

PIOTR CHMIELEWSKI

*Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Chalubińskiego 6a, 50-368 Wrocław
E-mail: piotr.chmielewski@umed.wroc.pl*

TEORIA SEZONOWEGO PROGRAMOWANIA DŁUGOWIECZNOŚCI

WPROWADZENIE

Długość życia jest podstawowym parametrem historii życia, który zależy od wielu zmiennych, w tym od przebiegu i czynników rozwoju oraz różnych czynników ekologicznych (klimat, pasożyty), medycznych (profilaktyka chorób, opieka medyczna), społecznych (status społeczno-ekonomiczny, wsparcie społeczne), a także behawioralnych i losowych (zachowania ryzykowne, wypadki). Rozwój organizmu jest zaprogramowany i także podlega wpływom czynników endogennych (determinanty rozwoju), środowiskowych (modyfikatory rozwoju), paragenetycznych, tj. czynników genetycznych związanych z organizmem matki, ale oddziałujących na rozwój płodu i na ekspresję jego genów na zasadzie „rezonansu genetycznego”, pozagenetycznych czynników matczyńskich oraz od trybu i stylu życia, w tym diety i poziomu aktywności fizycznej. Nabyte podczas rozwoju organizmu modyfikacje mogą w pewnym stopniu wpływać na proces starzenia się i osobniczą długość życia (GAVRILOV i GAVRILOVA 1991, ARKING 2006, WOLAŃSKI 2012).

Przyjmuje się zatem, że rozwój jest zaprogramowany, podczas gdy długość życia, podobnie jak starzenie się, jest zbyt złożonym i łatwo podlegającym wpływom różnych czynników, wieloaspektowym procesem biologicznym, który nie podlega mechanizmom zaprogramowania. Nie wyklucza to jednak wpływu przebiegu rozwoju i oddziaływania czynników rozwoju czy środowiska, zwłaszcza tych, które oddziaływały na rozwijający się organizm w „okresach krytycznych” we wczesnych etapach ontogenezy progresywnej,

na obraz starzenia się organizmu i zdolność do przeżycia. Wykazano, że udział i znaczenie poszczególnych czynników z danej grupy w kształtowaniu się stanu zdrowia i wyznaczaniu długowieczności wykazują zmienność międzyosobniczą oraz w przebiegu rozwoju ontogenetycznego (CREWS 2003).

Zgodnie z tradycyjnymi poglądami, w kształtowaniu się stanu zdrowia w życiu dorosłym i wyznaczaniu osobniczej długości życia największe znaczenie mają różne elementy trybu i stylu życia, natomiast czynniki dziedziczne, w przypadku osób zdrowych, ogrywają znacznie mniejszą rolę. Coraz więcej danych eksperymentalnych i epidemiologicznych wskazuje jednak, że podczas ontogenezy dochodzi do licznych interakcji pomiędzy czynnikami środowiskowymi i endogennymi, co stanowi podłoże tzw. plastyczności rozwojowej (BATESON i współaut. 2004, GLUCKMAN i współaut. 2005). Zmiany informacji epigenetycznej, które mogą powstać w wyniku oddziaływania czynników endogennych lub środowiskowych, zwłaszcza takich jak: dieta, żywienie czy infekcje przebyte w życiu płodowym i w pierwszych latach życia, mogą mieć dalekosiężne skutki i wpływać na stan zdrowia, długość życia i szanse osiągnięcia długowieczności (HUNTINGTON 1938, GAVRILOV i GAVRILOVA 1999, DOBLHAMMER i VAUPEL 2001, VAISERMAN i współaut. 2002, LERCHL 2004, TANG i HO 2007, WELLS 2011, LANGLEY-EVANS 2015).

Od kilkudziesięciu lat wyniki licznych badań klinicznych, eksperymentalnych, demograficznych i epidemiologicznych jednoznacznie wskazują, że czynniki środowiskowe z wczesnych etapów rozwoju ontogene-

tycznego, a zwłaszcza te oddziałujące na rozwijający się organizm w „okresach krytycznych” rozwoju, mogą w pewnym stopniu decydować o stanie zdrowia danej osoby wiele lat później oraz wpływać na osobniczą długość życia. Zjawisko to określa się jako wczesne lub płodowe pochodzenie chorób u dorosłych (ang. early or fetal origin of adult diseases) albo też programowanie płodowe/wewnątrzmaciczne (ang. fetal/intrauterine programming). Proces takiego „programowania” polega na wpływie różnych czynników środowiskowych lub endogennych na strukturę i funkcje komórek rozwijającego się płodu lub małego dziecka oraz na wywołaniu specyficznych zmian biochemicznych, fizjologicznych i morfologicznych w komórkach, tkankach i narządach ustroju, przez co nie ogranicza się do modyfikacji genotypu, ale ma także swoje skutki w odniesieniu do fenotypu (BARKER 1998). Zmiany te ulegają utrwaleniu poprzez procesy regulacji epigenetycznej ekspresji genów, przy czym sam proces programowania może zachodzić w oparciu o kilka różnych mechanizmów (TANG i HO 2007, TAYLOR 2010, WELLS 2011, VAISERMAN 2014, LANGLEY-EVANS 2015).

Typowym przykładem może być bezpośredni wpływ ograniczenia podaży substancji odżywczych wraz z wyraźnym spadkiem kaloryczności pokarmu, co wpływa na zmniejszenie się ilości komórek, tkanek i wielkości narządów (BARKER 1998, 2006). Można więc założyć, że w pewnym specyficznym okresie rozwoju prenatalnego, metabolizm płodu zostaje „zaprogramowany” na późniejsze życie na podstawie informacji pochodzących ze środowiska, a dotyczących ilości i jakości pokarmu, który płód otrzymuje od matki. Jeśli np. ilość kalorii w pokarmie jest wówczas istotnie obniżona, to metabolizm płodu zostaje zaprogramowany w trybie oszczędności i ma to długotrwałe konsekwencje zdrowotne. W szczególności długotrwała hipoglikemia w życiu płodowym aktywuje zespół mechanizmów adaptacyjnych, takich jak obniżone wydzielanie insuliny i zwiększona insulinooporność obwodowa, dzięki czemu względnie większa ilość glukozy jest dostępna dla najważniejszych dla przeżycia narządów (np. mózg), a mniejsza dla innych (np. trzustka). Przemiany te działają w oparciu o mechanizmy adaptacyjne i kompensacyjne, które w warunkach środowiskowej deprivacji kalorycznej zwiększają szanse przeżycia (WELLS 2011, VAISERMAN 2014). Są to jednak długotrwałe działające w ontogenezie przemiany metaboliczne, dotyczące między innymi zmniejszenia produkcji insuliny i wzrostu obwodowej wrażliwości na ten hormon, które mają dalekosiężne skutki czy reperkusje zdrowotne (LANGLEY-EVANS 2015). Ustanie

deprivacji kalorycznej i poprawa warunków żywieniowych pod względem ilości i jakości pokarmu w ontogenezie postnatalnej prowadzą paradoksalnie do rozwoju poważnych zaburzeń metabolicznych, chorób oraz skrócenia się długości życia, gdyż występuje niezgodność czy niedopasowanie, które nie mogą być już wyrównane za pomocą odpowiednich i dostatecznych mechanizmów kompensacyjnych. Zjawiska te, w oparciu o różne mechanizmy biologiczne i przyczyny proksymalne (np. niedobór lub nadmiar kalorii w rozwoju prenatalnym), mogą być podłożem rozwoju między innymi takich chorób jak: cukrzyca typu 2, miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, inne choroby układu sercowo-naczyniowego, osteoporoza, niektóre nowotwory, zespół metaboliczny, depresja, co wiąże się ze skróceniem okresu zdrowia (ang. health span) oraz długości życia (ang. lifespan).

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie i charakterystyka obowiązujących obecnie teorii i modeli oraz dyskusja wyników wybranych badań epidemiologicznych oraz demograficznych, poświęconych efektowi miesiąca/sezonu urodzenia w odniesieniu do długowieczności człowieka. Przedstawię to w aspekcie paradygmatu określanego w biogerontologii jako teoria sezonowego programowania długowieczności (ang. the theory of seasonal programming of longevity).

CZYNNIKI DETERMINUJĄCE DŁUGOŚĆ ŻYCIA I DŁUGOWIECZNOŚĆ

Długość życia jest przykładem poligenicznej cechy wieloczynnikowej, która zależy od oddziaływania wielu genów nieallelicznych, a także od wielu grup czynników wewnętrznych, zewnętrznych oraz od trybu i stylu życia. Rozwój organizmu zależy od programu endogenego (czynniki genetyczne i dziedziczne modyfikacje epigenetyczne), czynników środowiskowych (dieta, klimat, poziom zanieczyszczeń, pasożyty, inne czynniki ekologiczne) oraz od trybu i stylu życia. Udział poszczególnych czynników z danej grupy w kształtowaniu się długości życia wykazuje zmienność międzyosobniczą oraz w przebiegu rozwoju ontogenetycznego (CREWS 2003).

Starzenie się i długowieczność mają pewną składową genetyczną (np. polimorfizm genów), aczkolwiek przyjmuje się, że nie ma „genów starzenia się” jako takich. Procesy takie jak starzenie się i wyznaczanie osobniczej długości życia są zatem bardzo złożone, wieloaspektowe i w zasadzie niezaprogramowane. Pogląd taki podziela obecnie większość badaczy. Jednak należy zauważyć, że według niektórych autorów, starzenie się organizmu jest teleologiczne (celowe), w

pewnym sensie „altruistyczne”, zaprogramowane, kontrolowane przez zespół czynników genetycznych oraz ma wartość adaptacyjną (teoria fenoptozy Skulacheva i Longo, teoria demograficzna Mitteldorfa i inne teorie adaptacyjnego starzenia się). Według niektórych, nowszych poglądów, cały rozwój podlega ścisłej i precyzyjnej kontroli na poziomie molekularnym przez kinazę treoninowo-serynową, czyli mechanistyczny cel rapamycyny (ang. mechanistic target of rapamycin, MTOR) i inne czynniki molekularne, składające się razem na tzw. „quasi-program”. Starzenie się może być rozpatrywane jako pochodna rozwoju, przez co można je także uznać za niezaprogramowaną, bezcelową jego „kontynuację” (teoria hiperfunkcji kinazy MTOR i „quasi-programu” Blagosklonnego). Są to jednak nowe i dość kontrowersyjne modele, których poprawność jest obecnie przedmiotem dyskusji, a założenia i hipotezy są testowane. Teorie te wymagają bowiem zmiany obowiązującego we współczesnej biogerontologii paradygmatu.

Jednak na podstawie licznych badań udało się już wykazać, że przebieg rozwoju, a zwłaszcza wczesnych etapów rozwoju progresywnego w ontogenezie i różnorodnych czynników wewnętrznych lub środowiskowych, oddziałujących wówczas na rozwijający się płód, może wpływać na przebieg starzenia się organizmu oraz na stan zdrowia w życiu dorosłym i na osobniczą długość życia, a więc również na szanse osiągnięcia długowieczności. Należy zauważyć, że „długość życia” jest pojęciem niejednoznacznym, które podobnie jak „starzenie się”, może być różnie rozumiane, definiowane i interpretowane, w zależności od kontekstu i różnych potrzeb badawczych (ARKING 2006, McDONALD 2013). W związku z tym, aby uniknąć nieporozumień, przyjęto w gerontologii za obowiązujące rozróżnienie między takimi pojęciami jak: osobnicza długość życia (ang. individual lifespan, ILS), średnia dla danej grupy badawczej czy populacji (ang. average lifespan, ALS) i maksymalna długość życia (ang. maximum lifespan, MLS). Ponadto można wyróżnić maksymalną dającą się osiągnąć długość życia (ang. maximum achievable lifespan, MALS).

Duża zmienność osobniczej długości życia jest jednym z podstawowych problemów metodologicznych w badaniach gerontologicznych. Szacuje się, że nawet 70-80% zarodków ginie jeszcze przed zagnieżdżeniem się blastocysty w ścianie trzonu macicy lub niedługo po tym etapie embriogenezy (DIAMOND 1987). Z drugiej strony, rekord MLS wynosi obecnie 122 lata i istnieje szansa, że zostanie w przyszłości przekroczony. Problem istnienia ostatecznej teoretycznej granicy MALS

nie został jeszcze rozstrzygnięty, choć niektórzy autorzy przyjmują zakres 120-130 lat. Nawet po wyeliminowaniu tych skrajności, zmienność długości życia pozostaje duża w każdej populacji, a istotne różnice występują nawet między bliźniętami monozygotycznymi. Co więcej, istotne różnice utrzymują się także w warunkach laboratoryjnych, w których wpływy czynników genetycznych i środowiskowych, oddziałujących na identyczne genetycznie osobniki, na przykład nicienia *Caenorhabditis elegans*, żyjące w jednakowych warunkach środowiskowych, pozostają pod ścisłą kontrolą.

W wyniku poprawy warunków życia, rozwoju higieny, medycyny oraz techniki, co przejawia się zdrowszym trybem życia, poprawą diety, większą świadomością zdrowotną społeczeństwa, skuteczną profilaktyką wielu chorób, zmniejszeniem umieralności okołoporodowej itd., obserwuje się wzrost oczekiwanej dalszej długości trwania życia w wieku x (ang. life expectancy, e_x), którą w momencie urodzenia oznacza się jako e_0 . Jest to prosta wielkość statystyczna, często używana w demografii i epidemiologii, która wyraża liczbę lat, jaka pozostała do przeżycia przeciętnemu osobnikowi w określonym wieku, należącemu do konkretnej kohorty urodzeniowej. Jeśli więc w wyniku polepszenia lub pogorszenia się warunków bytowych, zmianie ulegnie średnia długość życia, to zmieni się również szacowana na jej podstawie e_0 , która zawiera w sobie umieralność, jaka występowała we wszystkich grupach wiekowych w danej populacji. Długowieczność (ang. longevity) odnosi się natomiast do sytuacji, w której osobnicza długość życia jest większa od oczekiwanej dalszej długości trwania życia w chwili narodzin ($ILS > e_0$). Można też przyjąć, iż jest to długość życia większa od średniej populacyjnej. Zdaniem innych autorów, za długowieczne można uznać osoby, które żyją dłużej niż 80 lat, a według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), długowieczność to wiek powyżej 90 lat.

Aby ocenić i porównać długowieczność różnych grup ludzi (populacji lub osób różniących się daną cechą), stosuje się trzy metody. Pierwsza polega na porównywaniu analogicznych grup wiekowych pod względem wielkości e_x , druga na porównaniu ich wskaźników umieralności w określonej jednostce czasu (liczba zgonów/100.000 osób/rok), co stanowi odwrotność długowieczności. Trzecia metoda opiera się na określeniu i porównaniu odsetka osób najbardziej długowiecznych – zwykle bierze się pod uwagę stulatków. Wielkość MLS jest stosunkowo stała dla wszystkich populacji, zdeterminowana gatunkowym programem starzenia się,

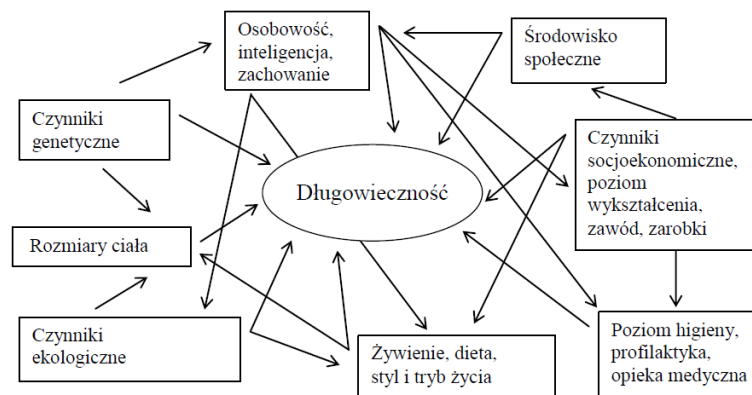
który prawdopodobnie nie uległ większym zmianom od czasu powstania naszego gatunku. Wielkość e_x ogólnie wzrasta od czasów starożytnych, choć w tym okresie występowały zmiany w obu kierunkach (BARBI i współaut. 2008). Występujące zmiany wskaźników umieralności dzieci i osób dorosłych w danej populacji, przekładające się na zmiany ALS i e_x , zależą od zespołu czynników biologicznych, ekologicznych, socjologicznych, politycznych i ekonomicznych, oddziałujących w określonym miejscu i czasie na daną grupę ludzi (BUTLER i JASMIN 2000). Występują też pewne różnice międzypokoleniowe oraz międzypopulacyjne pod względem podatności na oddziaływanie wyżej wymienionych grup czynników (CREWS 2003).

Zdaniem niektórych autorów błędem jest zatem porównywanie wielkości e_x różnych populacji, na które oddziałują odmienne grupy czynników determinujących i modyfikujących długość życia, zwłaszcza w kontekście określania szybkości procesów starzenia się. Na temat różnic pod względem tempa starzenia się nie można wypowiadać się znając jedynie średnią długość życia, ponieważ podobnie jak procesy siwienia włosów lub powstawania zmarszczek, wielkość ta nie stanowi wiarygodnego miernika czy wyznacznika szybkości starzenia się (KOWALD 2002). Mimo wszystko, porównanie ALS lub e_x różnych grup ludzi może w przybliżeniu odzwierciedlać dobrostan środowiska i ogólną kondycję biologiczną osobników, zwłaszcza jeśli są to populacje żyjące w podobnych lub w dobrych warunkach środowiskowych (LERCHL 2004).

Na potrzeby biogerontologii czynniki wpływające na proces starzenia się i długość życia dzieli się na stałe i zmienne (GAVRI-

LOV i GAVRILOVA 1991). Do pierwszej grupy można zaliczyć m.in.: płeć, genotyp, pochodzenie etniczne, wiek rodziców w momencie poczęcia danej osoby, kolejność urodzenia, liczbę rodzeństwa, wielkość rodziny, warunki i czynniki panujące we wczesnych etapach ontogenezy, które mają odległe skutki zdrowotne, cechy psychiczne, osobowość, charakter i inteligencję. Druga grupa obejmuje czynniki plastyczne, podlegające w większym stopniu modyfikacji w trakcie ontogenezy. Wśród tych licznych modyfikatorów długości trwania życia można wymienić takie czynniki jak: warunki środowiskowe i czynniki ekologiczne (drobnoustroje chorobotwórcze, pasożyty, toksyny, promieniowanie, zanieczyszczenia środowiska, wypadki), tryb życia, poziom stresu, traumatyczne przeżycia psychiczne, ilość snu, dieta, sposób odżywiania się, używki, niedobory pokarmowe, poziom aktywności fizycznej, kondycja zdrowotna, choroby, wsparcie społeczne czy stan cywilny. Obie te grupy czynników, tj. determinanty i modyfikatory długości życia, tworzą sieci wzajemnych oddziaływań i sprzężeń zwrotnych (Ryc. 1). Interesujące jest przy tym to, iż część ważnych czynników, wyznaczających szanse na osiągnięcie długowieczności, jest w pewnej mierze zaangażowana w kształtowanie zmienności rozmiarów ciała, tj. wysokości i masy ciała. Dotyczy to zwłaszcza czynników genetycznych, środowiskowych, warunków we wczesnych etapach ontogenezy oraz trybu i stylu życia.

Stare porzekadło żydowskie, zapisane w apokryfach, które brzmi: „Jeśli chcesz długo żyć, dobrze wybierz swoich rodziców”, wskazuje nie tylko na czynniki genetyczne i czynniki związane z organizmem matki, takie jak warunki rozwoju w okresie prenatalnym, poziom hormonów, witamin i innych



Ryc. 1. Wybrane czynniki biologiczne, psychiczne i społeczne, tworzące konstelację zmiennych oddziałujących na długowieczność i na siebie nawzajem, na podstawie modelu długowieczności BOLSA (BUTLER i JASMIN 2000, zmodyfikowane).

substancji aktywnych biologicznie w środowisku wewnątrzmacicznym, kolejność urodzenia itp., ale także na znaczenie zespołu czynników społeczno-ekonomicznych (SES), takich jak np.: poziom inwestycji rodzicielskich, zamożność rodziny, tryb życia rodziców, poziom ich wykształcenia, dostępność opieki medycznej, czy otrzymywane „wsparcie społeczne”. Wiadomo, że żonaci mężczyźni charakteryzują się lepszym ogólnym stanem zdrowia, wyższą kondycją biologiczną oraz większą oczekiwaną dalszą długością trwania życia w wieku x w porównaniu do kawalerów i wdowców. Tłumaczy się to zwykle korzystnymi czynnikami wynikającymi z „ochronnego działania” małżeństwa (m.in.: wsparcie otrzymywane od partnera życiowego, ograniczenie zachowań ryzykownych, zdrowszy styl życia itp.). Niewykluczone, że zjawisko to wynika także z selekcji do małżeństwa (UMBERSON 1992), w której kobiety preferują mężczyzn mających wyższą kondycję biologiczną, lepszy stan zdrowia, niższy poziom maskulinizacji, czyli też testosteronu, co wiąże się z większą wiernością, uczuciowością, opiekuńczością i troskliwością u mężczyzn żonatych w porównaniu do kawalerów. Kobiety z reguły preferują te cechy w aspekcie doboru do związku długoterminowego, a ponadto poszukują mężczyzn mających większe zasoby (ang. resources), czyli większą ambicję, inteligencję, wykształcenie, zamożność, czyli ogólnie status społeczno-ekonomiczny, co w pewnym sensie wynika z uwarunkowań ewolucyjnych (CHMIELEWSKI 2012). Wyniki badań epidemiologicznych wykazały z kolei, że samotność jest czynnikiem istotnie zwiększającym umieralność w przypadku mężczyzn, ale nie w przypadku kobiet (KANDLER i współaut. 2007). Nie jest na razie jasne, czy samotne życie jest czynnikiem negatywnie wpływającym na stan zdrowia i długość życia mężczyzn, czy raczej mężczyźni mający z różnych przyczyn zwiększone ryzyko zgonu (np.: stosujący niezdrową dietę, mający nieodpowiedni tryb i styl życia, wykazujący zachowania ryzykowne, agresywne itp.) są rzadziej preferowani jako partnerzy życiowi i z tego wynika ich samotność.

SEZON URODZENIA A DŁUGOŚĆ ŻYCIA

Prawdopodobnie pierwszym badaczem, który wykazał istnienie związku między sezonem/miesiącem urodzenia a długością życia u ludzi był Ellsworth Huntington. Na podstawie analizy około 39.000 wpisów dotyczących dat urodzenia i zgonu w rodzinach pochodzących z różnych rejonów Stanów Zjednoczonych zauważył on, że osoby

urodzone w lutym lub marcu żyły istotnie dłużej od urodzonych w lipcu czy sierpniu (HUNTINGTON 1938). Odkrycie to było inspiracją dla wielu badaczy i współcześnie sezonowość różnych cech biologicznych, w tym behawioralnych, jest przedmiotem licznych badań (CREWS 2003).

W latach 80. XX w. japońscy badacze Miura i Shimura, na podstawie danych dotyczących absolwentów uniwersytetu medycznego w Tokio i pacjentów szpitala psychiatrycznego, stwierdzili, że osoby urodzone w okresie od maja do lipca charakteryzowały się krótszą oczekiwaną dalszą długością trwania życia w wieku x (ang. life expectancy) w okresie od 70. do 75. roku życia, w porównaniu do rówieśników urodzonych w innych miesiącach danego roku. Przeprowadzone w latach 90. ubiegłego wieku badania wiejskich dzieci z Gambii wykazały natomiast, że większa umieralność występuje u osób urodzonych w porze suchej, a mniejsza u tych, które urodziły się w porze deszczowej (MOORE i współaut. 1997).

Poszukując nowych predyktorów długowieczności, na podstawie analizy 4911 archiwalnych wpisów dotyczących długości życia w europejskich rodzinach arystokratycznych (badano dorosłe kobiety urodzone w latach 1800-1880, które w momencie zgonu miały co najmniej 30 lat), gerontolodzy Leonid Gavrilov i Natalia Gavrilova stwierdzili, że miesiąc urodzenia był wiarygodnym i silnym predyktorem długości życia, a efekt miesiąca urodzenia nie był artefaktem, jak początkowo zakładano. Aby to wykazać, badacze ci kontrolowali wpływy takich czynników jak: rok urodzenia (ze względu na wydłużanie się dalszego oczekiwanego trwania życia w kolejnych kohortach urodzeniowych), długość życia obojga rodziców (ze względu na genetyczne uwarunkowania długowieczności), wiek matki i ojca w momencie narodzin badanej osoby, kolejność urodzenia, narodowość, przyczyna zgonu czy utrata jednego lub obojga rodziców przed 20. rokiem życia (GAVRILOV i GAVRILOVA 1999). Kobiety urodzone w maju lub grudniu żyły około trzech lat dłużej w porównaniu do rówieśniczek urodzonych w sierpniu (analiza regresji wielorakiej, $p < 0,001$).

Swoje niezwykle odkrycie badacze ci opisywali w następujący sposób: „Fakt, że tak wczesna okoliczność ludzkiego życia jak miesiąc urodzenia może mieć znaczące skutki trzydzieści lat później w aspekcie zdolności do przeżycia, jest absolutnie niezwykle. Wskazuje on bowiem na możliwość istnienia okresów krytycznych w przebiegu rozwoju, kiedy organizm jest szczególnie wrażliwy na sezonową zmienność warunków życia w przeszłości (na przykład zmiany podaży wi-

tamin itp.). Wiadomo, że niedobory kwasu foliowego, niacyny, witaminy B₁₂, B₆, C i E wydają się naśladować uszkodzenia DNA na skutek promieniowania, kiedy dochodzi do uszkodzeń jednej lub obu nici, pęknięć spowodowanych stresem oksydacyjnym lub obu tych zjawisk, co może przyczynić się do przedwczesnego starzenia się” (GAVRILOV i GAVRILOVA 1999).

HIPOTEZY DOTYCZĄCE MECHANIZMÓW SEZONOWEGO PROGRAMOWANIA DŁUGOWIECZNOŚCI

Obecnie istnieje kilka hipotez i modeli dotyczących bezpośrednich przyczyn efektu miesiąca/sezonu urodzenia w odniesieniu do długowieczności. Najczęściej wymieniana jest jednak cztery koncepcje, zaproponowane przez DOBLHAMMER i VAUPELA (2001) na podstawie ich własnych badań, które jednak pozostają aktualne i w świetle współczesnych ustaleń i odkryć wydają się najbardziej przekonujące. Są to mianowicie:

(1) Hipoteza sezonowego zaprogramowania, zwana także hipotezą upośledzenia wewnątrzmacicznego (ang. the debilitation in utero hypothesis), w której zakłada się, że ilość i jakość składników odżywczych oraz związków biologicznie czynnych (np.: witamin, hormonów, insulinopodobnych czynników wzrostu, czyli somatomedyn IGFs itp.), dostępnych dla płodu i noworodka, decyduje o dostosowawczym zaprogramowaniu metabolizmu dziecka na całe późniejsze życie. Jest to pogląd wywodzący się bezpośrednio od teorii wczesnego pochodzenia chorób (BARKER 1998, 2006). W szczególności hipoteza ta dotyczy sytuacji, w której w danym okresie krytycznym występuje zależny od pory roku niedobór pewnych substancji biologicznie czynnych, co może negatywnie wpływać na zdrowie oraz długość życia. Brak ten wiąże się jednak ze specyficznymi zmianami na poziomie epigenetycznym, co jest dziedziczone przez potomstwo. Jednak efekt ten w kolejnych pokoleniach słabnie (tzw. „efekt babci”). Miesiąc/sezon urodzenia jest więc jedynie wskaźnikiem sezonowo zmiennych warunków środowiskowych, oddziałujących podczas wczesnych etapów ontogenezy i powodujących określone zmiany na poziomie epigenetycznym.

(2) Hipoteza ukrytych czynników społecznych dotyczy sytuacji, w której kobiety mające niższy status społeczno-ekonomiczny częściej zachodzą w ciążę w pewnych miesiącach roku. Niektóre badania prowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazywały bowiem, że kobiety pochodzące z ubogich rodzin częściej zachodzą w ciążę wiosną. Wynika z tego, że znaczną część dzieci urodzo-

nych zimą stanowią te, na które oddziaływał zespół niekorzystnych czynników (przede wszystkim kondycja biologiczna matki, stan jej odżywienia, dieta, poziom stresu, używki, warunki życia w rodzinie).

(3) Hipoteza interakcji między wiekiem a sezonowością zgonów, nazywana niekiedy hipotezą artefaktu, opiera się na założeniu, iż występują naturalne związki między ryzykiem zgonu a wiekiem biologicznym osób zmarłych. Oznacza to, że osoba urodzona w kwietniu jest starsza niż urodzona w grudniu, gdy działa sezonowy czynnik zwiększający dodatkowo ryzyko zgonu u osób starszych (głównie mrozy i upały, choć w mniejszym stopniu również zanieczyszczenia środowiska, smog lub szczyt zachorowań na grype i inne choroby infekcyjne), tak więc po prostu częściej umierają osoby starsze. Zależność ta niekoniecznie musi być liniowa, gdyż wiek chronologiczny nie zawsze odpowiada wiekowi biologicznemu.

(4) Hipoteza wczesnej selekcji dotyczy sytuacji, w której występuje zróżnicowane przeżycie i selekcja na wczesnych etapach rozwoju. Obserwowane w życiu dorosłym skutki, np. pod względem długowieczności, stanu zdrowia, różnych cech fenotypowych, podatności na określone choroby itd., są konsekwencją zmian w puli genetycznej, co ma wynikać z selekcji naturalnej we wczesnych okresach rozwoju ontogenetycznego.

Na podstawie dotychczasowych badań efektu miesiąca/sezonu urodzenia (ang. the month/season of birth effect) na świecie wiadomo, że do cech podlegających tego typu wpływom u człowieka można zaliczyć nie tylko długość życia, ale także takie cechy jak: wysokość ciała (WEBER i współaut. 1998), zdolności reprodukcyjne (LUMMAA 2003, HUBER i współaut. 2004), wydolność psychofizyczną, temperament, skłonności samobójcze (SALIB i CORTINA-BORJA 2006, DÖME i współaut. 2010, ANTONSEN i współaut. 2012), zachorowalność na niektóre choroby, na przykład schizofrenię (TORREY i i współaut. 1997), chorobę Alzheimera (VÉZINA i współaut. 1996), autyzm (STEVENS i współaut. 2000) oraz niektóre nowotwory, w tym raka piersi (YUEN i współaut. 1994). W przypadku nowotworów, które są ściśle związane z trybem i stylem życia (np. rak płuc), nie wykazano tego typu zależności (KAPITÁNY i współaut. 2011).

Należy jednak zauważyć, że związek pomiędzy miesiącem urodzenia a długością życia zasługuje na szczególną uwagę, gdyż miesiąc/sezon urodzenia jest obecnie wykorzystywany w epidemiologii i gerontologii jako ważny wskaźnik warunków we wczesnych etapach ontogenezy, które mogą mieć odległe skutki zdrowotne, a tym samym

może stanowić predyktor szybkości starzenia się i długowieczności w danej populacji. Efekt miesiąca urodzenia w odniesieniu do długości życia niesie bowiem w sobie sumaryczny wpływ, jaki sezonowe zmiany innych cech biologicznych człowieka mają na całkowitą zdolność do przeżycia. Poza tym, znając charakter efektu miesiąca urodzenia dla danego obszaru geograficznego (prawdopodobnie występuje zmienność klinowa) można testować hipotezy dotyczące jego przyczyn, a nawet próbować przewidywać, w których miesiącach roku najkorzystniej jest zachodzić w ciążę z punktu widzenia zdrowia i długości życia potomstwa.

BADANIA DEMOGRAFICZNE I EPIDEMIOLOGICZNE

W wielu populacjach na świecie stwierdzono występowanie efektu miesiąca/sezonu urodzenia w odniesieniu do długości życia, lecz wiadomo, że występują pewne różnice międzypopulacyjne pod względem siły i charakteru tego zjawiska. Efekt ten jest zwykle nieco bardziej wyraźny u płci męskiej, ponieważ jest ona bardziej wrażliwa na oddziaływanie czynników środowiskowych, co określa się jako większą ekosensytywność płci męskiej. W kolejnych pokoleniach siła efektu jest często coraz słabsza, co tłumaczy się tym, że zdrowszy tryb życia i sposób odżywiania się kobiet w ciąży w krajach wysoko rozwiniętych częściowo zrekompensowały sezonowe wahania w podaży różnych substancji biologicznie czynnych, które w pewnej mierze mogły odpowiadać za występowanie obserwowanych różnic (GAVRILOV i GAVRILOVA 1999, DOBLHAMMER i VAUPEL 2001, VAISERMAN i współaut. 2002, LERCHL 2004, VAISERMAN 2014, LANGLEY-EVANS 2015). Na podstawie porównań międzypopulacyjnych udało się wykazać, że im wyższy status społeczno-ekonomiczny i poziom wykształcenia matek, tym słabszy efekt miesiąca urodzenia.

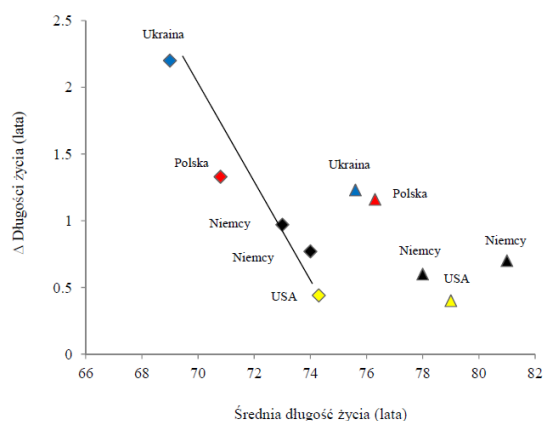
W celu ustalenia przyczyn takiego efektu porównano jego charakter i siłę w wybranych populacjach, zwracając uwagę na miejsce urodzenia i zgonu badanych oraz typowy obraz badanej zależności występującej na obu półkulach (DOBLHAMMER i VAUPEL 2001). W dwóch krajach na półkuli północnej: Austrii i Danii, osoby urodzone w miesiącach jesienno-zimowych (od października do grudnia) żyły istotnie dłużej od urodzonych wiosną (od kwietnia do czerwca). Dane dotyczące Australii ujawniły, że efekt ten jest tam o pół roku przesunięty w stosunku do krajów na półkuli północnej, przy czym Brytyjczycy, którzy wyemigrowali do Australii i tam zmarli, wykazują obraz efektu typowy

dla półkuli północnej (miejsca narodzin), a nie dla półkuli południowej (miejsca zgonu). Obserwacji tej dokonano na podstawie losowej próby liczącej ponad milion osób, na którą nie oddziaływały żadne znane czynniki selekcji.

Na podstawie badania populacji ukraińskiej, obejmującego 101.634 osób zmarłych w Kijowie w latach 1990–2000 stwierdzono, że charakter zależności był bardzo podobny u obu płci, a najkrócej żyły osoby urodzone w przedziale kwiecień-lipiec, najdłużej zaś urodzone na początku i na końcu roku (VAISERMAN i współaut. 2002). Amplituda długości życia wynikająca z efektu miesiąca urodzenia wynosiła 2,6 roku (31 miesięcy) u mężczyzn i 2,3 roku (28 miesięcy) u kobiet. Uwzględniając całkowitą umieralność, uzyskaną poprzez dodanie zgonów ze znanych, głównych przyczyn w badanej populacji, wykazano, iż najdłużej żyły osoby urodzone w czwartym kwartale roku.

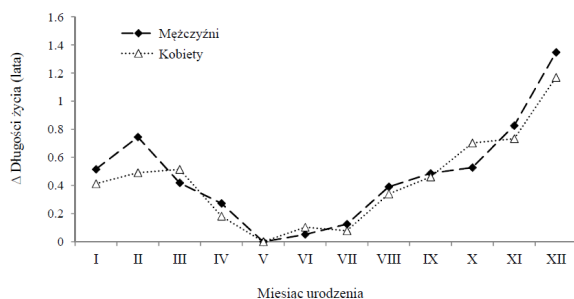
Badania przeprowadzone w populacji niemieckiej, dotyczące 188.515 osób zmarłych w 1984 r. oraz 188.850 osób zmarłych w 1999 r. ujawniły, że najniższą oczekiwaną dalszą długością trwania życia charakteryzują się osoby urodzone w przedziale od maja do lipca, najwyższą osoby urodzone między październikiem a grudniem, natomiast amplitudy tego efektu były większe u mężczyzn niż u kobiet (LERCHL 2004). Porównując uzyskane wyniki z danymi dotyczącymi Ukrainy i Stanów Zjednoczonych, Lerchl jako pierwszy zauważył, że ujawnia się korelacja ujemna pomiędzy średnią długością życia badanych (ALS) a amplitudą długości życia (Ryc. 2). Porównania pod tym względem przeprowadzone oddzielnie dla obu płci wykazały, że istotna statystycznie korelacja występuje u mężczyzn ($r = -0,986$; $p = 0,014$), ale nie u kobiet ($r = -0,675$; $p = 0,325$). Okazuje się, że im trudniejsze są warunki życia w danej populacji, czego przybliżonym wskaźnikiem czy odzwierciedleniem może być wartość ALS, tym silniejszy jest efekt miesiąca urodzenia. Poza tym, im większa ALS, tym mniejsze są różnice międzypłciowe pod względem amplitudy badanego efektu (na wykresie wartość ta oznaczona jest jako delta). Największe różnice występują na Ukrainie, a najmniejsze w USA i Niemczech (DOBLHAMMER i VAUPEL 2001).

Porównując daty urodzenia i zgonu oraz proporcje pomiędzy osobami urodzonymi w różnych miesiącach roku w Polsce, na podstawie danych archiwalnych z Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie ($n = 776.797$ osób zmarłych w Polsce w latach 2004–2008), udało się ustalić, że osoby urodzone w miesiącach jesienno-zimowych (zwłaszcza w grudniu i listopa-



Ryc. 2. Związek pomiędzy różnicą (delta) długości życia, wynikającą z efektu miesiąca urodzenia, a średnią długością życia (romb – mężczyźni, trójkąt – kobiety) na podstawie różnych danych; Ukraina (VAISERMAN i współaut. 2002), Niemcy (LERCHL 2004), USA (DOBLHAMMER i VAUPEL 2001), Polska (CHMIELEWSKI 2015).

dzie) żyły istotnie dłużej od osób urodzonych w miesiącach wiosenno-letnich (Ryc. 3 i 4). Okazuje się więc, że w populacji polskiej charakter omawianego efektu jest typowy i bardzo podobny do zaobserwowanego uprzednio u bliskich pod względem geograficznym populacji, a jego siła jest pośrednia pomiędzy występującą w populacji ukraińskiej i tą, która została stwierdzona w populacji niemieckiej (CHMIELEWSKI 2015). Wyniki te można zinterpretować w oparciu o model pierwszego trymestru ciąży jako okresu krytycznego w rozwoju prenatalnym lub wpływu czynników żywieniowych, a nawet samej temperatury otoczenia w momencie urodzenia (FLOURIS i współaut. 2009). W przypadku osób urodzonych w grudniu ten etap rozwoju ontogenetycznego przypadał na miesiące



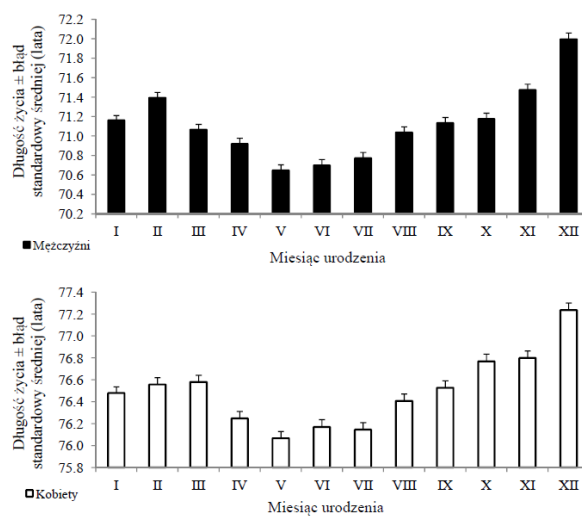
Ryc. 3. Długość życia w zależności od miesiąca urodzenia u osób zmarłych w wieku co najmniej 50 lat w Polsce ($n = 427.872$ mężczyzn i 348.925 kobiet), wyrażona jako różnica w stosunku do wartości referencyjnej w maju (CHMIELEWSKI 2015).

cieple, kiedy synteza witaminy D w skórze matki był na odpowiednim i wystarczającym poziomie, a temperatura otoczenia w chwili urodzenia stosunkowo niska. W przypadku osób urodzonych w miesiącach wiosenno-letnich ten krytyczny okres w rozwoju przypadał na miesiące zimne, kiedy tej witaminy brakowało, a w momencie urodzenia temperatura otoczenia była wyższa.

Duże badania epidemiologiczne przeprowadzone niedawno w populacji szwedzkiej, obejmujące ponad 6 milionów osób, potwierdziły ten charakterystyczny obraz efektu miesiąca urodzenia. Osoby urodzone pod koniec roku (listopad) miały bowiem najniższą umieralność, podczas gdy osoby urodzone wiosną lub latem miały większą umieralność (UEDA i współaut. 2013).

MECHANIZMY ODPOWIEDZIALNE ZA SEZONOWE PROGRAMOWANIE DŁUGOWIECZNOŚCI

Rozważając różne przyczyny efektu miesiąca urodzenia badacze podkreślają, że ogólny obraz i charakter tego zjawiska oraz czynniki modyfikujące jego siłę wskazują raczej na decydujące znaczenie wczesnego programowania w ontogenezie. W okresach krytycznych rozwoju możliwe są bowiem trwałe, nieodwracalne i dalekosiężne zmiany dotyczące struktury i funkcji organizmu, a zwłaszcza długotrwałych konsekwencji zdrowotnych sezonowego zaprogramowania metabolizmu (BARKER 1998, GAVRILOV i GAVRILOVA 1999, DOBLHAMMER i VAUPEL 2001, VAISERMAN i współaut. 2002, LERCHL 2004, TANG i Ho 2007, WELLS 2011, VAISERMAN 2014,



Ryc. 4. Długość życia (średnia \pm błąd standardowy średniej) w zależności od miesiąca urodzenia u osób zmarłych w wieku co najmniej 50 lat w Polsce ($n = 427.872$ mężczyzn i 348.925 kobiet).

LANGLEY-EVANS 2015). Zachodzą one pod wpływem różnych czynników środowiskowych (zwłaszcza klimatyczno-ekologicznych, takich jak: promieniowanie, nasłonecznienie, temperatura otoczenia, pokarm i jego wartość odżywcza, ale również np. wpływów takich jak infekcje lub silne czynniki emocjonalne), a także związanych ze środowiskiem wewnątrzmacicznym (poziom hormonów u matki, podaż witamin we krwi czy ilość przeciwciał). Tak więc, znaczenie „ukrytych” czynników społecznych, selekcji okołourodzeniowej, sezonowości urodzeń czy „artefaktu” jest mniej prawdopodobne, choć nie jest wykluczone, że te zjawiska również wywierają w pewnej mierze wpływ na ten efekt, modyfikując nieco jego lokalny obraz.

Występowanie obrazu efektu typowego dla półkuli północnej, który różni się od obserwowanego na półkuli południowej wskazuje na udział czynników globalnych, takich jak nasłonecznienie, a w konsekwencji zróżnicowany poziom biosyntezy witaminy D₃ w skórze matki. Różnice pod względem charakteru efektu stwierdzone u mieszkańców Australii i osób, które urodziły się w Wielkiej Brytanii, ale zmarły w Australii, wskazują z kolei na „piętno” wczesnych etapów ontogenezy (ciąża lub pierwsze lata po urodzeniu).

Znanych jest kilka okresów krytycznych w przebiegu rozwoju dziecka. W pierwszym trymestrze ciąży płód jest najbardziej wrażliwy na czynniki teratogenne, ksenobiotyki, alkohol, papierosy, stres i niedożywienie u matki. Jest to szczególnie krytyczny okres embriogenezy, kiedy występuje duże ryzyko wystąpienia wad rozwojowych. Poza tym, za okres krytyczny uważa się też moment narodzin oraz pierwsze lata życia. Jeśli założy się, że pierwszy trymestr ciąży to okres najbardziej krytyczny w rozwoju, to można zauważyć, że w przypadku osób urodzonych w grudniu przypadają one na miesiące o największym poziomie nasłonecznienia, kiedy synteza niezbędnej witaminy D₃ w skórze matki była na wystarczającym poziomie, natomiast w przypadku osób urodzonych wiosną lub latem – na miesiące, kiedy tej witaminy brakowało. Znaczenie poziomu biosyntezy tej witaminy w skórze jako czynnika limitującego (CZECH-KOWALSKA i współaut. 2008) tłumaczyłoby obraz efektu miesiąca urodzenia oraz jego uniwersalny charakter w odniesieniu do całej półkuli, a także „przesunięcie” efektu o połowę roku na półkuli południowej.

Problem czynników i mechanizmów sprawczych programowania metabolicznego nie został ostatecznie rozstrzygnięty (TAYLOR 2010). Istnieją przypuszczenia, że trwałe zmiany metaboliczne, które zostały ukształtowane na początku ontogenezy i mają od-

ległe skutki zdrowotne, a przez to również dotyczące długości życia, wynikają ze zmian genetycznych, które przekazywane są następnym pokoleniom na drodze dziedziczenia epigenetycznego (hipoteza Gana). Zgodnie z hipotezą Lucasa czynnik programujący metabolizm dziecka ma wpływ na dystrybucję komórek oraz organizację ich pracy, co może wiązać się z organizacją receptorów u płodu, która odbywa się w pierwszym trymestrze ciąży.

Postuluje się, że zjawisko wczesnego pochodzenia chorób u dorosłych ma swoje korzenie w procesach dotyczących plastyczności rozwojowej (BATESON i współaut. 2004). Wielu autorów zauważa, że kluczową rolę mogą tu odgrywać mechanizmy epigenetyczne, które są prawdopodobnie w znacznej mierze zaangażowane w procesy rozwojowego programowania i reprogramowania (TANG i HO 2007). Zmiany w „epigenomie”, tj. sumie modyfikacji chemicznych DNA i białek histonowych, za pomocą których zachodzą procesy regulacji struktury chromatyny, ekspresji genów i funkcji genomu, są stosunkowo dynamiczne i podatne na wpływy różnych czynników środowiskowych, a nawet emocjonalnych (WOLAŃSKI 2012).

Dziedziczenie epigenetyczne dotyczy specyficznych modyfikacji i zmian ekspresji genów, które zachodzą bez zmian w sekwencji nukleotydów DNA czy sekwencji białek, a które są przekazywane z pokolenia na pokolenie oraz w drodze podziałów mitotycznych komórkom potomnym. Zmiany te są nabywane w czasie życia, mogą trwać bardzo długo i oddziaływać na zdrowie, ryzyko chorób czy przebieg starzenia się, aczkolwiek w długich okresach mogą być też odwracalne. Do podstawowych typów modyfikacji epigenetycznych należą: (1) zmiany metylacji DNA, (2) modyfikacje histonów (zmiany „kodu histonowego”) oraz (3) różne formy oddziaływania niekodującego RNA (ncRNA), w tym: miRNA, siRNA oraz długiego niekodującego RNA. Mechanizmy te odpowiadają za regulację takich funkcji jak: stabilność genomu, inaktywacja chromosomu X, imprinting genomowy, „przeprogramowanie” genów niepodlegających imprintingowi, ułożenie histonów, fałdowanie DNA, upakowanie chromatyny, „wyciszanie” lub aktywowanie genów, a także są ogólnie zaangażowane w zjawisko plastyczności rozwojowej (TANG i HO 2007). Generalnie hipometylacja w DNA prowadzi do niestabilności genomu, podczas gdy hipermetylacja promotora może działać supresyjnie na ekspresję genów supresorowych (antyonkogenów). Acetylacja histonów jest zazwyczaj związana z aktywacją transkrypcji, ponieważ wiąże się z relaksacją chromatyny, natomiast deacetylacja histonów wiąże się z hamowaniem czy

„wyciszaniem” transkrypcji. Niekodujące RNA (ncRNA) mogą mieć wiele różnych, wielokierunkowych, w tym nie do końca poznanych funkcji, ale wiadomo już, że między innymi modulują one stabilność i translację mRNA poprzez modulowanie funkcji polisomów i struktury chromatyny (TOLLEFSBOL 2010).

Wśród kandydatów na geny zaangażowane w utrzymywanie „pamięci” epigenetycznej dotyczącej warunków żywieniowych we wczesnych etapach rozwoju, wymienia się geny związane z wykorzystaniem energii, jak na przykład gen kodujący leptynę. Wykazano, że łożyskowy poziom metylacji DNA tego genu korelował z poziomem glukozy u kobiet z zaburzoną tolerancją glukozy (VAISERMAN 2014). Być może hiperglikemia u matki prowadzi do demetylacji DNA genu leptyny u płodu oraz do wyższego poziomu leptyny u osoby dorosłej, przez co przekłada się zarówno na oporność na leptynę, jak i na rozwój otyłości w życiu dorosłym.

Przykładem białek mających między innymi zdolność do deacetylacji histonów są bardzo interesujące i intensywnie badane sirtuiny (białka SIRT). Wykazano, że mogą one oddziaływać na zmiany ekspresji genów (np. genu *FOXO3*), co ma wpływ na metabolizm, naprawy uszkodzeń DNA, stabilność genomu, przeżycie komórki, podziały komórkowe, stres oksydacyjny, stany zapalne, wydzielanie insuliny i inne niezwykle ważne dla zdrowia i przeżycia procesy.

Różne rodzaje miRNA jako czynniki epigenetyczne mogą kontrolować ekspresję wielu genów poprzez mechanizm „regulacji negatywnej”. Mogą one degradować mRNA konkretnych genów poprzez wiązanie się do ich regionów kodujących. Są też w stanie hamować translację przez przyłączenie się do nieulegającego translacji regionu 3'. Współczesne badania pokazują, że ten rodzaj ncRNA może także kontrolować procesy naprawy DNA, obrony przed stresem oksydacyjnym, jak również inne istotne procesy, które są potencjalnie bardzo ważne w wyznaczaniu osobniczej długości życia i mogą mieć znaczenie pod względem szans osiągnięcia długowieczności (TOLLEFSBOL 2010).

Są to tylko wybrane przykłady oddziaływania mechanizmów epigenetycznych, niemniej jednak pokazują one, jak ważne, wielopoziomowe, wieloaspektowe i wielokierunkowe są możliwości oddziaływania zmian „epigenomu” (czyli tzw. „epimutacji”) na rozwój i zdrowie, a przez to na procesy starzenia się i długość życia. Rola epigenetyki w rozwojowym programowaniu i reprogramowaniu metabolizmu oraz konsekwencje tych zjawisk w postaci zwiększonej podatności na określone choroby, jak również wpływ „epimutacji” na procesy starzenia się i na dłu-

gość życia są obecnie przedmiotem intensywnych badań. Epigenetyka jest jedną z najintensywniej rozwijających się i najbardziej intrygujących dziedzin współczesnej biologii. Mechanizmy te mają niewątpliwie znacznie większe znaczenie w kontrolowaniu rozwoju organizmu i powstawaniu chorób (np. nowotworowych) niż do niedawna sądzono, aczkolwiek wiele kwestii pozostaje niejasnych i dopiero przyszłe badania pomogą zrozumieć rolę epigenetyki w procesach starzenia się i powstawania chorób.

Wiele interesujących faktów udało się ustalić na podstawie badań wpływu wczesnej ekspozycji na długotrwały głód na umieralność i stan zdrowia w życiu dorosłym. Osoby, które podczas zimowej klęski głodu w Holandii (ang. the Dutch Hunger Winter) w latach 1944–1945 były w specyficznym okresie swojego rozwoju prenatalnego narażone na znaczne niedobory energetyczne, są w konsekwencji, jako osoby dorosłe, wielokrotnie bardziej podatne na liczne choroby (otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby układu krążenia i inne). U tych osób oraz ich potomstwa stwierdzono znacznie obniżony poziom metylacji genu *IGF-2*, który należy do genów podlegających imprintingowi genomowemu. Udowodniono w ten sposób, że warunki środowiskowe towarzyszące wczesnym etapom rozwoju mogą spowodować zmiany epigenetyczne, które nie tylko utrzymują się u danej osoby przez całe jej życie, ale także są przekazywane następnym pokoleniom (HEIJMANS i współaut. 2008). Poza tym nie jest wykluczone, że w grę wchodzi też dodatkowe czynniki, takie jak: temperatura atmosfery, pozostałe czynniki klimatyczne, ekologiczne, infekcje czy czynniki demograficzne, jak na przykład zwyżka liczby osób urodzonych w czwartym kwartale roku, ponieważ w wielu populacjach stwierdza się sezonowość urodzeń. Jest to dobrze znany efekt, który występuje także u innych naczelnych. Ponieważ Afryka jest „kolebką” ludzkości, a populacje żyjące w ciepłych rejonach świata są bardziej aktywne seksualnie i mają większy przyrost naturalny niż populacje żyjące na chłodniejszych obszarach, to można zakładać, że występują także zmiany aktywności i płodności wewnątrz danej populacji w kolejnych miesiącach danego roku, co wiąże się z temperaturą (hipoteza Lama i Mirona), nasłonecznieniem i zachmurzeniem (hipoteza Cummingsa), sezonowymi zmianami diety itp. Większa częstotliwość kontaktów seksualnych przypada zwykle na miesiące wiosenne, co tłumaczy zwyżkę liczby urodzeń od stycznia do marca (I kwartał). Hipoteza przerwy świątecznej w grudniu i styczniu odnosi się do drugiego wzrostu liczby uro-

dzeń, który ma miejsce we wrześniu i pod koniec roku (IV kwartał).

Niezwykle interesujące wyniki udało się uzyskać badając związki między temperaturą powietrza w momencie urodzenia, rozwojem płodu a długowiecznością. Okazało się, że wyższa temperatura otoczenia wiąże się z pewnymi niekorzystnymi konsekwencjami zdrowotnymi w aspekcie rozwoju płodowego, a także z mniejszą szansą na długowieczność w życiu dorosłym. Tak więc, sama temperatura powietrza w momencie urodzenia może ogrywać pewną rolę pod względem rozwoju płodowego oraz programowania długowieczności (FLOURIS i współaut. 2009).

Nie do końca wyjaśniona jest też rola przewlekłych ogólnoustrojowych stanów zapalnych i różnych czynników na nie wpływających, w tym zmiany profilu wydzielanych cytokin (m.in. zmniejszenie wydzielania cytokin przeciwzapalnych jak: IL-4, IL-10, IL-13, INF- α , a wzrost stężenia cytokin prozapalnych jak: IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-17, INF- γ , czy TNF- α), które mogą być powiązane z procesami starzenia się ustroju i długością życia. Na podstawie porównania danych ciągłych i przekrojowych wykazano niedawno, iż osoby zdrowe fizycznie, które miały przez bardzo długi czas niższy średni poziom leukocytów we krwi obwodowej, miały większe predyspozycje do długowieczności (istotnie statystycznie większą wartość ALS, ANOVA, $p < 0,05$), w porównaniu do ich rówieśników przebywających w identycznych warunkach środowiskowych, którzy mieli wyższy poziom leukocytów (CHMIELEWSKI i współaut. 2016). Być może podwyższony poziom tych krwinek stanowi wskaźnik ogólnoustrojowych stanów zapalnych, a także różnych ukrytych chorób przewlekłych, w tym chorób układu krążenia i nowotworów, co wpływa na długość życia.

Ważną rolę może odgrywać również zjawisko „doganiania” czy „nadganiania” w rozwoju (ang. catch-up growth) właściwego szlaku rozwojowego po przebytych opóźnieniu, na przykład na skutek długotrwałego głodzenia, unieruchomienia, zaburzeń endokrynnych czy chorób, co jest kosztowne pod względem stanu zdrowia w późniejszych etapach ontogenezy, a nawet uważa się, że może negatywnie wpływać na długość życia.

Udało się ustalić, że zaburzenia wzrostu występujące w okresie rozwoju prenatalnego, którym towarzyszą zjawiska „nadganiania” w okresie rozwoju postnatalnego, są skorelowane z podwyższonym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego, a zwłaszcza z insulinoopornością, otyłością, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, chorobami układu krążenia, czy specyficznymi chorobami wątroby w życiu dorosłym (VAISERMAN 2014). Ryzyko

rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego jest w takich przypadkach znacznie podwyższone. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w populacji fińskiej ujawniły, że mężczyźni mający niską masę urodzeniową, u których wystąpiło zjawisko „nadganiania”, przez co ich masa ciała w wieku 7 lat wróciła do normy lub była podwyższona, mieli w życiu dorosłym podwyższone ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia (ERIKSSON i współaut. 1999). Biologiczny sens zjawiska „nadganiania” polega prawdopodobnie na tym, że organizm wracając na właściwy szlak rozwoju uzyskuje możliwie najlepsze w danych warunkach wartości cech fenotypowych istotnych z punktu widzenia dostosowania ewolucyjnego, a dzięki temu szansa na dożycie do wieku reprodukcyjnego i osiągnięcia sukcesu reprodukcyjnego się zwiększa, co jednak ma swoje konsekwencje i reperkusje w wieku dorosłym. Wiadomo, że po ustaniu niedożywienia, hipokinezji czy innego rodzaju czynnika zaburzającego wzrost, następuje „dogonienie” właściwego, indywidualnego kanału rozwojowego (szlaku), co jednak zależy od okresu wystąpienia czynnika opóźniającego wzrost i rozwój, długości jego oddziaływania na organizm oraz siły tego czynnika sprawczego. Im negatywny czynnik „odchylający” oddziałuje dłużej, tym mniejsza jest szansa powrotu na właściwy osobnikowi kanał rozwojowy (WOLAŃSKI 2012). Jeśli dane zaburzenie występuje w fazie intensywnej proliferacji komórek, to trudniej jest pokonać organizmowi niekorzystne skutki jego oddziaływania, niż gdyby zdarzenie to miało miejsce w okresach intensywnego rozrostu. Wywoływane zaburzenie jest najczęściej proporcjonalne do siły powodującego je bodźca, tempa rozwoju oraz okresu ontogenezy, w którym wystąpiło. Szansa odwrócenia niekorzystnych zmian jest z kolei odwrotnie proporcjonalna do siły bodźca, tempa rozwoju i czasu trwania danego zaburzenia. Jednak, jeśli niekorzystny czynnik jest umiarkowanie silny i oddziałuje na młody organizm przez długi czas, to może doprowadzić do powstania zmian biochemicznych i fizjologicznych właściwości ustroju oraz przejścia na „niższy tor rozwoju”, co jest zaburzeniem w zasadzie nieodwracalnym i ma odległe skutki zdrowotne.

Występowanie efektu miesiąca urodzenia w odniesieniu do innych cech biologicznych, np. rozmiarów ciała, jest bardziej kontrowersyjne, ponieważ jedynie nieliczne badania potwierdzają występowanie takich zależności u ludzi (WEBER i współaut. 1998). Według tych danych, w Europie najkorzystniejsze dla ostatecznej wysokości ciała są wiosenne miesiące urodzenia, natomiast najmniej korzystne są miesiące jesienno-zimowe. Co cie-

kawe, w przypadku długowieczności jest na odwrót. Niewiele obecnie wiadomo na temat proksymalnych przyczyn tego typu różnic, ale wskazuje się na potencjalne znaczenie zmiennego poziomu witaminy D, zmian aktywności szyszynki i produkcji melatoniny, a także zmian programowania homeostazy hormonalnej wpływającej na proces wzrastania dziecka. Wiadomo, że charakter oddziaływania czynników hormonalnych na proces wzrastania jest kaskadowy. Oznacza to, że podwzgórzowa somatoliberyna (GHRH) stymuluje przysadkę do wydzielania hormonu wzrostu (GH), który z kolei oddziałuje bezpośrednio na komórki somatyczne. Stymuluje także szereg tkanek do produkcji insulinopodobnych czynników wzrostu (ang. insulin-like growth factors, IGFs), czyli somatomedyn, które na drodze regulacji autokrynej i parakrynej wpływają na metabolizm oraz procesy proliferacji komórek organizmu. Czynniki pobudzającymi wydzielanie GH są na przykład: GHRH, grelina, obniżenie poziomu glukozy we krwi, głód, wysiłek, stres, hormony płciowe (androgeny, estrogeny), niektóre neuroprzekaźniki (dopamina, serotonina, acetylocholina itp.). Wydzielanie GH hamują np.: somatostatyna (GHIH), hormon wzrostu (GH), wzrost stężenia glukozy we krwi, somatomedyny, kortyzol, jak i antagoniści receptorów β -adrenergicznych. GHRH i GHIH są w pewnym stopniu antagonistami, a ich aktywność jest pulsacyjna, tj. naprzemiennie cykliczna i o odmiennym czasie trwania. Wysuwa się obecnie przypuszczenie, że od tych pulsacyjnych zmian stężenia GHRH/GHIH, bezpośredniego i pośredniego oddziaływania GH oraz od czynników stymulujących i hamujących jego wydzielanie, zależą nierównomierne przyrostyienne kości u dziecka, przez co rozwój nie jest jednostajny, ale raczej stopniowy (WOLAŃSKI 2012). Być może programowanie sezonowe i spowodowane nim zmiany epigenetyczne mogą również oddziaływać na te aspekty wzrostu i rozwoju. Ponadto, istotną rolę odgrywają tu receptory komórkowe dla GH, które nie są stałe, ale okresowo znikają lub są nieaktywne. Czas półtrwania GH w surowicy krwi wynosi od 8 do 30 minut, tak więc o ile w tym czasie hormon nie dotrze do komórki z czynnym receptorem, to nie nastąpi jej stymulacja. Zagadnienia te nie zostały do końca poznane i są obecnie przedmiotem intensywnych badań.

PODSUMOWANIE

Przedstawione w pracy wyniki badań układają się w obraz dość wyraźnej, choć specyficznej zależności stanu zdrowia w życiu dorosłym i długowieczności od zjawisk

„programowania” metabolicznego. W uproszczeniu można opisać je jako odległe w czasie następstwa czy reperkusje zdrowotne oddziaływania różnych czynników wewnętrznych lub środowiskowych na rozwijający się płód w „okresach krytycznych” rozwoju prenatalnego i na małe dziecko podczas rozwoju postnatalnego. Istnieje obecnie kilka modeli i hipotez dotyczących mechanizmu takiego programowania metabolicznego, ale najczęściej wymienia się: (1) dziedziczne modyfikacje epigenetyczne, w tym zmiany metylacji DNA, modyfikacje histonów i oddziaływania ze strony różnych rodzajów niekodującego RNA (ncRNA), (2) hipotezę „oszczędnego fenotypu” (ang. the thrifty phenotype hypothesis), (3) endokrynnie oddziaływania wewnątrzmaciczne (np. niedożywienie lub stresse przekładające się na poważne zaburzenia wzrostu i zakłócenia w profilu hormonalnym, które dotyczą zmian poziomu insuliny, hormonu wzrostu (GH), insulinopodobnych czynników wzrostu (IGFs), glikokortykoidów, hormonów tarczycy, leptyny i innych), a także (4) konsekwencje zdrowotne zjawiska „nadgania” w rozwoju. Mechanizmy epigenetyczne odgrywają kluczową rolę w powiązaniu wydarzeń czy warunków występujących we wczesnych etapach rozwoju z późniejszym stanem zdrowia, występowaniem zaburzeń czy chorób w życiu dorosłym (m.in.: nowotworów, chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, otyłości, czy zespołu metabolicznego), zatem wydaje się, że są one w największym stopniu odpowiedzialne za występowanie zjawiska „programowania”. Ustalono, że lepsze warunki życia i wysoki status społeczno-ekonomiczny (SES), wiążą się z osłabieniem efektu miesiąca/sezonu urodzenia. Amplituda długości życia, wynikająca z tego efektu, w krajach wysoko rozwiniętych (USA, Niemcy) jest bowiem zwykle kilkumiesięczna, podczas gdy w populacjach uboższych, w których średnia długość życia jest mniejsza, SES niższy, a warunki życia i rozwoju w rodzinie gorsze, efekt ten jest silniejszy. W populacji polskiej różnica długości życia jest większa u mężczyzn niż u kobiet, wskazując tym samym na większą wrażliwość na czynniki środowiskowe, czyli tzw. „ekosensytywność” płci męskiej, co jest dobrze znanym i wielokrotnie potwierdzonym zjawiskiem. Najdłużej żyją osoby urodzone pod koniec roku (listopad, grudzień), a najkrócej osoby urodzone blisko środka roku (kwiecień, maj). Zależność między wspomnianą powyżej różnicą (delta długości życia) a ILS w danej populacji, ujawniająca siłę badanego efektu oraz dobrostan środowiska, wskazuje na występowanie w Polsce warunków pośrednich między tymi, które zaobserwowano w USA czy Niemczech, a tymi na

Ukrainie. Ogólny obraz i charakter omawianej zależności w aspekcie długości życia jest więc zbieżny w wynikami innych badań, co wskazuje na występowanie podobieństw między bliskimi sobie pod względem geograficznym populacjami, a także sugeruje nadrzędną rolę czynnika globalnego (nasłonecznienie, temperatura otoczenia, poziom syntezy witaminy D w skórze matki) w stosunku do licznych czynników lokalnych. Związek pomiędzy sezonem urodzenia a długością życia zasługuje na szczególną uwagę i potrzebne są w tym zakresie bardziej szczegółowe badania. Moment urodzenia i czynniki środowiskowe z nim związane mogą wskazywać na pewne inne czynniki lub modyfikacje zachodzące w organizmie, które mają odległe skutki zdrowotne. Efekt sezonu urodzenia niesie więc w sobie sumaryczny wpływ, jaki sezonowe zmiany innych cech biologicznych ustroju mają na całkowitą zdolność do przeżycia. Na podstawie znajomości opisanych zależności można nie tylko testować współcześnie obowiązujące teorie i hipotezy dotyczące przyczyn sezonowego programowania długowieczności, co ma istotne znaczenie dla badaczy, ale można także przewidywać, w których miesiącach roku najkorzystniej jest zachodzić w ciążę. Stanowi to cenną informację między innymi dla przyszłych rodziców oraz dla badaczy zdrowia publicznego. Optymalizacja środowiska i czynników żywieniowych, oddziałujących we wczesnych etapach rozwoju na organizm, może przyczynić się więc do wydłużenia stanu zdrowia i długości życia. Poznanie i zrozumienie przedstawionych w pracy współzależności oraz ich przyczyn i skutków ma bardzo ważne implikacje biologiczne, społeczne i medyczne.

STRESZCZENIE

Coraz więcej dowodów sugeruje, że pewne choroby przewlekłe w życiu dorosłym, jak również długowieczność, są powiązane ze specyficznymi wzorcami rozwoju oraz czynnikami żywieniowymi z wczesnych etapów życia. Starzenie się jest bardzo złożonym procesem, który manifestuje się poprzez zmiany molekularne, metaboliczne, komórkowe i fizyczne we wszystkich typach tkanek. Podobnie długość ludzkiego życia wydaje się procesem podlegającym wieloaspektowemu oddziaływaniu różnych czynników, który nie jest zaprogramowany. Na podstawie rozległych i szczegółowych badań dotyczących związków pomiędzy dietą, żywieniem, infekcjami w rozwoju prenatalnym, a różnorodnymi mechanizmami regulacji epigenetycznej ekspresji genów, sformułowano niedawno teorię sezonowego programowania długowieczności. Liczne badania pokazują, że pewne cechy zaprogramowane przez oddziaływania środowiskowe i żywieniowe podczas rozwoju płodowego mogą wpływać na stan zdrowia w życiu dorosłym, a także mogą być przekazywane następnym pokoleniom. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie wyników badań oraz teoretycznych wyjaśnień, które wskazują, że stan zdrowia w życiu dorosłym może zależeć od warunków z wczesnych etapów rozwoju (np.

dieta, żywienie, a nawet temperatura otoczenia w momencie narodzin), zaś długowieczność może podlegać wpływom ze strony takich czynników oddziałujących we wczesnej ontogenezie na rozwijający się organizm.

LITERATURA

- ANTONSEN J. H., GONDA X., DÖME P., RIHMER Z., 2012. *Associations between season of birth and suicide: a brief review*. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 14, 177-187.
- ARKING R., 2006. *The biology of aging. Observations and principles*. Oxford University Press, New York.
- BARBI E., BONGAARTS J., VAUPEL J. W., 2008. *How long do we live? Demographic models and reflections on tempo effects*. Demographic Research Monographs Series, Springer, Leipzig, Rostock.
- BARKER D. J. P., 1998. *Mothers, babies, and disease in later life*. Churchill Livingstone, London.
- BARKER D. J. P., 2006. *Adult consequences of fetal growth restriction*. *Clin. Obstet. Gynecol.* 49, 270-283.
- BATESON P., BARKER D., CLUTTON-BROCK T., DEB D., D'UDINE B., FOLEY R. A., GLUCKMAN P., GODFREY K., KIRKWOOD T., LAHR M. M., MCNAMARA J., METCALFE N. B., MONAGHAN P., SPENCER H. G., SULTAN S. E., 2004. *Developmental plasticity and human health*. *Nature* 430, 419-421.
- BUTLER R. N., JASMIN C., 2000. *Longevity and quality of life: opportunities and challenges*. Kluwer Academic, New York.
- CHMIELEWSKI P., 2012. *Pochodzenie rodziny u Homo sapiens*. *Kosmos* 61, 351-362.
- CHMIELEWSKI P., 2015. *Wysokość ciała i miesiąc urodzenia a długość życia osób zmarłych w Polsce w latach 2004-2008*. Maszynopis pracy doktorskiej. Biblioteka Jagiellońska Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków.
- CHMIELEWSKI P. P., BORYSLAWSKI K., CHMIELOWIEC K., CHMIELOWIEC J., STRZELEC B., 2016. *The association between total leukocyte count and longevity: Evidence from longitudinal and cross-sectional data*. *Ann. Anat.* 204, 1-10.
- CREWS D. E., 2003. *Human senescence. Evolutionary and biocultural perspectives*. Cambridge University Press, New York.
- CZECH-KOWALSKA J., DOBRZAŃSKA A., GRUSZFELD D., ŻOCHOWSKA A., MALINOWSKA E., GÓLKOWSKA M., KARZMAREWICZ E., 2008. *High prevalence of neonatal vitamin D deficiency – rationale for reevaluation of vitamin D supplementation during pregnancy*. *Arch. Perinat. Med.* 14, 18-22.
- DIAMOND J. M., 1987. *Causes of death before birth*. *Nature* 329, 487-488.
- DOBLHAMMER G., VAUPEL J. W., 2001. *Lifespan depends on month of birth*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 2934-2939.
- DÖME P., KAPITÁNY B., IGNITS G., RIHMER Z., 2010. *Season of birth is significantly associated with the risk of completed suicide*. *Biol. Psychiatry* 68, 148-155.
- ERIKSSON J. G., FORSÉN T., TUOMILEHTO J., WINTER P. D., OSMOND C., BARKER D. J., 1999. *Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study*. *Brit. Med. J.* 318, 427-431.
- FLOURIS A. D., SPIROPOULOS Y., SAKELLARIOU G. J., KOUTEDAKIS Y., 2009. *Effect of seasonal programming on fetal development and longevity*:

- links with environmental temperature. *Am. J. Hum. Biol.* 21, 214-216.
- GAVRILOV L. A., GAVRILOVA N. S., 1991. *The biology of life span: a quantitative approach*. Harwood Academic Publishers, New York.
- GAVRILOV L. A., GAVRILOVA N. S., 1999. *Season of birth and human longevity*. *J. Anti-Aging Med.* 2, 365-366.
- GLUCKMAN P. D., HANSON M. A., SPENCER H. G., BATESON P., 2005. *Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies*. *Proc. Biol. Sci.* 272, 671-677.
- HELMANS B. T., TOBI E. W., STEIN A. D., PUTTER H., BLAUW G. J., SUSSER E. S., SLAGBOOM P. E., LUMEY L. H., 2008. *Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 17046-17049.
- HUBER S., FIEDE M., WALLNER B., MOSER G., ARNOLD W., 2004. *Birth month influences reproductive performance in contemporary women*. *Hum. Reprod.* 19, 1081-1082.
- HUNTINGTON E., 1938. *Season of birth: its relation to human abilities*. John Wiley & Sons, New York.
- KANDLER U., MEISINGER C., BAUMERT J., LOWEL H., KORA STUDY GROUP, 2007. *Living alone is a risk factor for mortality in men but not women from the general population: a prospective cohort study*. *BMC Public Health* 7, 335.
- KAPITÁNY B., DÖME P., DÖME B., RIHMER Z., 2011. *Associations between season of birth and the risk of lung cancer: epidemiological findings from Hungary*. *Chronobiol. Int.* 28, 643-650.
- KOWALD A., 2002. *Lifespan does not measure ageing*. *Biogerontology* 3, 187-190.
- LANGLEY-EVANS S. C., 2015. *Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review*. *J. Hum. Nutr. Diet.* 28 Suppl 1, 1-14.
- LERCHL A., 2004. *Month of birth and life expectancy: role of gender and age in a comparative approach*. *Naturwissenschaften* 91, 422-425.
- LUMMAA V., 2003. *Early developmental conditions and reproductive success in humans: downstream effects of prenatal famine, birthweight and timing of birth*. *Am. J. Hum. Biol.* 15, 370-379.
- MCDONALD R. B., 2013. *Biology of aging*. Garland Science, New York.
- MOORE S. E., COLE T. J., POSKITT E. M., SONKO B. J., WHITEHEAD R. G., MCGREGOR I. A., PRENTICE A. M., 1997. *Season of birth predicts mortality in rural Gambia*. *Nature* 388, 434.
- SALIB E., CORTINA-BORJA M., 2006. *Effect of month of birth on the risk of suicide*. *Br. J. Psychiatry* 188, 416-422.
- STEVENS M. C., FEIN D. H., WATERHOUSE L. H., 2000. *Season of birth effects in autism*. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 22, 399-407.
- TANG W. Y., HO S. M., 2007. *Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease*. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 8, 173-182.
- TAYLOR S. E., 2010. *Mechanisms linking early life stress to adult health outcomes*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 8507-8512.
- TOLLEFSBOL T. O., 2010. *Epigenetics of aging*. Springer, New York.
- TORREY E. F., MILLER J., RAWLINGS R., YOLKEN R. H., 1997. *Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature*. *Schizophr. Res.* 28, 1-38.
- UEDA P., EDSTEDT BONAMY A. K., GRANATH F., CNATTINGIUS S., 2013. *Month of birth and mortality in Sweden: a nation-wide population-based cohort study*. *PLoS One* 8, e56425.
- UMBERSON D., 1992. *Gender, marital status and the social control of health behavior*. *Soc. Sci. Med.* 34, 907-917.
- VAISERMAN A. M., 2014. *Early-life nutritional programming of longevity*. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 13, 1-14.
- VAISERMAN A. M., COLLINSON A. C., KOSHEL N. M., BELAJA I. I., VOITENKO V. P., 2002. *Seasonal programming of adult longevity in Ukraine*. *Int. J. Biometeorol.* 47, 49-52.
- VÉZINA H., HOUDE L., CHARBONNEAU H., BEAUDRY M., CHOLETTE A., DAUD N., MATHIEU J., ROBITAILLE Y., VEILLEUX F., GAUVREAU D., 1996. *Season of birth and Alzheimer's disease: a population-based study in Saguenay-Lac-St-Jean/Québec (IMAGE Project)*. *Psychol. Med.* 26, 143-149.
- WEBER G. W., PROSSINGER H., SEIDLER H., 1998. *Height depends on month of birth*. *Nature* 391, 754-755.
- WELLS J. C. K., 2011. *The thrifty phenotype: an adaptation in growth or metabolism?* *Am. J. Hum. Biol.* 23, 65-75.
- WOLAŃSKI N., 2012. *Rozwój biologiczny człowieka*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- YUEN J., EKBOM A., TRICHOPOULOS D., HSIEH C. C., ADAMI H. O., 1994. *Season of birth and breast cancer risk in Sweden*. *Br. J. Cancer* 70, 564-68.

KOSMOS Vol. 65, 3, 323–337, 2016

THE THEORY OF SEASONAL PROGRAMMING OF LONGEVITY

PIOTR CHMIELEWSKI

*Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Chalubińskiego 6a, 50-368 Wrocław,
e-mail: piotr.chmielewski@umed.wroc.pl*

Summary

A growing body of evidence suggests that some chronic diseases in adulthood as well as longevity are associated with specific patterns of growth and nutrition in early life. Aging is a highly complex process that manifests through molecular, metabolic, cellular, and physical changes in all types of tissues. Likewise, human lifespan seems to be a remarkably pliable process, which is not programmed. On the basis of extensive researches on links between diet, nutrition, and infections in the prenatal development, and various mechanisms of epigenetic regulations of gene expression, a theory of seasonal programming of longevity has been recently formulated. Numerous studies show that some traits programmed by environmental and nutritional exposures during fetal development can affect health in adulthood and can be transmitted to further generations. The purpose of the present article is to provide a summary of research findings and some theoretical explanations that indicate that health in adulthood can be affected by early developmental conditions (e.g. diet, nutrition, and even ambient temperature at birth), and longevity can be influenced by such factors acting upon the organism during early ontogeny.