

EWA SIKORA

*Pracownia Molekularnych Podstaw Starzenia,
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN
Pasteura 3, 02-093 Warszawa
e-mail: esik@nencki.gov.pl*

*„Każdy chce żyć długo,
ale nikt nie chce być stary”
Jonatan Swift*

CENTENARIANS — STULATKOWIE

WSTĘP

Od 1950 roku w krajach wysoko rozwiniętych obserwuje się z każdym dziesięcioleciem podwajanie liczby osób stu i więcej letnich. Na całym świecie rośnie populacja nie tylko stulatków (centenarians), ale ludzi w podeszłym wieku, którzy ukończyli 60-ty rok życia. Fakt ten budzi coraz większe zainteresowanie nie tylko demografów, socjologów, lekarzy, ale również naukowców. Stwarza nowe możliwości badawcze i wskazuje na wyjątkowo pozytywną, sprzyjającą wydłużaniu życia, interakcję geny-środowisko jaka musiała mieć miejsce w ciągu ostatniego stulecia (VAUPEL i współaut. 1998). Niesie ze sobą również wizję przyszłości społeczeństw seniorów, których wydłużony, ostatni okres życia, niekoniecznie musi wiązać się z komfortem, jaki charakteryzuje życie sprawnych fizycznie i intelektualnie ludzi młodych i w średnim wieku. Jednakże ludzie o wyjątkowo długim życiu są w pewnym sensie wyjątkowi. Po pierwsze dlatego, że ciągle jest ich niewielu (w krajach wysoko rozwiniętych jeden stulatek przypada na 12–15 tys obywateli), a po drugie dlatego, że udało

im się przeżyć bez chorób nowotworowych, osteoporozy, cukrzycy wieku podeszłego oraz niejednokrotnie bez objawów starczej demencji. Niezwykle istotnym jest więc zadanie sobie pytania o genetyczne i środowiskowe uwarunkowania udanego i długiego życia stulatków, a to chociażby dlatego, żeby dowiedzieć się jakie szanse zostania stulatkiem ma każdy z nas. Aby to zrozumieć niezbędna jest wiedza dotycząca genetyki i mechanizmów starzenia i długowieczności. Niektórzy badacze uważają, że geny związane z długością życia mają niewiele wspólnego z genami determinującymi starzenie. Zdaniem autorki, procesy te są ściśle ze sobą powiązane. Dotyczy to jednakże organizmów iteroparycznych (do których należy człowiek), czyli zdolnych do wielokrotnego rozrodu po osiągnięciu dojrzałości płciowej, w odróżnieniu od organizmów semelparycznych, czyli takich których formy dorosłe zdolne są do jednorazowego rozrodu po osiągnięciu dojrzałości płciowej, po którym wkrótce następuje śmierć, jak ma to miejsce w przypadku jętek i ryb łososiowatych.

STARZENIE I DŁUGOWIECZNOŚĆ W ŚWIETLE TEORII EWOLUCYJNYCH

Prawdziwą zagadką ewolucji pozostaje kwestia dlaczego istnieje starzenie mimo oczywistych niedogodności jakie ze sobą niesie. Obecnie szeroko akceptowane teorie ewolucyjne zakładają, że nie ma genetycznego programu starzenia się, w takim rozumieniu jak genetyczny program rozwoju organizmu (HOLIDAY 1995, KIRKWOOD 1996; 1997). Uważa się natomiast, że

genetycznie jest zaprogramowana maksymalna długość życia osobników danego gatunku. Dla człowieka wynosi ona około 120 lat. Jak dotąd bowiem nikomu nie udało się przeżyć dłużej niż 122 lata. Nie jesteśmy jednak w stanie powiedzieć dlaczego człowiek żyje 5 razy dłużej niż kot, kot pięć razy dłużej niż mysz, a mysz 25 razy dłużej niż mucha (FINCH i PIKE 1996, FINCH

i TANZI 1997). Niezależnie jednak od tak różnej maksymalnej długości życia osobników tych gatunków, wszystkie one podlegają procesowi starzenia. Starzenie charakteryzuje się szeregiem zmian strukturalnych i funkcjonalnych, które dość podstępnie rozwijają się w dojrzałym organizmie i nieuchronnie prowadzą do śmierci. Ponieważ jednak tak naprawdę ujawniają się one w okresie poreprodukcyjnym, większość z nich nie podlega naturalnej selekcji. Można więc założyć, że proces starzenia stanowi produkt uboczny ewolucji. W tym znaczeniu ściśle określone sekwencyjne działanie genów, idealne w opisie wczesnego rozwoju, nie sprawdza się w procesie starzenia. Jakie więc geny mogą odpowiadać za starzenie, ile ich może być, oraz w jakim stopniu mogą one być modulowane przez selekcję naturalną? Odpowiedzi na te i inne pytania pozwoliłyby na wyjaśnienie dużej różnorodności okresu trwania starzenia u osobników różnych gatunków oraz zmienności tego procesu w obrębie gatunku.

Ewolucyjne teorie starzenia próbują określić udział i rolę genów w procesie starzenia (HOLIDAY 1995). Wykorzystując poczynione wcześniej przez Medawara i Willamsa i ujęte w ramy matematyczne przez Hamiltona spostrzeżenia, KIRKWOOD (1996, 1997) przedstawił współczesną ewolucyjną teorię starzenia, zgodnie z którą w procesie starzenia zaangażowane są następujące kategorie genów:

1) geny wykazujące antagonistyczną plejotropię, to znaczy takie, które są faworyzowane przez selekcję, gdyż pełnią pozytywną rolę w okresie młodości przyczyniając się do dużej płodności. Ich negatywny efekt ujawnia się dopiero w okresie poreprodukcyjnym. Są to geny, których produkty regulują procesy utrzymania i naprawy somatycznych komórek organizmu. Zaliczyć do nich można zarówno wewnątrzkomórkowe, jak i międzykomórkowe czynniki regulujące między innymi prawidłowość syntezy makromolekuł, obronę przeciwko szkodliwemu działaniu reaktywnych form tlenu, oraz systemy naprawy DNA i usuwania uszkodzonych białek, a także regulację podziałów i

śmierci komórek. Tak więc produkty białkowe tych genów są dobrze znane,

2) geny, które nie podlegają selekcji, gdyż ich mutacje powodują niekorzystne efekty, ale ujawniające się dopiero w okresie poreprodukcyjnym. Produkty tych genów są znacznie trudniejsze do zidentyfikowania.

Powiązanie między teorią ewolucyjną a fizjologią procesu starzenia stanowi teoria jednorazowego ciała (ang. disposable soma) opisana również przez KIRKWOODA (1996). Zakłada ona, że śmiertelne ciało ma za zadanie dać możliwość rozprzestrzenienia się nieśmiertelnym komórkom rozrodczym. Próbuje odpowiedzieć na pytanie: w jaki sposób organizm powinien lokować swoje zasoby, głównie energię, aby z jednej strony zapewnić sobie, jako jednostce, przetrwanie, a z drugiej strony produkować potomstwo, w celu przetrwania genów po jego śmierci? W zasadzie za duża inwestycja w utrzymanie komórek somatycznych jest nieopłacalna, gdyż wyczerpuje zasoby, które mogą być zużyte na reprodukcję. Jednym słowem, nieśmiertelność prowadzi do spadku plenności, gdyż zasoby organizmu są zużywane na utrzymanie komórek somatycznych. Starość jest natomiast kosztem, jaki organizm ponosi za inwestycje w rozmnażanie. Teoria ta zakłada więc istnienie korelacji pomiędzy długowiecznością, a małą liczbą potomstwa. Eksperymenty na muchach potwierdziły tę zależność. Mianowicie osobniki muszki owocowej charakteryzujące się opóźnionym w stosunku do innych „rodzicielstwem”, a więc również zmniejszoną ilością potomstwa, żyją znacznie dłużej (TOWER 1996). Ostatnio WESTERNDORP i KIRKWOOD (1998) dostarczyli bardzo spektakularnego potwierdzenia zasady kompromisu pomiędzy długowiecznością ludzi a ich predyspozycjami reprodukcyjnymi. Zanalizowali oni dane dotyczące brytyjskiej arystokracji sięgające VIII wieku i wykazali, że kobiety które dożyły 80-ciu i więcej lat posiadały istotnie mniejszą liczbę potomstwa, niż takie które żyły krócej. Ponadto kobiety długo-żyjące miały pierwsze dziecko później niż te, które nie dożyły sędziwego wieku.

MECHANIZM STARZENIA I DŁUGOWIECZNOŚCI

Wydaje się, że współczesna ewolucyjna teoria starzenia na dobre już pogodziła ze sobą zwolenników genetycznej, z rzecznikami stochastycznej, czyli zależnej od czasu, natury starzenia. Dzisiaj wiemy, że zarówno geny, jak i środowisko, są ważne, a interakcja między nimi może w bardzo znaczący sposób modulować procesy starzenia i wpływać na długość życia.

MARTIN podzielił kategorie genów biorących udział w starzeniu na: 1) publiczne, to znaczy takie, które determinują procesy starzenia we wszystkich organizmach, niezależnie od ich gatunkowej przynależności oraz 2) „prywatne”, to znaczy takie, których działanie odbywa się tylko w obrębie danego gatunku (MARTIN i współaut. 1996). Do tych ostatnich zaliczyć można geny

późnych mutacji. Nie podlegają one selekcji i działają w obrębie gatunku (MARTIN 1997). Geny „publiczne” to wszystkie geny utrzymania, a zwłaszcza te, które stanowią o przeciwoksydacyjnej obronie oraz naprawie uszkodzeń spowodowanych reaktywnymi formami tlenu. A wpływ reaktywnych form tlenu, zarówno tych generowanych wewnątrzkomórkowo, jak też działaniem środowiska zewnętrznego, można zaliczyć do procesów zależnych od czasu.

W komórkach starych organizmów obserwuje się zarówno wzmoczoną generację reaktywnych form tlenu, jak i osłabienie systemów obronnego i naprawczego, co prowadzi do nagromadzenia mutacji somatycznych oraz innych uszkodzeń oksydacyjnych, zwłaszcza w komórkach post-mitotycznych, czyli nie ulegających wymianie (SOHAL i WEINDRUCH 1996). Więcej informacji na temat wpływu reaktywnych form tlenu na proces starzenia znajdzie Czytelnik w artykule G. BARTOSZA w tym numerze KOSMOSU.

Każde z procesów zainicjowanych reaktywnymi formami tlenu, to znaczy uszkodzenia białek, mutacje mitochondrialnego DNA, uszkodzenia jądrowego DNA, stanowią podstawy oddzielnych hipotez starzenia. Wydaje się jednak, że wszystkie wyżej wymienione zdarzenia, zgodnie z teorią jednorazowego ciała, działają jednocześnie w komórce, wpływając na siebie nawzajem i tworząc sieć powiązań przyczyniających się do wyczerpania zasobów i procesu starzenia (KIRKWOOD i KOWALD 1997)

CUTLER (1996) reprezentuje nieco odmienny pogląd na rolę reaktywnych form tlenu w starzeniu. Zgadza się co prawda z hipotezą, że proces starzenia jest pasywny, a długość życia gatunków podlega aktywnej ewolucyjnej selekcji. Reaktywne formy tlenu i wszelkie wywołane nimi uszkodzenia widzi on jako podstawową przyczynę starzenia, jednakową u wszystkich gatunków. Natomiast o długości życia osobników różnych gatunków decydowałoby to, w jaki sposób radzą sobie one z tymi uszkodzeniami. Aktywne systemy, które istnieją jako wyraz genetycznego programu globalnego utrzymania zdrowia, nazywa procesami determinującymi długowieczność (ang. longevity determinant processes). Mają one przede wszystkim zapobiegać różnicowaniu, które jest zdaniem Cutlera, wynikiem szkodliwego działania reaktywnych form tlenu i głównym przejawem pasywnego procesu starzenia.

Niezależnie od tego w jaki sposób zaklasyfikujemy geny, których produkty białkowe biorą udział w znoszeniu szkodliwego działania reaktywnych form tlenu, co do jednego musimy się zgodzić: długość życia i starzenie to procesy,

które są nierozdzielnie związane z udziałem tlenu w metabolizmie podstawowym i generacji jego reaktywnych form. Oksydacyjne uszkodzenia, jako cecha starzenia, przekroczyły wszelkie filogenetyczne granice. Dzisiaj wiemy już, że mutacje prowadzące do obniżenia podstawowego poziomu metabolizmu, a tym samym zmniejszenia zużycia tlenu i produkcji reaktywnych form tlenu, a także mutacje prowadzące do zwiększonej oporności na stres oksydacyjny, przyczyniają się do opóźnienia procesów starzenia różnych badanych organizmów oraz nieraz nawet kilkukrotnego wydłużenie maksymalnej długości życia osobników w stosunku do szczepów dzikich. Mutanty takie znane są wśród ulubionych przez badaczy starzenia trzech organizmów: jednokomórkowych *Saccharomyces cerevisiae* (drożdże piekarskie), *Caenorhabditis elegans* (wolnożyjący nicienie) i *Drosophila melanogaster* (muszka owocowa). Podobny efekt (wydłużenie życia), jak mutacje pewnych genów *S. cerevisiae*, czy *C. elegans*, u gryzoni wywołuje stosowanie diety z niedoborem kalorycznym (JAŻWINSKI 1996).

W zrozumieniu mechanizmów starzenia i długowieczności poza badaniami *in vivo* niezwykle pomocne są badania starzenia replikacyjnego prawidłowych komórek hodowanych *in vitro*. Za regulację podziałów komórek odpowiedzialne są telomery i oraz system białek regulujących cykl komórkowy co zostało opisane w tym numerze KOSMOSU w artykułach E. JARUGI i E. RADZISZEWSKIEJ.

Czy organizm starzeje się dlatego, że występuje autonomiczne starzenie się budujących go komórek? A może jednak istnieje jakiś nadrzędny system kontroli, który wpływa na starzenie się pojedynczych komórek? Do niedawna wydawało się, że znalezienie odpowiedzi na te pytania jest niemożliwe. Ale jeszcze raz z pomocą przyszedł *C. elegans*. Ostatnio udało się uzyskać osobniki mozaikowe, których komórki różnią się między sobą obecnością funkcjonalnego genu *daf-2*. Białko DAF-2 jest receptorem błonowym zaangażowanym w regulację długości życia i tworzenie formy przetrwalnikowej tak zwanej *dauer*, a komórki *daf-2 (-)*, czyli nie posiadające funkcjonalnego receptora, powinny reprezentować fenotyp formy przetrwalnikowej. Okazało się, że wystarczy obecność funkcjonalnego *daf-2(+)* w jednej części komórek, aby komórki w innej części ciała robaka, nieposiadające funkcjonalnego białka DAF-2, zabezpieczyć przed fenotypem *dauer*. To spostrzeżenie implikuje systemową kontrolę długości życia *C. elegans* oraz świadczy o tym, że komórki, które reagują na ligand receptora DAF-2, przesyłają sygnał do innych podrzędnych im komórek (WOOD 1998).

Otwartym pozostaje pytanie: co stanowi ów sygnał, i jak te spostrzeżenia można odnieść do wyższych organizmów, w tym człowieka?

STARZENIE SIĘ I DŁUGOWIECZNOŚĆ CZŁOWIEKA

Mechanizmy odpowiedzialne za starzenie się człowieka na poziomie komórkowym są bardzo podobne do mechanizmów regulujących ten proces nawet u jednokomórkowych drożdży, co przemawia za uniwersalizmem tego procesu. Z drugiej strony stopień skomplikowania organizmu *Homo sapiens*, a zwłaszcza niespotykany dotąd w ewolucji stopień rozwoju mózgu, stosunkowo długi okres życia oraz występowanie menopauzy, skłania do zastanowienia czy jednak w mechanizmach starzenia się człowieka, a chociażby kręgowców, nie można by doszukać się zupełnie nowej jakości. Trudno oczekiwać, aby mutacje jednego czy kilku genów powodowały spowolnienie procesu starzenia i znaczące wydłużenie maksymalnej długości życia człowieka. Chociaż mutacje działające w odwrotną stronę, to znaczy przyspieszające starzenie są znane. Ludzie cierpiący na zespół Wernera mają mutację genu helikazy, enzymu biorącego udział w replikacji, rekombinacji, transkrypcji i naprawie DNA, a także w segregacji chromosomów i innych funkcjach wymagających rozwinięcia nici DNA (YU i współaut. 1996). Jest więc to gen o działaniu plejotropowym. Również zespół Downa można zaliczyć do zespołów przyspieszonego starzenia. Ludzie cierpiący na tę dolegliwość charakteryzują się trisomią 21-ego chromosomu (HOLIDAY 1995). Na tym chromosomie poza genem, którego produkt białkowy jest prekursorem β -amyloidu odgrywającym dużą rolę w chorobie Alzheimera, znajduje się również gen dysmutazy ponadtlenkowej. Enzym ten należy do systemu obronnego przeciw reaktywnym formom tlenu. Jednakże aby był efektywny w „wymiataniu” reaktywnych form tlenu musi działać w tandemie z katalazą, gdyż katalizuje on reakcję produkującą nadtlenek wodoru będący reaktywną formą tlenu. Dodatkowy allel genu dysmutazy przyczynia się więc do nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu.

Pod koniec XVIII wieku londyński agent ubezpieczeniowy, Benjamin Gompertz zauważył, że śmiertelność ludzi wzrasta wraz z wiekiem w sposób wykładniczy (HOLIDAY 1995). Później prawidłowość tę potwierdzono dla większości badanych organizmów. Dzisiaj wnikliwie przyglądając się poziomowi śmiertelności ludzi, a także osobników innych gatunków stwierdzimy, że śmiertelność ich wzrasta wraz z wiekiem do pewnego momentu (SMITH 1994). Dla człowieka graniczny wiek, do którego rzeczy-

wisty poziom śmiertelności układu się dokładnie wzdłuż prostej określającej zależność logarytmu śmiertelności od wieku, wynosi około 85 lat. A powyżej 100 lat poziom śmiertelności nie tylko nie rośnie, ale wręcz spada wraz z wiekiem (VAUPEL i współaut. 1998). Oczywiście nie oznacza to nieśmiertelności ludzi, którym udało się przeżyć tak długo, ale rodzi pytanie o przyczynę ich wyjątkowej żywotności. Zmusza też do zastanowienia się nad wpływem genetyki i środowiska na proces starzenia oraz długowieczności.

Poza genami utrzymania i naprawy, wśród których można odnaleźć homologi genów osobników innych gatunków, starzenie ludzi determinują geny związane z podatnością na choroby wieku podeszłego, do których zaliczyć można cukrzycę, choroby układu krążenia i nowotwory oraz chorobę Alzheimera. W ujawnianiu się działania tych genów ich oddziaływanie ze środowiskiem ma prawdopodobnie większe znaczenie niż wydawałoby się na pierwszy rzut oka.

Na podstawie badań długości życia duńskich stulatków wywnioskowano, że udział genów w procesie starzenia można oszacować na nie więcej niż około 30%. Podobny szacunek uzyskano w przypadku nicieni, much i myszy laboratoryjnych. U ludzi pomocną w tych badaniach okazała się zachorowalność na chorobę Alzheimera i układu krążenia. Genetyczne czynniki zachorowalności ludzi wydają się maleć wraz z wiekiem, o czym świadczy duża rozbieżność wieku zapadalności na te choroby nawet u bliźniaków monozygotycznych (FINCH i COHEN 1997, FINCH i TANZI 1997).

Już dzisiaj możemy mówić o pewnych genetycznych uwarunkowaniach, które sprzyjają długowieczności i relatywnie zdrowemu starzeniu się lub odwrotnie, o czynnikach ryzyka zachorowalności i krótszego życia. Do takich można na przykład zaliczyć allel *APO-ε4* kodujący izoformę apolipoproteiny E sprzyjający zachorowalności na chorobę Alzheimera. Z kolei, długowieczności sprzyja posiadanie pewnej formy czynnika zgodności tkankowej oraz dwóch alleli $\epsilon2$ apolipoproteiny (FINCH i TANZI 1997, PAWELEC i współaut. 1998). Więcej informacji na ten temat znajdzie Czytelnik w artykule J. WITKOWSKIEGO w tym numerze KOSMOSU.

Warto również odpowiedzieć sobie na pytanie czy współcześni długożyjący spełniają kryteria założeń teorii Kirkwooda, to znaczy w jakim stopniu zawdzięczają swoją długowieczność niskiej plenności (WESTERNDORP i KIRKWOOD 1998)? Niezwykle istotnym czynnikiem długiego i zdrowego życia jest funkcjonowanie układu odpornościowego, co zostało bardzo dokładnie opisane w artykule J. MYŚLIWSKIEJ w tym numerze KOSMOSU.

PROGRAM POLSKICH STULATKÓW

W kilku krajach Europy, a także w Stanach Zjednoczonych i Japoni stulatkowie objęci zostali szerokimi projektami badawczymi. Obecny 1999 rok został przez WHO ogłoszony Rokiem Seniora. Pozwoli to zwrócić większą uwagę nie tylko środowisk lekarskich i naukowych, ale również polityków na ważkość problemu starzenia się społeczeństw.

Również w Polsce podjęliśmy działania zmierzające do utworzenia programu badań stulatków. Profesor Jacek Kuźnicki (vice dyrektor Międzynarodowego Instytutu Biologii Komórkowej i Molekularnej) oraz osoba pisząca te słowa przyczynili się do powstania ogólnopolskiego „Programu Polskich Stulatków”. Dane Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji wskazywały, że w sierpniu ubiegłego roku żyje w Polsce 1951 stulatków. Do wszystkich wysłaliśmy zaproszenie do udziału w programie. Część adresów okazała się nieaktualna, 898 respondentów nie odpowiedziało na nasz list, a 63 zawierały odpowiedzi odmowne. Niemniej aż 304 osoby lub ich rodziny odpowiedziały pozytywnie na nasze zaproszenie do udziału w badaniach. Najstarsza z nich liczy sobie aż 111 lat!

Obecnie Komitet Organizacyjny, w skład którego wchodzi następujący naukowcy i lekarze: doc. dr hab. Maria Barcikowska, lek med. Maria Desperat (Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej-CMDiK, PAN), profesor dr hab. Krzysztof Galus (Instytut Geriatrii, CMDiK), profesor dr hab. Jacek Kuźnicki i dr Małgorzata Mossakowska (Międzynarodowy Instytut Biologii Komórkowej i Molekularnej) oraz doc. dr hab. Ewa Sikora, autorka tego artykułu (Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN) podjął dalsze kroki, których wynikiem było uzyskanie zgody na badania Komisji Etycznej oraz zorganizowanie na terenie całej

Polski grup lekarzy, którzy wiosną tego roku odwiedzą wszystkie osoby, które pisemnie potwierdziły zgodę na przeprowadzenie w trakcie wizyty badań przedmiotowych (w tym EKG), udzielenie odpowiedzi na szereg pytań umieszczonych w specjalnym kwestionariuszu oraz pobranie krwi w celu jej analizy i izolacji DNA i RNA z limfocytów. Kwestionariusz został opracowany według oryginału wykorzystywanego przez grupę włoską pracującą pod kierownictwem prof. Claudio Franceschi i przystosowany do naszych krajowych realiów. Zawiera on, między innymi, pytania dotyczące zarówno obecnego stanu zdrowia, sposobu odżywiania obecnie i w przeszłości, test sprawdzający pamięć oraz skalę depresji, a także pytania o długość życia członków najbliższej rodziny.

Projekt skupia wokół siebie lekarzy i badaczy zainteresowanych bardzo szerokimi aspektami starzenia i długowieczności Polaków. Każdy kto zobowiąże się do przestrzegania reguł opracowanych przez Komitet Organizacyjny, mających na względzie poza uzyskaniem nieocenionych danych naukowych, przede wszystkim dobro osoby badanej, a także zainteresowanie społeczeństwa losem starego człowieka w Polsce, może wziąć udział w naszym projekcie. Pytań jest bardzo wiele: w jakim stopniu badani cierpią na demencję, czy mają mutacje genów związanych z chorobą Alzheimera, chorobami nowotworowymi, jak funkcjonuje ich układ odpornościowy, czy pochodzą z rodzin długowiecznych, a jeśli tak to czy jesteśmy w stanie zidentyfikować „rodzinne markery długowieczności”, czy ich długowieczność jest związana z niską plennością, jakie czynniki środowiskowe mogły mieć wpływ na długość ich życia, jakie są różnice i podobieństwa genetyki i warunków życia polskich i innych stulatków, etc, etc, etc.

CENTENARIANS

Summary

Old-age survival has increased substantially since 1950 and the chance of surviving to old age (also centenarians) is increasing. This new demographic situation raises social, economic and health-care consequences which will direct public policy worldwide in the coming decades. Understanding of the biological basis of the ageing process is a major challenge. Ageing is a multifactorial process described by hundred theories, but not one of them is universal. The role of genes in ageing and longevity is at present commonly accepted. It is also believed that gene-environment interactions can greatly modify life-span. The contemporary evolutionary theory tells us that occurrence of ageing is

most plausibly explained by the observations that natural selection is relatively little concerned with events that happen later in the lifespan. It classifies the candidate genes specifying human ageing and longevity as homologous with genes that influence longevity in other species, genes that mediate cellular maintenance and repair and genes that are associated with susceptibility to major age-related diseases. Recently special attention has been focused on the oldest ones—centenarians that are relatively healthy and do not suffer from age-related diseases. Also in Poland a program devoted to study genetics of about 300 Polish centenarians has been developed.

LITERATURA

- CUTLER R. G., 1996. *Longevity determinant genes, cellular dysdifferentiation and oxidative stress*. [W:] *Oxidative stress and aging*. Birkhauser Verlag, Basel, Boston, Berlin, str. 15-21.
- FINCH C. E., COHEN, D. M., 1997. *Aging, metabolism, and Alzheimer disease: review and hypotheses*. *Exp. Neurol.* 143, 82-102.
- FINCH C. E., PIKE M. C., 1996. *Maximum life span predictions from the Gompertz mortality model*. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 51, B183-B194.
- FINCH C. E., TANZI R. E., 1997. *Genetics of aging*. *Science* 278, 407-411.
- HOLIDAY R. 1995 *Understanding ageing*, Cambridge University Press.
- JAZWINSKI S. M., 1996. *Longevity, genes, and aging*. *Science* 273, 54-59.
- KIRKWOOD T. B., 1996. *Human senescence*. *Bioessays* 18, 1009-1016.
- KIRKWOOD T. B., 1997. *The origins of human ageing*. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 352, 1765-1772.
- KIRKWOOD T. B., KOWALD A., 1997. *Network theory of aging*. *Exp. Gerontol.* 32, 395-399.
- MARTIN G. M., 1997. *Genetics and the pathobiology of ageing*. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 352, 1773-1780.
- MARTIN G. M., AUSTAD, S. N., JOHNSON, T. E., 1996. *Genetic analysis of aging: role of oxidative damage and environmental stresses*. *Nature Genetics* 13, 25-34.
- PAWELEC G., REMARQUE E., BARNETT Y., SOLANA R., 1998. *T cells and aging*. *Front. Biosci.* 3, d59-d99.
- SMITH D. W., 1994. *The tails of survival curves*. *Bioessays* 16, 907-911.
- SOHAL R. S., WEINDRUCH R., 1996. *Oxidative stress, caloric restriction, and aging*. *Science* 273, 59-63.
- TOWER J., 1996. *Aging mechanisms in fruit flies*. *Bioessays* 18, 799-807.
- VAUPEL J. W., CAREY J. R., CHRISTENSEN K., JOHNSON T. E., YASHIN A. I., HOLM N. V., IACHINE I. A., KANNISTO V., KHAZAEI A. A., LIEDO P., LONGO V. D., ZENG Y., MANTON K. G., CURTSINGER J. W., 1998. *Biodemographic trajectories of longevity*. *Science* 280, 855-867.
- WESTERNDORP R. G. J., KIRKWOOD T. B. L., 1998. *Human longevity at the cost of reproductive success*. *Nature* 396, 743-746.
- WOOD W. B., 1998. *Aging of C. elegans: mosaics and mechanisms*. *Cell* 95, 147-150.
- YU, C. E., OSHIMA, J., FU, Y. H., WIJSMAN, E. M., HISAMA, F., ALISCH, R., MATTHEWS, S., NAKURA, J., MIKI, T., OUAIS, S., MARTIN, G. M., MULLIGAN, J., SCHELLENBERG, G.D., 1996. *Positional cloning of the Werner's syndrome gene*. *Science* 272, 258-262.