



Universiteit
Leiden
The Netherlands

A study into genes encoding longevity in humans

Kuningas, M.

Citation

Kuningas, M. (2007, December 4). *A study into genes encoding longevity in humans*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12474>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12474>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 10

Samenvatting/Summary in Dutch

Samenvatting

Genetische factoren spelen een belangrijke rol bij variatie in de levensduur van mensen. In de afgelopen jaren zijn, vooral in modelorganismen, een aantal genen geïdentificeerd die betrokken zijn bij langlevendheid. Een aantal van de geïdentificeerde genen zijn interessante kandidaten voor studie naar de snelheid van veroudering en langlevendheid bij de mens.

Hoofdstuk 1 bevat een algemene inleiding met een overzicht van de kandidaatgenen die in dit proefschrift zijn onderzocht in relatie met aan leeftijds gerelateerde ziekten en langlevendheid. Alle onderzoeken die in dit proefschrift worden beschreven zijn uitgevoerd binnen de Leiden 85-plus Studie, een prospectief bevolkingsonderzoek onder de oudste ouderen in de stad Leiden.

Hoofdstuk 2 beschrijft het onderzoek naar de effecten van genetische variatie in de evolutionair geconserveerde genen *FOXO1* en *FOXO3a* op de prevalentie van aan leeftijd gerelateerde ziekten en langlevendheid. De humane *FOXO1a* en *FOXO3a* genen zijn homoloog aan het *daf-16* gen in *Caenorhabditis elegans*. Deze genen coderen voor transcriptiefactoren die zowel bij de mens als bij *C. elegans* het belangrijkste doelwit zijn van een door insuline/IGF-1 aangestuurd signaaltransductie-systeem. Eerder onderzoek heeft uitgewezen deze signaalroute de activiteit van Daf-16 negatief beïnvloeden. Een lager signaal en hogere Daf-16 activiteit zijn geassocieerd met een langer leven in verschillende modelorganismen. Bij de mens zijn zowel *FOXO1* als *FOXO3a* betrokken bij verschillende cellulaire functies, zoals metabolisme, cel differentiatie en reparatie van DNA. Bovendien speelt *FOXO1a* een specifieke rol bij het effect van insuline op de glucoseproductie in de lever. *FOXO3a* speelt een rol bij de vruchtbaarheid in vrouwen. De analyses van genetische variatie in de *FOXO1a* en *FOXO3a* genen lieten zien dat deze genen ook in de mens bij het reguleren van levensduur betrokken zijn. De genvarianten in *FOXO1a* bleken geassocieerd met een hoger risico op mortaliteit, dat verklaard kon worden door een verhoogde sterfte door diabetes. De ouderen die drager waren van een van deze genvarianten hadden ook verhoogde HbA1C concentraties, een uiting van een slechtere glucose huishouding en *diabetes mellitus*. Tevens bleken dragers van een variant in het *FOXO3a* gen een verhoogd sterfterisico te hebben, in het bijzonder aan hart- en vaatziekten. Ook het risico op een hartinfarct was groter. Anders dan verwacht werd er géén relatie gevonden tussen varianten van het *FOXO3a* gen en metabole parameters of vruchtbaarheid. Deze bevindingen tonen aan dat genetische variatie in *FOXO1a* en *FOXO3a* invloed heeft op levensduur.

In hoofdstuk 3 en 4 wordt respectievelijk de rol van *LXR α* en die van *VDR* op de levensduur onderzocht. Beide genen zijn humane homologen van het *daf-12* gen in *C. elegans*. In *C. elegans* is Daf-12 betrokken bij de regulatie van de overgang naar het stress-resistente “dauer” stadium, dat wordt geïnduceerd in reactie op nadelige omgevingsinvloeden, zoals voedseltekort. Mutaties in het *daf-12* gen kunnen leiden tot de vorming van wormen die geen “dauer” stadium meer kennen en wormen die permanent in het “dauer” stadium verblijven. Deze wormen zijn respectievelijk lang- en kortlevend. Onze genetische analyses van het *LXR α* gen in de mens toonden aan dat een variant van dit gen met een lager risico op mortaliteit is geassocieerd, gekenmerkt door een verminderde sterfte aan infectieziekten. Dragere van deze genvariant hadden ook hogere concentraties van het apolipoproteïne E, waarvan de transcriptie (deels) wordt gereguleerd door *LXR α* , en ook door hogere concentraties van triglyceriden. Deze resultaten wijzen erop dat genetische variatie in het *LXR α* gen via metabole processen invloed heeft op de

levensduur van de mens. In hoofdstuk 4 laten we zien dat we géén associaties tussen genetische variatie in het *VDR* gen en levensduur konden aantonen. Variaties in dit gen bleken wel geassocieerd met cognitieve functies en met symptomen van depressie, hetgeen suggereert dat het *VDR* gen een rol speelt in cognitieve achteruitgang.

In hoofdstuk 5 worden de resultaten beschreven van onderzoek aan het *SIRT1* gen. Dit gen is een van de humane homologen van het *Sir2* gen van de gist *Saccharomyces cerevisiae*. Eerder onderzoek aan modelorganismen heeft aangetoond dat overexpressie van het *Sir2* gen leidt tot een langer leven. In zoogdieren is SIRT1 betrokken bij het behoud van neuronen, bij metabolisme, en bij de resistentie van cellen tegen stress. Wij hebben onderzocht of genetische variatie in *SIRT1* in de mens invloed heeft op sterfte, cognitieve functies en aan leeftijd gerelateerde ziekten. De resultaten lieten zien dat een variant van dit gen geassocieerd is met een lager risico op mortaliteit als gevolg van hart- en vaatziekten en met cognitieve functies. Ondanks deze relaties met het optreden van aan leeftijd gerelateerde ziekte werd géén relatie gevonden met de verschillende parameters van het metabole profiel. Deze resultaten kunnen wijzen op een rol van *SIRT1* in cognitieve functies, maar omdat een associatie met het metabole profiel ontbreekt is de relatie met langlevendheid onzeker.

In hoofdstuk 6 hebben we de invloed van het stresshormoon cortisol en van genetische variaties in de mineralocorticoid receptor (*MR*) en de glucocorticoid receptor (*GR*) genen op cognitief functioneren en depressieve symptomen bij ouderen geanalyseerd. Cortisol speelt, via de *MR* en *GR*, een belangrijke rol in de coördinatie van reacties op stress. Aan stress gerelateerde ziekten zoals depressie gaan vaak samen met overmatige secretie van cortisol. Verder beïnvloedt cortisol ook het cognitief functioneren. Het vermogen om adequaat met stress om te gaan en een behoud van een goede geestelijke gezondheid zijn essentieel voor een lang leven. In onze studies waren hogere cortisol concentraties geassocieerd met een achteruitgang van globale cognitieve functies bij aanvang van de studie en gedurende de follow-up. De achteruitgang van de cognitieve functies kon met name worden toegewezen aan een verminderde concentratie, en aan een verlaagde cognitieve snelheid. Er werd echter geen invloed van *MR* en *GR* gen varianten op cognitieve functies geobserveerd. In tegenstelling tot de cognitieve functies was de prevalentie van depressie symptomen van verschillend bij dragers van een of meerdere *MR* gen varianten. Deze resultaten tonen aan dat cortisol een belangrijke rol speelt in cognitief functioneren en dat genetische variatie in het *MR* gen het voorkomen van symptomen van depressie beïnvloedt.

Eerder onderzoek heeft uitgewezen dat veranderingen in het cortisol signaal ook het risico op hart- en vaatziekten beïnvloeden. Hart- en vaatziekten zijn de voornaamste doodsoorzaak onder ouderen. In hoofdstuk 7 wordt de invloed geanalyseerd van *GR* gen varianten op het risico op hart- en vaatziekten en op mortaliteit. De resultaten lieten zien dat varianten van het *GR* gen het metabole profiel beïnvloeden, maar niet het risico op hart- en vaatziekten en sterfte op hoge leeftijd. De invloed van genetische variaties in het *MR* gen op het optreden van aan leeftijds gerelateerde ziekte en mortaliteit moet nog onderzocht worden.

In 1996 werd het *WRN* gen geïdentificeerd, dat gemuteerd is bij het Werner syndroom. Het Werner syndroom is een zeldzame aandoening, die gepaard gaat met een versnelde, vroegtijdig optredende veroudering. De vraag is of subtielere variatie in het *WRN* gen zou kunnen leiden tot een versnelde en/of vroegtijdig optredende veroudering. Daarom hebben we in hoofdstuk 8 de invloed van veel voorkomende varianten in het *WRN* gen op veroudering en langlevendheid in de algemene populatie onderzocht. Onze analyses toonden géén verschillen in het risico

op hart- en vaatziekten, niet in cognitieve functies en niet in het risico op sterfte. In onze studiepopulatie vonden wij dus géén aanwijzingen dat het *WRN* gen invloed heeft op variatie in levensduur.

In Hoofdstuk 9 worden de resultaten van al deze onderzoeken samengevat en in een breder perspectief besproken. De studies laten zien dat kandidaatgenen uit experimentele modellen in de meeste gevallen aantoonbaar het metabolisme en of het optreden van aan leeftijdsgelateerde ziekten en levensduur bij de mens beïnvloeden. Echter, in vergelijking met de modelorganismen zijn de effecten bij de mens veel kleiner. Dit zou verklaard kunnen worden door de grotere complexiteit van het humane genoom, of omdat de interacties tussen genen en de omgeving bij de mens complexer zijn. Desalniettemin blijkt een strategie waarbij kandidaatgenen uit experimentele modellen voor langlevendheid in de mens worden geanalyseerd een belangrijke bijdrage te kunnen leveren aan de identificatie van biologische mechanismen die belangrijk zijn voor het optreden van aan leeftijd gerelateerde ziekten en een lange levensduur.