik antioksidantlar örneğin süperoksid dismutaz^{39,40} ve lipid metabolizmasında rol oynayan genler bulunmaktadır.^{41,42} Genç gruplarla yüzyıllıklar arasında yapılan bağlantı analizlerinde spesifik genotiplerin ve buna bağlı protein aktiviteilerinin farklı olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalarda en önemli problemler aynı yaş kontrol gruplarının oluşturulmasında yaşanmaktadır. Son yıllarda geliştirilen tüm genom bağlantı analizleri ve yüzyıl yaşayanların yakınlarının kontrol olarak kullanılması bu problemin çözülmesine katkıda bulunmuştur.^{43,44} New England yüzyıllıklar çalışmasında, kromozom 4 üzerinde bulunan, mikrozomal transfer protein lokusu uzun ömürlülükle ilgili olduğu bulunmuştur.⁴⁵ Fakat bu bulgu başka çalışmalarla desteklenmemiştir.⁴⁶ Populasyon tabakalandırılması çalışmaları ancak daha iyi belirlenmiş toplumlarda mümkündür.⁴⁷

Albert Einstein Tıp Fakültesinde Ashkenazi Yahudileri üzerine yapılan bir çalışmada uzun ömürlülüğün sıklık derecesinin 1/10.000 olduğu bulunmuştur.⁴⁸ Bunlar 94-110 yaşına kadar yaşamaktadırlar. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda üç genotipin uzun ömürlülerde yaygın olduğu gözlenmiştir.^{49,50} Bu genotipler: 1) CETP gen kodonu 405 izolösünün valine değişmesi (CETPVV); 2) apolipoprotein C-3 (APOC-3) gen kodonu A (1641)C variantı (APOC-3CC); ve 3) adiponektin geninin (ADIPOQ) +2019'de bir delesyonudur yani kopmadır. Bu çalışmaların CETP kısmı iki bağımsız çalışma tarafından desteklenmiştir.^{41,51}

Diyet sınırlamasında, glikolizde düşme olmakta sunulunda ise artış sağlanmaktadır. Bu olay NAD⁺/NADH oranını hücresel düzeyde arttırmaktadır. Uzun ömürlülüğü arttırmak için, bu oran hem gerekli ve hem de yeterlidir.⁵²

Diğer taraftan, Cdkn2a(Arf) ve p53 genleri tarafından oluşturulan tümör-süppressör yolağı hücrel hasarın eliminasyonunda ve tespitinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, bu yolak hem kansere karşı koruma ve hem de yaşa bağlı hasarın yok edilmesini sağladığı için dinç kalımda rol oynamaktadır.⁸⁹ Yakın zamanda maymunlarda ve farelerde yapılan çalışmalarla, yaşlanmanın, hücrelerde fosforlanmış histon H2AX(γ H2AX) bölgeleriyle ilişkili olduğu ve bu bölgelerin DNA hasarlı bölgeler olduğu düşünülmektedir.^{90,91} s-Arf/p53 farelerin karaciğer ve böbrek hücrelerinde daha az γ -H2AX bulunmuştur. Fakat s-p53 ve s-Arf fare hücrelerinde orta derecede bulunmuştur. Aynı anda Arf ve p53 artışlarının yaşlanmayı geciktirdiği bulunmuştur.⁸⁹

Model organizmalarda yaşlanma hormonlar tarafından düzenlenmektedir. Bununla ilgili olarak bulunan yolak evrimsel olarak korunmuş olan insülin/IGF-1 sinyallesidir(IIS).⁹² Bu IIS yolağı evrimsel olarak kompleksitesini arttırarak geliştirdi, bunun sonucu olarak farklı branşlaşmalarla doku spesifitesini geliştirdi. IGF1 ve INS genleri beklide aynı genden evrimsel olarak oluştu, ilk önce IGF ve INS yi oluşturdu ve daha sonra IGF, IGF1 ve IGF2'ya değişti.⁹³ IGF1'in GH tarafından kontrolü daha sonra evrimsel olarak gerçekleşti. Farklı memeli IIS yolağı farklı seviyede etkileşmektedir örneğin IRS1 gibi. İnsülin reseptörü yağ dokusunda delesyona uğratılmış FIRCO farelerde yapılan çalışmalarda uzun ömürlülük ve insülin arasında bir bağlantının varlığı gösterilmiştir.⁹⁴ Uzun yaşamasına ilaveten, FIRCO farelerde yağ oranında azalma ve insülin sensitivitesinde yaşlanmaya dayalı azalma izlenmemiştir.⁹⁵

IIS yolağında rol alan İnsan FOXO (Forkhead box transcription) faktörü, memelilerde uzun ömürde rol oynamaktadır. Dört tane varyantı olan FOXO gen ailesinin FOXO3A geninin GG genotipinin insanda uzun ömürlülükle ilişkisi gösterilmiştir (OR= 2.75; P= 0.00009).⁹⁶

KARDİYOVASKÜLER GENLER

Lipoprotein regülasyonunda rol oynayan APOE geni uzun ömürlülükle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu genin üç farklı alleli, APOE2, APOE3, APOE4 ve bu nedenle, üç farklı proteini üretilmektedir ve lipoprotein reseptörlerle etkileşerek kolesterolün kandaki seviyesini ayarlamaktadır. APOE4 allelinin kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer hastalığıyla bağlantısı bulunmuştur, fakat APOE2 alleli koruyucu bir etkiye sahiptir. APOE4 yalnız bir risk faktörü değildir, ayrıca APOE4 taşıyıcıları

çevresel şartlara daha duyarlıdır. Beyin travmasından sonra daha yüksek beyin hasar riski taşımaktadırlar.⁹⁶⁻⁹⁸ Eğer aterosklerozlu, periferik damar hastalığı ve diyabetli hastalar ayrıca APOE4 formu taşıyorlarsa kognitif fonksiyon bozukluğuna daha fazla risk taşımaktadırlar. APOC3 promotöründe bulunan -641C alleli yüzyıl yaşayanlar arasında yüksek oranda bulunmuştur.⁹⁹

Lipoprotein metabolizmasında rol oynayan diğer bir protein, mikrozomal trigliserid transfer proteini-dir(MTTP). Bu protein üzerinde bulunan iki SNP'nin, uzunömürlülerde daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (Tablo 1).⁵⁶

Anjiotensin 1 konverting enzim(ACE) geni uzun ömürde rol oynayan bir genidir. Anjiotensin 1'in ACE tarafından kesilmesi sonucu anjiotensin II üretilmektedir. Bu bir vazokonstriktör özellik taşımaktadır. ACE genindeki polimorfizimler kardiyovasküler ve böbrek hastalığında rol oynamaktadır ve bu gendeki bazı polimorfizimler uzun ömürlülerde sıklıkla bulunmuştur (Tablo 1).¹⁰⁰

METABOLİZMAYLA İLGİLİ GENLER

Yaşlanma ayrıca evrimsel olarak korunmuş insülin-IGF1 sinyal yolağı tarafından regüle edilmektedir.⁹² IGF1R ve PI3KCB allel kombinasyonları serbest plazma IGF1 seviyelerini ve uzun ömürlülüğü etkilemektedir. İnsülin-IGF1 seviyelerinde düşümlere neden olan genetik varyasyonlar yaşlılarda yararlı bulunmuştur. Fakat bu yalnız dişi sekste bulunmuştur. Yapılan polimorfik çalışmalarda bağlantı GH1 geniyle bulunmuştur (Tablo 1).³⁴ Diğer önemli bir gen HFE'dir. Bu gende oluşan mutasyonlar demir absorpsiyonunu etkilemektedir. Cys282Tyr mutasyonunu taşıyanlarda kısa hayat beklentisi bulunmaktadır (Tablo 1).¹⁰¹

İMMÜN SİSTEM GENLERİ

İnflamasyonda rol oynayan interlökin 6(IL6) strese bağlı durumlarda daha fazla üretilmektedir. Yapılan çalışmalarda IL6 -174G homozigotların uzun ömürle ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 1).^{64,68}

MİTOKONDRİYEL MUTASYONLAR

Mitokondri DNA'sında bulunan bazı varyantlar uzun ömürlülükle bağlantılı bulunmuştur. Çünkü mitokondri serbest radikal üretiminde önemli rol oynamaktadır. Üç mitokondri mutasyonu, Japonya'da yapılan bir çalışmada yüzyıllıklarda daha yaygın olarak bulunmuştur (Tablo 1).⁸³

TABLO 1: İnsan ömrüyle ilgili genler.⁵³

Gen adları ve sembolleri	Protein Fonksiyonu	Fenotip	Populasyon/çalışma yeri	Kaynak
Apolipoprotein E (APOE)	LDL reseptörü için ligand	Devamlı yaşam kalitesi ve uzunluğuyla bağlantılı	Multipl(çok)	54
Apolipoprotein C3 (APOC3)	VLDL ve kilomikron kalıntılarının esas kısmını oluşturmaktadır.	Kardiyovasküler risk faktörü ve bir çalışmada uzun ömürle bağlantılı	Askinazi yahudilerinde	55
Mikrozomal trigliserid transfer protein(MTTP)	Trigliseridlerin, kolesterol esterlerin ve fosfolipidlerin transportunda	Her zaman uzun ömürle bağlantısı gösterilememiştir.	USA Fransa Almanya Danimarka	56-59
Kolesterol ester transfer protein(CETP)	Kolesterol esterlerin transferi	Her zaman uzun ömürle bağlantısı gösterilememiştir.	Askinazi yahudilerinde İtalya	60
Anjiyotensin I konverting enzim(ACE)	Angiotensin'in angiotensin II'ye hidrolizini ve kan basıncını ayarlar.	Her zaman uzun ömürle bağlantısı gösterilememiştir.	Almanya Danimarka	61-63
İnsülin büyüme faktör 1 reseptörü (IGF1R)	Enerji durum sinyalizasyonu	Bir çalışma uzun ömürle bağlantısını göstermiştir.	İtalya	33
Büyüme hormonu 1 (GH1)	Büyüme hormonu (insülin sinyali kısmı)	Bir çalışma 85+yaşlardaki yaşamı göstermektedir.	Hollanda	34
Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksitin parçalanmasını kataliz eder.	Yaşla ilgili bir bağlantı bulunamamıştır.	Danimarka	64
Süperoksit dismutaz 1 ve 2 (SOD1 ve SOD2)	Süperoksit radikallerinin parçalanmasını kataliz eder.	Bir çalışma yaşam uzunluğuyla bağlantılı olduğunu göstermiştir.	İtalya	65
Isıya duyarlı proteinler (HSPA1A ve HSPA1L)	Proteinlerin katlanması ve transportu: bağışıklık sistem fonksiyonları	Tekrarlanmamış birkaç bağlantı	İtalya İrlanda	66,67
Paraoksonaz 1(PON1)	HDL fonksiyonunu korur ve LDL'nin oksidatif modifikasyona girmesini önler	Uzun ömürlülükle ilgili bağlantılar	Danimarka İtalya İrlanda	57,64
İnterlökin 6 (IL6)	Bir bağışıklık sistemini regüle eden sitokin	Aykırı sonuçlar, fakat bağlantı analizleri uzun ömürlülükle bağlantılı olduğunu göstermektedir	Danimarka Finlandiya	64,68
Kalıtılabilir Hemokromatozis(HFE)	İnce barsakta demir absorpsiyonunun regülasyonu	Bağlantı analizlerinde aykırı sonuçlar	Danimarka Fransa İtalya	69-71
Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)	Homosisteinin metionine dönüştürülmesi	Uzun ömürlülükle ilgili aykırı sonuçlar	Danimarka İsveç Çok sayıda Askinazi yahudileri	63,72-74
Sirtuin(SIRT3)	Bilinmiyor	Tekrarlanamayan bağlantı çalışmaları	İtalya	75,76
Tümör protein p53(TP53)	Tümör baskılayıcı gen	Uzun ömürlülük için aykırı bağlantı sonuçları	Hollanda İtalya	34,77
Tümör büyüme faktörüβ1(TGFB1)	Çoğalmanın ve farklılaşmanın regülasyonu: çeşitli diğer fonksiyonlar	Bir çalışma uzun ömürlülükle bağlantısı olduğunu göstermiştir	İtalya	78
Klotho(KL)	Fonksiyonu bilinmeyen β-glukosidazlarla ilgili Tip 1 membran proteini	İki populasyonda heterozigot yaşam avantajı	Çek Cumhuriyeti Askinazi yahudileri	79
Werner syndrome(WRN)	DNA'nın onarımı ve korunması: DNA replikasyonu	Tekrarlanmamış bir bağlantı çalışması yaşla ilgisini göstermiştir.	Meksika Finlandiya Hollanda	80,81
Mut L homolog 1(MLH1)	DNA yanlış eşleşme onarım enzimi	Bir çalışma yaşla ilgili bağlantısını göstermiştir.	Kore	82
Mitokondriyal mutasyonlar (M15178A,M18414T,M13010A ve J haplotip)	Mitokondriyal enerji üretimi	Tek çalışmalar ve uzun ömürlülük için aykırı bağlantı sonuçları	Japonya İtalya	83
Plasminojen aktivatör inhibitör1(PAI1)	Kanın pıhtılaşmasında rol oynayarak kalp hastalıklarını ve inme risklerini etkilemektedir.			84-86
Histokompatibilite lokus antijen(HLA-DR)	Enfeksiyona ve yanmaya dirençli olan DR variantı yüzyıllıklarda sık olarak görülmektedir.	DR variantı uzun ömürlülerde yaygın olarak bulunmaktadır.		87
B-3 adrenerjik reseptör(B3AR)	Tip 2 diyabetin başlamasını tayin eden variantı var.			88
Forkhead box transkripsiyon faktörü (FOXO3A)geni	IIS yolğunun kontrolünde rol oynamaktadır.	Rs2802292 SNP'nin GG genotipinin uzun ömürlülükle ilişkisi gösterilmiştir.	Japonya	96

HDL: Yüksek densiteli lipoprotein; LDL: düşük densiteli lipoprotein, VLDL: çok düşük densiteli lipoprotein

Ayrıca bir İtalyan çalışmada ise MtDNA'nın replikasyon kontrol bölgesinde bulunan C150T mutasyonu ile uzun ömürlülük arasında bir bağlantı bulunmuştur (Tablo 1).⁸⁴

ERKEN YAŞLANMA SENDROMU GENLERİ

Werner sendromu, otozomal resesif bir hastalık olup WRN geninde fonksiyon kaybıyla ortaya çıkmaktadır ve helikazların RecQ ailesine aittir.¹⁰² Bu sendromda erken deri buruşuklukları, saç beyazlaması, katarakt, diyabet, osteoporoz gibi normal yaşlanmayla ilgilidir ve bu hastalarda yaygın erken kanser görülmektedir. Bu sendroma sahip hastalar 50 yaşından önce ölmektedir. Bir Japon çalışmasında Cys1367Arg varyasyonu ile ateroskleroz arasında bir bağlantı bulunmuştur.¹⁰³ Ayrıca başka bir çalışmada, 1074Ieu allele yaşlı Finliler ve Meksikalılar arasında yaygın olarak bulunmuştur (Tablo 1).⁸¹

KAYNAKLAR

- Rose MR. Evolution and Physiology. Science 1991;254:448.
- Williams GC. Pleiotropy, natural-selection, and the evolution of senescence. Evolution 1957;11:398-411.
- Kirkwood TB, Austad SN. Why do we age? Nature 2000;408:233-8.
- Martin GM. Gene action in the aging brain: an evolutionary biological perspective. Neurobiol Aging 2002;23:647-54.
- Martin GM. Genetic engineering of mice to test the oxidative damage theory of aging. Ann N Y Acad Sci 2005;1055:26-34.
- Martin GM. Keynote lecture: an update on the what, why and how questions of ageing. Exp Gerontol 2006;41:460-3.
- Martin GM. The genetics and epigenetics of altered proliferative homeostasis in ageing and cancer. Mech Ageing Dev 2007;128:9-12.
- Kipling D, Davis T, Ostler EL, Faragher RG. What can progeroid syndromes tell us about human aging? Science 2004;305:1426-31.
- Martin GM. Genetic syndromes in man with potential relevance to the pathobiology of aging. Birth Defects Orig Artic Ser 1978;14:5-39.
- Martin GM. Genetic modulation of the senescent phenotype in Homo sapiens. Genome 1989;31:390-7.
- Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Nature 2003;423:293-8.
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science 2005;308:419-21.
- Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. Am J Hum Genet 2005;77:389-407.
- Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. Hum Mol Genet 2005;14:3227-36.
- Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. Science 2006;314:777-81.
- Ashford JW. APOE genotype effects on Alzheimer's disease onset and epidemiology. J Mol Neurosci 2004;23:157-65.
- Herndon JG, Lacreuse A, Ladinsky E, Killiany RJ, Rosene DL, Moss MB. Age-related decline in DHEAS is not related to cognitive impairment in aged monkeys. Neuroreport 1999;10:3507-11.
- Finch CE, Stanford CB. Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. Q Rev Biol 2004;79:3-50.
- Pollard KS, Salama SR, King B, Kern AD, Dreszer T, Katzman S, et al. Forces shaping the fastest evolving regions in the human genome. PLoS Genet 2006;2:e168.
- Atzmon G, Schechter C, Greiner W, Davidson D, Rennert G, Barzilai N. Clinical phenotype of families with longevity. J Am Geriatr Soc 2004;52:274-7.
- Ikeda A, Iso H, Toyoshima H, Kondo T, Mizoue T, Koizumi A, et al. Parental longevity and mortality amongst Japanese men and women: the JACC Study. J Intern Med 2006;259:285-95.
- Karasik D, Hannan MT, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Genetic contribution to biological aging: the Framingham Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:218-26.
- Norton MC, Skoog I, Toone L, Corcoran C, Tschanz JT, Lisota RD, et al. Three-year incidence of first-onset depressive syndrome in a population sample of older adults: the Cache County study. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14:237-45.
- Salvioli S, Olivieri F, Marchegiani F, Cardelli M, Santoro A, Bellavista E, et al. Genes, ageing and longevity in humans: problems, advantages and perspectives. Free Radic Res 2006;40:1303-23.
- Schoenmaker M, de Craen AJ, de Meijer PH, Beekman M, Blauw GJ, Slagboom PE, et al. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study. Eur J Hum Genet 2006;14:79-84.

26. Bonafé M, Barbi C, Storci G, Salvioli S, Capri M, Olivieri F, et al. What studies on human longevity tell us about the risk for cancer in the oldest old: data and hypotheses on the genetics and immunology of centenarians. *Exp Gerontol* 2002;37:1263-71.
27. De Benedictis G, Carotenuto L, Carrieri G, De Luca M, Falcone E, Rose G, et al. Gene/longevity association studies at four autosomal loci (REN, THO, PARP, SOD2). *Eur J Hum Genet* 1998;6:534-41.
28. Franceschi C, Olivieri F, Marchegiani F, Cardelli M, Cavallone L, Capri M, et al. Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: the lesson of centenarians. *Mech Ageing Dev* 2005;126:351-61.
29. Marchegiani F, Marra M, Spazzafumo L, James RW, Boemi M, Olivieri F, et al. Paraoxonase activity and genotype predispose to successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:541-6.
30. Rea IM, McKeown PP, McMaster D, Young IS, Patterson C, Savage MJ, et al. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis. *Exp Gerontol* 2004;39:629-35.
31. Tan Q, Christiansen L, Bathum L, Li S, Kruse TA, Christensen K. Genetic association analysis of human longevity in cohort studies of elderly subjects: an example of the PON1 gene in the Danish 1905 birth cohort. *Genetics* 2006;172:1821-8.
32. Varcasia O, Garasto S, Rizza T, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Bathum L, et al. Replication studies in longevity: puzzling findings in Danish centenarians at the 3'APOB-VNTR locus. *Ann Hum Genet* 2001;65(Pt 4):371-6.
33. Bonafé M, Barbieri M, Marchegiani F, Olivieri F, Ragno E, Giampieri C, et al. Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF-I plasma levels and human longevity: cues for an evolutionarily conserved mechanism of life span control. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3299-304.
34. van Heemst D, Beekman M, Mooijaart SP, Heijmans BT, Brandt BW, Zwaan BJ, et al. Reduced insulin/IGF-1 signalling and human longevity. *Aging Cell* 2005;4:79-85.
35. Paolisso G, Gambardella A, Ammendola S, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Capurso A, et al. Preserved antilipolytic insulin action is associated with a less atherogenic plasma lipid profile in healthy centenarians. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1504-9.
36. Kojima T, Kamei H, Aizu T, Arai Y, Takayama M, Nakazawa S, et al. Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. *Exp Gerontol* 2004;39:1595-8.
37. Cottet F, Blanché H, Verasdonck P, Le Gall I, Schächter F, Bürkle A, et al. New polymorphisms in the human poly(ADP-ribose) polymerase-1 coding sequence: lack of association with longevity or with increased cellular poly (ADP-ribosyl)ation capacity. *J Mol Med* 2000;78:431-40.
38. Bürkle A. PARP-1: a regulator of genomic stability linked with mammalian longevity. *ChemBiochem* 2001;2:725-8.
39. Mecocci P, Polidori MC, Troiano L, Cherubini A, Cecchetti R, Pini G, et al. Plasma antioxidants and longevity: a study on healthy centenarians. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1243-8.
40. Andersen HR, Jeune B, Nybo H, Nielsen JB, Andersen-Ranberg K, Grandjean P. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians. *Age Ageing* 1998;27:643-8.
41. Lucchi T, Arosio B, Caloni M, Ceconi I, Calabresi C, Scurati S, et al. [I405V polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene in young and very old individuals] *Ann Ital Med Int* 2005;20:45-50.
42. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, Schaefer EJ, Cupples AL, Lipton R, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA* 2003;290:2030-40.
43. Barzilai N, Gabriely I, Gabriely M, Iankowitz N, Sorkin JD. Offspring of centenarians have a favorable lipid profile. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:76-9.
44. Lawrence RW, Evans DM, Cardon LR. Prospects and pitfalls in whole genome association studies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:1589-95.
45. Geesaman BJ, Benson E, Brewster SJ, Kunkel LM, Blanché H, Thomas G, et al. Haplotype-based identification of a microsomal transfer protein marker associated with the human lifespan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:14115-20.
46. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128:92-105.
47. Beekman M, Blauw GJ, Houwing-Duistermaat JJ, Brandt BW, Westendorp RG, Slagboom PE. Chromosome 4q25, microsomal transfer protein gene, and human longevity: novel data and a meta-analysis of association studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:355-62.
48. Bergman A, Atzmon G, Ye K, MacCarthy T, Barzilai N. Buffering mechanisms in aging: a systems approach toward uncovering the genetic component of aging. *PLoS Comput Biol* 2007;3:e170.
49. Atzmon G, Gabriely I, Greiner W, Davidson D, Schechter C, Barzilai N. Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M712-5.
50. Barzilai N, Shuldiner AR. Searching for human longevity genes: the future history of gerontology in the post-genomic era. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M83-7.
51. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Masaki K, Popper J, Chen R, et al. Prospective association between low and high total and low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in elderly men. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1975-80.
52. Lin SJ, Ford E, Haigis M, Lisz G, Guarente L. Calorie restriction extends yeast life span by lowering the level of NADH. *Genes Dev* 2004;18:12-6.
53. Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nat Rev Genet* 2006;7:436-48.
54. Gerdes LU, Jeune B, Ranberg KA, Nybo H, Vaupel JW. Estimation of apolipoprotein E genotype-specific relative mortality risks from the distribution of genotypes in centenarians and middle-aged men: apolipoprotein E gene is a "frailty gene," not a "longevity gene". *Genet Epidemiol* 2000;19:202-10.
55. Atzmon G, Rincon M, Schechter CB, Shuldiner AR, Lipton RB, Bergman A, et al. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans. *PLoS Biol* 2006;4:e113.
56. Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, Matise TC, Barrett J, Shea-Drinkwater M, et al. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10505-8.
57. Reed T, Dick DM, Uniacke SK, Foroud T, Nichols WC. Genome-wide scan for a healthy aging phenotype provides support for a locus near D4S1564 promoting healthy aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:227-32.
58. Nebel A, Croucher PJ, Stiegeler R, Nikolaus S, Krawczak M, Schreiber S. No association between microsomal triglyceride transfer protein (MTP) haplotype and longevity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7906-9.
59. Bathum L, Christiansen L, Tan Q, Vaupel J, Jeune B, Christensen K. No evidence for an association between extreme longevity and microsomal transfer protein polymorphisms in a longitudinal study of 1651 nonagenarians. *Eur J Hum Genet* 2005;13:1154-8.

60. Cellini E, Nacmias B, Olivieri F, Ortenzi L, Tedde A, Bagnoli S, et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) I405V polymorphism and longevity in Italian centenarians. *Mech Ageing Dev* 2005;126:826-8.
61. Luft FC. Bad genes, good people, association, linkage, longevity and the prevention of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:576-9.
62. Frederiksen H, Gaist D, Bathum L, Andersen K, McGue M, Vaupel JW, et al. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism in relation to physical performance, cognition and survival—a follow-up study of elderly Danish twins. *Ann Epidemiol* 2003;13:57-65.
63. Bladbjerg EM, Andersen-Ranberg K, de Maat MP, Kristensen SR, Jeune B, Gram J, et al. Longevity is independent of common variations in genes associated with cardiovascular risk. *Thromb Haemost* 1999;82:1100-5.
64. Christiansen L, Petersen HC, Bathum L, Frederiksen H, McGue M, Christensen K. The catalase -262C/T promoter polymorphism and aging phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:B886-9.
65. Yashin AI, De Benedictis G, Vaupel JW, Tan Q, Andreev KF, Iachine IA, et al. Genes and longevity: lessons from studies of centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:B319-28.
66. Altomare K, Greco V, Bellizzi D, Berardelli M, Dato S, DeRango F, et al. The allele (A)(-110) in the promoter region of the HSP70-1 gene is unfavorable to longevity in women. *Biogerontology* 2003;4:215-20.
67. Ross OA, Curran MD, Crum KA, Rea IM, Barnett YA, Middleton D. Increased frequency of the 2437T allele of the heat shock protein 70-Hom gene in an aged Irish population. *Exp Gerontol* 2003;38:561-5.
68. Hurme M, Lehtimäki T, Jylhä M, Karhunen PJ, Hervonen A. Interleukin-6 -174G/C polymorphism and longevity: a follow-up study. *Mech Ageing Dev* 2005;126:417-8.
69. Bathum L, Christiansen L, Nybo H, Ranberg KA, Gaist D, Jeune B, et al. Association of mutations in the hemochromatosis gene with shorter life expectancy. *Arch Intern Med* 2001;161:2441-4.
70. Coppin H, Bensaid M, Fruchon S, Borot N, Blanché H, Roth MP. Longevity and carrying the C282Y mutation for haemochromatosis on the HFE gene: case control study of 492 French centenarians. *BMJ* 2003;327:132-3.
71. Carru C, Pes GM, Deiana L, Baggio G, Franceschi C, Lio D, et al. Association between the HFE mutations and longevity: a study in Sardinian population. *Mech Ageing Dev* 2003;124:529-32.
72. Kluijtmans LA, Whitehead AS. Reduced frequency of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase genotype in the elderly. *Atherosclerosis* 1999;146:395-7.
73. Todesco L, Angst C, Litynski P, Loehrer F, Fowler B, Haefeli WE. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma homocysteine and age. *Eur J Clin Invest* 1999;29:1003-9.
74. Stessman J, Hammerman-Rozenberg R, Maaravi Y, Azoulay D, Cohen A. Strategies to enhance longevity and independent function: the Jerusalem Longitudinal Study. *Mech Ageing Dev* 2005;126:327-31.
75. Bellizzi D, Rose G, Cavalcante P, Covello G, Dato S, De Rango F, et al. A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ages. *Genomics* 2005;85:258-63.
76. Rose G, Dato S, Altomare K, Bellizzi D, Garasto S, Greco V, et al. Variability of the SIRT3 gene, human silent information regulator Sir2 homologue, and survivorship in the elderly. *Exp Gerontol* 2003;38:1065-70.
77. Bonafè M, Olivieri F, Mari D, Baggio G, Mattace R, Berardelli M, et al. P53 codon 72 polymorphism and longevity: additional data on centenarians from continental Italy and Sardinia. *Am J Hum Genet* 1999;65:1782-5.
78. Carrieri G, Marzi E, Olivieri F, Marchegiani F, Cavallone L, Cardelli M, et al. The G/C915 polymorphism of transforming growth factor beta1 is associated with human longevity: a study in Italian centenarians. *Aging Cell* 2004;3:443-8.
79. Arking DE, Atzmon G, Arking A, Barzilai N, Dietz HC. Association between a functional variant of the KLOTHO gene and high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, stroke, and longevity. *Circ Res* 2005;96:412-8.
80. Kuningas M, Slagboom PE, Westendorp RG, van Heemst D. Impact of genetic variations in the WRN gene on age related pathologies and mortality. *Mech Ageing Dev* 2006;127:307-13.
81. Castro E, Edland SD, Lee L, Ogburn CE, Deeb SS, Brown G, et al. Polymorphisms at the Werner locus: II. 1074Leu/Phe, 1367Cys/Arg, longevity, and atherosclerosis. *Am J Med Genet* 2000;95:374-80.
82. Kim DJ, Yi SM, Lee SY, Kang HS, Choi YH, Song YW, et al. Association between the MLH1 gene and longevity. *Hum Genet* 2006;119:353-4.
83. Tanaka M, Gong JS, Zhang J, Yoneda M, Yagi K. Mitochondrial genotype associated with longevity. *Lancet* 1998;351:185-6.
84. Zhang J, Asin-Cayuela J, Fish J, Michikawa Y, Bonafè M, Olivieri F, et al. Strikingly higher frequency in centenarians and twins of mtDNA mutation causing remodeling of replication origin in leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:1116-21.
85. De Benedictis G, Rose G, Carrieri G, De Luca M, Falcone E, Passarino G, et al. Mitochondrial DNA inherited variants are associated with successful aging and longevity in humans. *FASEB J* 1999;13:1532-6.
86. Dato S, Passarino G, Rose G, Altomare K, Bellizzi D, Mari V, et al. Association of the mitochondrial DNA haplogroup J with longevity is population specific. *Eur J Hum Genet* 2004;12:1080-2.
87. Ivanova R, Lepage V, Charron D, Schächter F. Mitochondrial genotype associated with French Caucasian centenarians. *Gerontology* 1998;44:349.
88. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 1995;333:343-7.
89. Matheu A, Maraver A, Klatt P, Flores I, Garcia-Cao I, Borras C, et al. Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway. *Nature* 2007;448:375-9.
90. Herbig U, Ferreira M, Condel L, Carey D, Sedivy JM. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006;311:1257.
91. Sedelnikova OA, Panyutin IV, Neumann RD, Bonner WM, Panyutin IG. Assessment of DNA damage produced by 125I-triplex-forming oligonucleotides in cells. *Int J Radiat Biol* 2004;80:927-31.
92. Tatar M, Bartke A, Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science* 2003;299:1346-51.
93. Blüher M, Michael MD, Peroni OD, Ueki K, Carter N, Kahn BB, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell* 2002;3:25-38.
94. Patton SJ, Luke GN, Holland PW. Complex history of a chromosomal paralogy region: insights from amphioxus aromatic amino acid hydroxylase genes and insulin-related genes. *Mol Biol Evol* 1998;15:1373-80.
95. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Capurso S, Kehoe PG, et al. Vascular genetic factors and human longevity. *Mech Ageing Dev* 2004;125:169-78.
96. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K, et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:13987-92.
97. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-3.
98. Lewis SJ, Brunner EJ. Methodological problems in genetic association studies of longevity—the apolipoprotein E gene as an example. *Int J Epidemiol* 2004;33:962-70.

99. Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA* 1999;282:40-6.
100. Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Visser M, Simonick EM, Newman AB, Harris TB, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype, exercise, and physical decline. *JAMA* 2005;294:691-8.
101. Bathum L, Christiansen L, Nybo H, Ranberg KA, Gaist D, Jeune B, et al. Association of mutations in the hemochromatosis gene with shorter life expectancy. *Arch Intern Med* 2001;161:2441-4.
102. Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996;272:258-62.
103. Morita H, Kurihara H, Sugiyama T, Hamada C, Yazaki Y. A polymorphic variant C1367R of the Werner helicase gene and atherosclerotic diseases in the Japanese population. *Thromb Haemost* 1999;82:160-1.
104. Cherif H, Tarry JL, Ozanne SE, Hales CN. Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening. *Nucleic Acids Res* 2003;31:1576-83.