

A Magyar Genomikai Egészségtárház az egészséges hosszú élet kutatásának szolgálatában

Várhegyi Vera dr.¹ ■ Molnár Viktor dr.¹ ■ Gézsi András^{1,2} ■ Sárközy Péter²
Antal Péter dr.² ■ Molnár Mária Judit dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

²Budapesti Műszaki Egyetem, Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest

A fejlett társadalmak egészségügyi rendszereinek legnagyobb kihívását az öregedéssel összefüggő, korfüggő betegségek jelentik. Annak megértéséhez, hogy az egyes genetikai variánsoknak mi a szerepük egy korfüggő betegség kialakulásában, meg kell ismerkednünk magával az öregedési folyamattal, az egészséges hosszú élettel asszociált, valamint az adott populációra jellegzetes variánsokkal is. A Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete a Nemzeti Bionika Program keretén belül a Magyar Genomikai Egészségtárház felállítását tűzte ki célul, idős koruk mellett is egészséges önkéntesek teljes genom-szekvenciáinak és kapcsolódó fenotípusadatainak katalogizálásával és elemzésével, létrehozva az első magyar teljes genom referencia-adatbázist. Fontos szempont volt, hogy a kutatás az egészséges öregedést vizsgáló nemzetközi projektekhez is kapcsolódást biztosítson, így lehetőséget teremtve a különböző országokból származó adatok harmonizálására és közös elemzésére. A kutatás résztvevőinek 49%-a 70–80 éves, 36%-a 81–90 éves, 14%-uk pedig 90 év feletti; a nemek aránya 44/56%-os megoszlást mutatott a férfiak és a nők között. A résztvevők csaknem fele (46%) egyedül él. Magas a felsőfokú végzettségük aránya (46%), a résztvevők 61%-a hosszú időn át sportolt, 70%-uk sosem dohányzott. A vizsgálati alanyok szülei is magas életkort éltek meg, az édesapáknál 74,3, az édesanyák esetében pedig 80,47 év volt a halálozáskori átlagéletkor. Adattárházunk elsőként tervez hozzáférést biztosítani egy magyar teljes genom referencia-adatbázishoz, amely a genetikusan meghatározott betegségek és fenotípusok kutatásában és a klinikai gyakorlatban is alapvető fontosságú. A projekt bioinformatikai fejlesztései a genetikai/genomikai információk többszintű elérését támogatják a személyes adatok védeltségét megőrző statisztikai elemzési és mesterségesintelligencia-eljárások segítségével. *Orv Hetil.* 2021; 162(27): 1079–1088.

Kulcsszavak: egészséges öregedés, teljes genom, prediktív genetikai markerek, Magyar Genomikai Egészségtárház, adatvédelmet biztosító adatelemzés

Hungarian Genomic Data Warehouse supporting the healthy ageing research

Genetics has proven to be a successful approach in the study of ageing. To understand the role of each genetic variant in the development of an age-dependent disease, we need to become familiar with the ageing process itself and with the population-specific variants. The Institute of Genomic Medicine and Rare Disorders of the Semmelweis University within the framework of the National Bionics Program set up a data collection, the Hungarian Genomic Data Warehouse, by cataloging and analyzing complete genome sequences and related phenotype data of healthy volunteers, which also serves as a reference national Hungarian genomic database. The structure of the data warehouse allows interoperability with the most important international research projects on ageing. 49% of the participants in the Hungarian Genomic Data Warehouse were 70–80 years old, 36% were 81–90, 14% over 90 years old. The gender ratio was 44/56% between men and women. The proportion of people with higher education is high (46%), 61% of the participants played sports for a long time, and 70% never smoked. The parents of the participants also lived a high age, with an average age at death of 74.3 years for fathers and 80.47 years for mothers. The Hungarian Genomic Data Warehouse can provide vital and timely support in personalized medicine, especially in the research and diagnosis of genetically inherited disorders. The long-term goal of these bioinformatic developments is to provide access at multiple levels to the genomic data using privacy-preserving data analysis methods in genomics.

Keywords: healthy ageing, whole genome, predictive genetic markers, genomic data warehouse, privacy-preserving data analysis

Várhegyi V, Molnár V, Gézsi A, Sárközy P, Antal P, Molnár MJ. [Hungarian Genomic Data Warehouse supporting the healthy ageing research.] *Orv Hetil.* 2021; 162(27): 1079–1088.

(Beérkezett: 2020. december 7.; elfogadva: 2021. január 18.)

Rövidítések

BANF1 = BAF [barrier to autointegration factor] nuclear assembly factor 1; BBMRI = (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure) Biobank és Biomolekuláris Infrastrukturális Kutatóintézet; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CpG = (cytosine-phosphate-guanine) citozin-foszfát-guanin; DNS = deoxiribonukleinsav; EKG = elektrokardiográfia; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; IgG = immunoglobulin-G; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; LMNA = lamin A és lamin C fehérjéket kódoló gén; MoCA = (Montreal Cognitive Assessment) Montreali Kognitív Felmérés; OMIM = (Online Mendelian Inheritance in Man) a 'Mendeli öröklődés emberben' projekt online adatbázisa; OTKA = Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok; POLR3A = (RNA polymerase III subunit A) ribonukleinsav-polimeráz III, A alegység; USP = (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase) ubikvitin karboxiterminális hidroláz; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet; WRN = a Werner-szindrómában érintett gén

Az öregedő társadalomra nehezedő betegségteher

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2020 májusában tagállamainak jóváhagyásával indította útnak a „Decade of Healthy Ageing (2020–2030)” (Az Egészséges Idősödés Évtizede [2020–2030]) globális stratégiáját, amely összehangolt fellépésre hívja a kormányokat, nemzetközi ügynökségeket, szakembereket, tudományos köröket, a médiát, a magánszektort és a civil társadalmat a mára egymilliárd főt is meghaladó létszámú 60 év feletti, családjuk és azon közösségek életének javítása érdekében, amelyben élnek [1].

Az öregedéssel összefüggő betegségek a fejlett ipari társadalmak egészségügyi rendszereinek egyik legfontosabb problémáját jelentik. A fejlett országok összalózási arányának mintegy 90%-át teszik ki az öregedéssel kapcsolatos halálokok. Mivel az öregedéssel összefüggő kórképek az egészségügyi kiadások jelentős százalékaért felelősek, az egészségben eltöltött hosszú élet háttérének kutatása gazdasági szempontból is jelentőséggel bír.

Az egészen a 20. század első feléig jelen lévő, magas fertilitással és magas mortalitással jellemzett emberi népességi dinamikát napjainkra a világ fejlett államai után már a fejlődő országokban is a csökkenő fertilitási és mortalitási mutatók felé való eltolódás váltja fel [2].

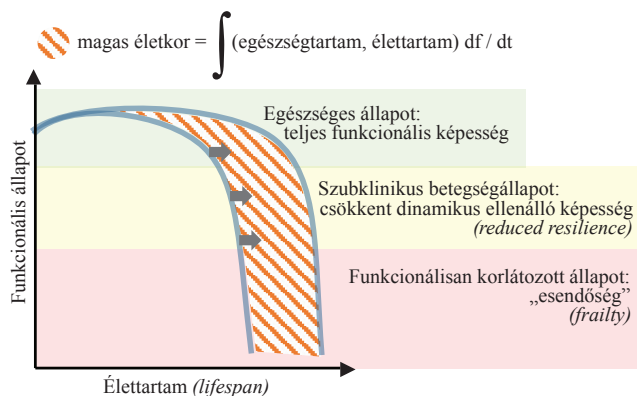
A WHO-nak az életkor és az egészségi állapot összefüggésével foglalkozó elemzése szerint az elmúlt évtizedek trendje alapján 2050-re a 65 éven felüliek népességbeli aránya 188%-kal, a 85 éven felülieké mintegy 351%-kal emelkedhet [2]. A jelenlegi tendenciák alapján az országok többségében a 60 évnél idősebbek aránya a 2017-ben mért 1 : 8-ról 2030-ra 1 : 6-ra, majd 2050-re 1 : 5-re emelkedik. Noha a népesség várható élettartama az elmúlt évtizedekben folyamatosan nőtt, ez inkább a jobb orvosi ellátásnak és a szociális körülmények javulásának tulajdonítható, mint a jobb egészségnek.

Az összes korcsoportban javuló egészségi állapot és növekedő várható élettartam a civilizáció tagadhatatlan vívmánya. Az egészségben eltöltött, betegségmentes élettartam (egészségtartam) azonban nem növekedett annyira, mint az élettartam. 2000 és 2015 között a várható élettartam globálisan öt évvel történő növekedését az egészséges élettartam mindössze 4,6 éves emelkedése kísérte. A késői indulású megbetegedések az élet átlagosan 16–20%-át teszik ki, amely a nők, az alacsonyabb társadalmi-gazdasági helyzetű vagy az elhízott egyének esetében jellemzően ennél hosszabb időtartam.

Az egészséges öregedéshez kapcsolódó fogalmak

Az egészséges öregedéssel kapcsolatos alapfogalmakról nincs egységes konszenzus, emiatt szükségesnek tartjuk a széles körben elfogadott definíciók áttekintését (a nemzetközi irodalomban használt kifejezésekkel).

- **Egészség:** az egészség az egyén élettani, mentális és társadalmi jóllétének betegségtől és korlátozottságtól mentes állapota.
- **Élettartam (*lifespan*):** az az időtartam, amelynek során az egyén túléli, életben van, illetve a fajra jellemző, adott életfeltételek mellett várható átlagos élethossz (*1. ábra*).
- **Egészségtartam (*healthspan*):** az az időszak, amelyet az egyén az egészség állapotában tölt, illetve azon élettartam várható értéke, amelyeket az adott népesség bizonyos korú és nemű tagja egészségproblémából adódó, mindennapi tevékenységeiben korlátozottság nélkül eltölt (*1. ábra*).
- **Hosszú egészséges élet (*longevity*):** a hosszú életet élő egyénekre jellemző tulajdonság. Míg az élettartam a születés és a halál közötti átlagos időszakra utalva az



1. ábra | Az öregedéshez kapcsolódó fogalmak áttekintése. Az emberi egészségtartamot az élettartam hosszmetében három fő szakaszra oszthatjuk: az egészséges állapotra, a szubklinikus betegségállapotra, valamint a funkcionálisan korlátozott állapotra

egyénre nézve prediktív értelmű, a hosszú élet sokkal inkább feltételes: az egyén azon képességét írja le, hogy hosszabb élettartamot érjen el ideális vagy az őt körülvevő körülmények között.

- **Öregedés (ageing):** az öregedés egyetemes biológiai jelenség, amely általában a nemi érettség elérését követően a naptári kor emelkedésével (változó sebességgel) együtt járó funkcionális hanyatlás jellemző változásait összegzi. Az egyének eltérő ütemű öregedésével kapcsolatos megfigyelések vezettek a biológiai öregedés fogalmának bevezetéséhez. A biológiai öregedést a szervezet szintjén az élettani homeosztázis, azaz a mindennapi fizikai és kognitív feladatok elvégzéséhez szükséges képességek beszűkülése, sejtszinten pedig az őssejtek kimerülése, a senescens sejtek felszaporodása, megváltozott intercelluláris kommunikáció és mitochondrialis diszfunkció jellemzi. Molekuláris szinten az öregedésre jellemző biológiai sajátosságok a genomi instabilitás, a telomerek rövidülése, bizonyos epigenetikai változások, a fehérjék termelésében az alkalmazkodóképesség elvesztése és a tápanyag-érzékelés szabályozottságának kiskiklása.
- **Egészséges öregedés (healthy ageing):** a WHO az egészséges öregedést mindazon funkcionális képesség fejlesztésének és fenntartásának folyamatként határozza meg, amely idősebb korban is lehetővé teszi a testi-lelki jóllétet (*wellbeing*). A fogalom az alapvető szükségletek kielégítésén túl a tanulási képességre, fejlődésre, a döntéshozatalra, a mobilitási képességekre, kapcsolatok kialakítására, fenntartására és társadalmi szerepvállalásra is kiterjed. Nem jelent feltétlenül betegségektől vagy fogyatékoságoktól való mentességet, mivel sok idősebb egyénnek akár több olyan betegségállapota is lehet, amelynek az életminőségre csak kismértékű hatása van [3].
- **Az egészség biomarkerei:** azon jellemzők, amelyek a kronológiai életkornál pontosabban és részletesebben írják le az egészségtartam jövőbeli alakulását.

- „Az egészségtartam útvonalai” (*healthspan pathways*): az egészségtartamot befolyásoló erős belső összefüggést mutató molekuláris hálózatok/modulok [3].

A biológiai életkor becslése

Az öregedés a funkcionális kapacitásnak és a külső stresszszel szembeni ellenálló képességnek (*resilience*) a beszűkülését jelenti az idő előrehaladtával, amelyet megnövekedett morbiditási és mortalitási kockázat jellemez. Gompertznek a 19. században tett megfigyelése szerint a 30 éves kor elérését követően a halálozási kockázat nagyjából 8 évente megduplázódik. Ezzel párhuzamosan bizonyos betegségek – mint a rák vagy a stroke – előfordulása hasonló trendet követ [4].

Az életkorhoz és az egyes betegségekhez hasonlóan az öregedés folyamata ugyanazon faj egyedei között – beleértve az embert is – jelentős variabilitást mutat. Más szavakkal: az adott életkorban várható élettartam és egészségtartam igen személyfüggő, azaz a „biológiai életkor” eltérhet a születési dátum alapján adódó kronológiai kortól.

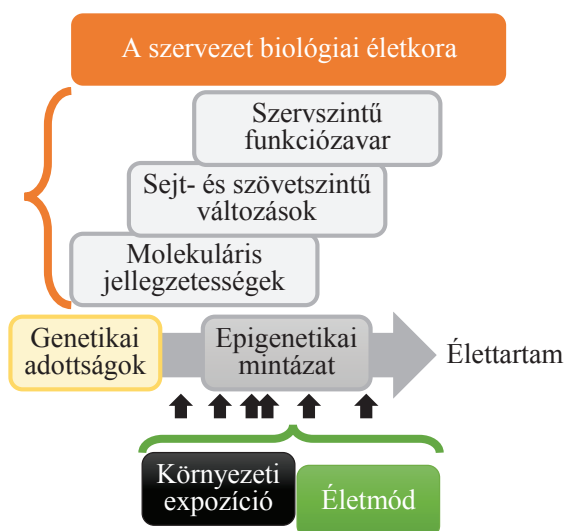
Az öregedés a szervezet legtöbb szövetét és szervét érintő folyamat. Az egyes élettani rendszerek működészavara összekapcsolódik, több más szisztémára is kihat, így például a metabolikus rendszerek működési zavarai befolyásolhatják az immunrendszer állapotát is. Az öregedési folyamat általános tengelyeit, univerzális mechanizmusait – mint a DNS-károsodások felhalmozódása, a telomerhossz csökkenése, a mitochondrialis diszfunkció vagy a senescencia jelensége – a kutatások már molekuláris szinten tárják fel.

A naptár szerinti kornál többet árul el az egyénről a biológiai kora, amelyet azonban csak közelíteni lehet egyedi vagy kombinált, ún. helyettesítő (*surrogate*) végpontokkal, biomarkerekkel. Az Amerikai Öregedéskutató Szövetség (American Federation for Aging Research) a következő kritériumokat javasolta az öregedési ideális biomarkereinek definiálására:

- Az öregedési folyamat előrehaladottságának pontos becslésére alkalmas.
- Az öregedés alapját képező életfolyamatot követi, nem pedig a betegségek következményeit.
- Többször is ismételtető legyen a vizsgálat, mint például egy vérvétel vagy képkalkotó eljárás.
- Mind humán vonatkozásban, mind állatmodelleken alkalmazható legyen [3].

Az öregedési biomarkerek alapján több biológiai (élet) kori mutatóra is született javaslat, amelyek az egyes szervrendszerekre vagy szövetekre vonatkozhatnak.

Bizonyos élettani változók erős lineáris kapcsolata az öregedési folyamattal lehetővé teszi „biológiai órák”, azaz lineáris regressziós naptári kor – releváns élettaniparaméter-modellek megalkotását. Meglepően széles palettán találhatjuk ezen paramétereket az IgG glikozilációjától a vér vagy a liquor proteomján át egészen a bélmikrobióta összetételéig. Különösen figyelemre méltó



2. ábra

A szervezet biológiai életkorának meghatározó tényezői. A szervezet aktuális biológiai korát a kronológiai kor mellett az örökítőanyagban kódolt genetikai adottságok, a környezeti hatások szervezetre gyakorolt hatásai is módosítják, amelyek tartós epigenetikai benyomatot hagyva is érvényre juthatnak

tó teljesítmény mérhető a genetikai információ feletti, környezeti tényezőket is leképező, epigenetikai szabályozási rétegben azonosított biomarkerek esetében (2. ábra). Az öregedés folyamatát kétségkívül markáns epigenetikai változások kísérik, amelyeket az idősödéssel az örökítőanyag kitüntetett pozíciókban történő metiláltsági mintázata jellemez. Számos emlősfaj elemzése azt mutatta, hogy a gének promotereiben a CpG-helyek sűrűsége – amelyek egyben a génexpresszió metilációfüggő szabályozásának jelentős célpontjai – korrelál a fajra jellemző átlagos élettartammal. Az a megfigyelés, hogy a DNS metilációs mintázata előre jelezhetően változik az életkor előrehaladtával, lehetővé tette a biológiai kort hatékonyan becslő, „óraszerű” biomarkerek kifejlesztését. Az öregedés előrehaladásának hátterében ezen életfolyamatoknak a szerepét tárták fel.

A „felgyorsult öregedés”, más néven a biológiai életkor akcelerációja úgy határozható meg, mint az egyének a biológiai életkorra vonatkozó becslése és a nem és életkor szerint illesztett kohorsz átlagos biológiai életkorra alapján előre jelzett értéke közötti különbség. Ez a mutató emelkedett olyan krónikus betegségekben szenvedő egyéneknél, mint a HIV-fertőzés, a Down-szindróma vagy az elhízás. A biológiai életkor akcelerációja jól prognosztizálja az egészségtartamot is, így az utóbbi alkalmasnak tűnik asszociált genetikai locusok eset-kontroll vizsgálatokban való azonosítására [5].

Az öregedési folyamat előrehaladásában mindenestre több, a megújulóképesség beszűküléséhez vezető esemény is közrejár. Ezek között a legfontosabbak: (1) az őssejtek kimerülése, (2) a megváltozott intercelluláris kommunikáció, (3) a genetikai instabilitás és (4) a telomerek rövidülése, (5) epigenetikai változások, (6) a fehérje-homeosztázis kisiklása, továbbá a (7) tápanyag-

érzékelés szabályozatlanná válása, amelyeket (8) mitochondriális diszfunkció és (9) sejtszintű senescencia is kísér [6, 7].

Extrém humán fenotípusok az öregedés kutatásában

A legismertebb, felgyorsult öregedéssel járó örökletes kórkép a Down-szindróma, amely a 21. kromoszóma triszómiájának következtében alakul ki; a legfrissebb feltételezések szerint a 21-es kromoszómán található *USP16*-gén (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 16) triszómiája miatt a gén által kódolt, a normálistól eltérő mennyiségben jelen lévő USP16-enzim csökkenti a H2A-K119 ubiquitinációját a regenerációra képes szövettípusokban, így az egységnyi sejtszintű stresszhatásra adott önmegújító válasz mértéke csökken, és a szomatikus őssejtek sejtszintű öregedési folyamatai felgyorsulnak [8].

A Down-szindróma mellett néhány igen ritka monogén betegség is jól modellezi a felgyorsult öregedés élettani változásait. A Hutchinson–Gilford-féle progeriaszindróma (OMIM #176670) hátterében a lamin A fehérjét kódoló *LMNA*-gén *de novo* mutációi állnak; megtartott kognitív fejlődés mellett alacsony testmagasság és testtömeg, korai kopaszodás, lipodystrophia, vékony, pergamenszerű bőr, csökkent ízületi mobilitás, csontritkulás és az idős emberekre jellegzetes arcvonások teszik felismerhetővé, rendszerint az első néhány életévben. A korai halált a szív- és érrendszeri betegségek okozzák [9].

A Werner-szindrómára – amelyet a *WRN*-*helikáz* gén biállélikus mutációi okoznak – akár egészen a pubertásig rejtve maradó, átfedő fenotípusú recesszív családfák jellemzőek. A pubertást követően a növekedés megáll, majd a 20–30-as évekre nemcsak a felgyorsult öregedés jelei (a haj korai őszülése, elvékonyodása, a bőr alatti zsír atrophija) kísérik a betegséget, hanem számos, az öregedéssel általában összefüggő rendellenességgel is szövődik a kórkép. A szürke hályog, a cukorbetegség, a csontritkulás, a korai arteriosclerosis mellett jóindulatú és rosszindulatú daganatok szokatlan, a népességre általában jellemző prevalenciától eltérő eloszlási mintázata (például a pajzsmirigy, a bőr daganatai, meningeoma, osteosarcoma) is megfigyelhető az érintettek körében [5].

Az öregedési folyamatban az örökítőanyag integritását megőrző mechanizmusok fontosságát két további progeriaszindróma is hangsúlyozza: a *POLR3A*-génhez köthető (és a lamin A-hoz hasonlóan a sejtmaghártya kialakulásában közreműködő) Wiedemann–Rautenstrauch-szindróma, illetve a *BANFI*-génnel asszociált, kifejezetten ritka, Néstor–Guillermo-féle progeriaszindróma. Az utóbbi különlegessége, hogy a többi progeriaszindrómától eltérően nem jellemző az érlelmeszesedés, az ischaemia, illetve az anyagcsere-eltérések.

A spektrum másik oldalán, ha nem is monogénes formában (mintegy „az örök élet génjének” bizonyítékául), de azért a lelassult öregedésre is találhatunk példát. A hosszú élettartam (*longevity*) tulajdonság meghatározható tetszőleges életkori, például 100 év feletti határértékek (*centenarian*) vagy akár egy adott, vizsgált populáció leghosszabb élettartamú, például 1%-ába tartozók mentén is. Figyelemre méltó, hogy a „*supercentenarian*” egyének, akik a 110. életévüket is megérték, később tapasztalják meg az életkorral összefüggő betegségeket, miközben a betegségben töltött évek a teljes élettartam viszonylag rövidebb szakaszára terjednek ki. James Fries 1980-ban megfogalmazott elmélete szerint a halált megelőző, betegségben töltött életszakasz kezdetét, azaz az első krónikus, korlátozó betegségállapot fellépését lehet késleltetni (*compression of morbidity*). Néhány évvel ezelőtt egy ilyen, kivételesen magas életkort megélt személyeket vizsgáló kutatás során harminckét, 110 éven felüli személyt teszteltek. A vizsgálati adatok arra utalnak, hogy ezeknél az egyéneknél jelentősen később vagy egyáltalán nem alakultak ki cardiovascularis események. A személyek jelentős része a vizsgálatkor még mindig funkcionálisan önálló volt, vagy csak minimális segítségre szorult [10].

Ez a hipotézis szemben áll azzal a prediktált fejleménnyel, hogy a fejlett társadalmakban az orvostudomány fejlődése meghosszabbítja a krónikus betegséggel és a fogyatékossgal élő személyek életét, de nem csökkenti ezeknek a betegségeknek az előfordulását, így a lakosság egészségben eltöltött életévei várhatóan csökkenni fognak (*expansion of morbidity*) [11]. Manton 1982-ben egy, a két véglet közötti „dinamikus egyensúly állapotát” feltételezte, amelynél a halálozás csökkenésével mérséklődik a test létfontosságú szervrendszereinek romlása is. Ez több betegséget okozhat a népességben, de a betegségek kevésbé lesznek súlyosak [12].

Az öregedés multifaktoriális jellege

A ritka, monogénes felgyorsult és poligénes meglassult öregedési ütemmel jellemezhető két szélsőség alkothatja egy képzeletbeli eloszlás széleit, amely között a normálpopuláció elterül. Hogyan használható ki a szélsőségeken alapuló ismeret a többség esetében? Az öregedés folyamata a korfüggő betegségek közös eleme, de számos degeneratív, krónikus betegségnek a fő rizikófaktor. A betegségekre való fogékonyság mértékében azonban lényeges egyéni variációkat lehet felfedezni. Az elmúlt évtizedek folyamán számos kutatásban bizonyították már az epigenetikai mechanizmusok fontos szerepét az öregedés folyamatában, valamint hogy a DNS-metiláció alapján működő életkor-biomarkerek jó prediktorai lehetnek az életkorhoz kötött betegségek és a mortalitási rizikó becslésének [13].

Több európai ország ikerregisztereinek együttes elemzése alapján a hosszú élettartam varianciája mögött legfeljebb 25%-ot tesz ki az örökletes háttér. Emberben az

öregedési ütem meghatározottságának komplex multifaktoriális jellege mellett a viszonylag alacsonynak adódó heritabilitás háttérben egyéb tényezők is meghúzódnak. Miközben a hosszú életű egyének dúsulása bizonyos családokban régi megfigyelés, az élettartam heritabilitására vonatkozó becslések mégis következetesen alacsonynak (~15–30%) adódnak. Az Ancestry adatbázis aggregált, anonimizált, számos történelmi családfát felölelő adatszettjeinek vizsgálata alapján ráadásul úgy tűnik, hogy még a 10%-os örökletesség is túlzó, amely a nem random párválasztás (hasonló fenotípusú egyének kölcsönös párválasztási preferenciája: *assortative mating*) zavaró hatására vezethető vissza [14].

Az egészséges öregedés nemzetközi kutatási programjai

A sikeres öregedés (*successful ageing*) szempontjából fontos, hogy bizonyos protektív tényezők nem vizsgálhatók a modern humán társadalmak kontextusából kiragadva. A fejlett ipari országokban a testmozgás és az egészséges öregedés közötti összefüggés talán triviálisnak tűnik, hatása azonban meglepő: egy, a heterogén definíciók harmonizálására törekvő metaanalízis szerint a magasabb fizikai aktivitás 39%-kal növeli az egészséges öregedés esélyét [14].

Welllderly-kohorsz: Welllderly-fenotípusnak olyan, 80 év feletti egyéneket jellemeztek, akik nem szenvednek krónikus betegségben, és nem állnak rendszeres gyógyszeres kezelés alatt (1354 főből álló kohorsz alapján nevezték el). Kizáró körülményt jelent a Welllderly-fenotípusból, ha valaki a következő krónikus betegségek valamelyikében szenved: autoimmun betegség, thrombembóliás kórképek, daganatos megbetegedés (kivételet jelent ez alól a basalioma és a bőr laphámsejtes carcinomája), diabetes mellitus, dementia, myocardialis infarctus, veseelégtelenség és bármely cerebrovascularis esemény előfordulása az egyén anamnézisében. Az eredeti amerikai kutatásba több mint 1300 személyt vontak be, akiknek életkora 80 és 105 év között mozgott. A férfiak és a nők életkori megoszlása hasonló görbét mutatott. A Welllderly-kohorszot alkotó vizsgálati személyek jellegzetességeit elemezve a következő konzekvenciákat vonták le: 1) minimális mértékben, de némileg magasabb volt a férfiak aránya; 2) a dohányos férfiak aránya is minimális mértékben emelkedett volt a korszpecifikus kontrollpopuláció egyéneihez viszonyítva; 3) a vizsgálati személyek szignifikánsan több testmozgást, fizikai aktivitást végeztek az átlagnépességgel összehasonlítva, 4) az átlagnál vékonyabb testalkattal rendelkeztek, de ez a testsúly eloszlásának széles szórása miatt nem volt szignifikáns mértékű, 5) iskolai végzettségük az átlagnépességhez viszonyítva szignifikánsan magasabb szintű volt. (A felsorolt demográfiai jellemzőket az általános, egyesült államokbeli idős populációhoz viszonyították [15].)

Felmerülhet kritikaként, hogy egyszerűen csak egy sztochasztikus, életkorral összefüggő betegség-kockázat

eloszlási görbe „jobb szélét” képezi le a kohorsz, amelyben a kritériumokat teljesítő egyének egyszerűen csak „szerencsések voltak”, és csupán a véletlennek tulajdoníthatóan kerültek el a mortalitással szövődő betegségeket. Ha ez így van, akkor feltételezhető, hogy a Well-derly-személyek testvérei sem élnek tovább, mint egy átlagos egyén, és hogy egyetlen közös, genetikai vagy környezeti tényezőnek sem kellene hatással lennie a testvérek túlélésére [15].

A Well-derly-tanulmány legfőbb megállapítása, hogy az egészséges öregedés genetikai háttere különbözik a kivételesen hosszú élettartamétól. Korábbi vizsgálatok összefüggést tártak fel a megnövekedett heterozigotizációs arány (azaz a ritka és gyakori polimorfizmusok esetében a major és minor allél együttes jelenléte) és az alacsonyabb vérnyomás, össz/LDL koleszterin és halálozási kockázat között. Egy nem régi tanulmány eredményei alapján egyrészt az egészséges, magas életkort megélt egyének genomi heterozigotizációja szignifikánsan magasabbnak bizonyult az általános populációéhoz képest, másrészt a magasabb heterozigotizációval rendelkező férfiak körében magasabb volt a 10 éves túlélési arány a hasonló korú férfiak túlélésével összehasonlítva [16].

A hosszú egészséges élet szempontjából a nagyobb arányú heterozigotizáció előnye az lehet, hogy a nagy hatású, génexpressziós szabályozást érintő mutációk kialakulása esetén az optimálistól eltérő expressziós szintek kisebb mértékben alakulnak ki [16].

Seven Countries Study: 1956-ban indítva úttörő jelentőségű kutatás volt, amely számos későbbi tanulmányt is ihletett ebben a témában. Megmutatta, hogy a szérumban a koleszterinszint, a vérnyomás, a cukorbetegség és a dohányzás mind a coronariabetegség kialakulásának általános kockázati tényezői. A vizsgálatok során időszerű személyeket évtizedeken át követve kimutatták, hogy az egészséges táplálkozás és életmód (elegendő fizikai aktivitás, a dohányzás mellőzése és a mérsékelt vörösbort-fogyasztás) a szív- és érrendszeri betegségek alacsony kockázatával és csökkent mortalitással társul. Egyik fő következtetésként vonták le, hogy az egészséges táplálkozás és a megfelelő fizikai aktivitás késleltetheti a kognitív hanyatlást, és csökkentheti a depresszió kockázatát [17].

FINE Study (Finland, Italy, Netherlands Elderly Study): ez a vizsgálat a Seven Countries Study második szakasza, mely 1984-ben kezdődött. Ebben nemcsak a szív- és érrendszeri kockázati tényezőkről gyűjtöttek információkat, hanem az egészséges öregedés fizikai, mentális és társadalmi vonatkozásairól is. Az itt bevont idős férfiakat 25 éven át követték a halálozás szempontjából [18].

HALE Project (Healthy Ageing: a longitudinal study in Europe): ez a projekt 2001-ben indult, három addigi longitudinális tanulmány: a Seven Countries Study, a FINE Study és a SENECA projekt kiterjesztéseként. A HALE Project a Seven Countries Studyban összegyűjtött adatokat használta fel; öt európai országban (Finn-

ország, Görögország, Olaszország, Hollandia, Szerbia) 7047, 40–59 éves férfit vontak be, akiket 35 éven át követték [18].

Zutphen Elderly Study: 1960-ban a Hollandia keleti részén fekvő Zutphen városában élő 1088, 40–59 éves férfi közül 878-at véletlenszerűen vontak be ebbe a vizsgálatba, amely a Seven Countries Study hollandiai részének is tekinthető. A felmérés során EKG készült, valamint olyan fő cardiovascularis kockázati tényezőkről gyűjtöttek információkat, mint a szérumban a koleszterinszint, a vérnyomás és a dohányzás. Ezt a felmérést az 1960 és 1973 közötti időszakban évente megismételték, valamint 1965-ban ezeket kiegészítették az energiafelhasználás és a légzésfunkció mérésével, 1970-ben pedig egy teljes glükóztolerancia-tesztrel [19].

A Magyar Genomikai Egészségtárház

A Nemzeti Bionika Program keretei között 2018 júniusában indult a kutatásunk, amelynek során – hazánkban az első ilyen kezdeményezésként – 100 magyar egészséges, 75 év feletti személy teljesgenom-szekvenálását tűztük ki célul. A keletkező adattárházban a genomialis szekvenálási adatok mellett a kapcsolódó fenotípusadatok is megjelentek ezáltal, teljes genomialis referenciadatbázist alkotva. Fontos szempont volt, hogy a kutatás kapcsolódást biztosítson az egészséges öregedést kutató nemzetközi projektekhez is, például a Well-derly-fenotípus magyarra adaptálásával lehetőséget teremtve az adatok harmonizálására és közös elemzésére.

A Magyar Genomikai Egészségtárház létrehozásához kapcsolódó bioinformatikai fejlesztések célja, hogy többszintű hozzáférést biztosítson a genetikai adatok hazai gyakorlati alkalmazásához. A kohorsz újgenerációs szekvenálással generált adatai egy új magyar referenciát, az első hazai nyilvános teljes genomi adatbázist jelentik a hazai genetikai kutatások és a molekuláris diagnosztika számára, amely a gyakori polimorfizmusokon túl a hazai populációspecifikus ritka variánsokat, illetve akár egyéni mutációkat is tartalmaz. Nemzetközi mintákat követve [13, 20], a Magyar Genomikai Egészségtárház adatainak elérhetőségét a kutatói közösség számára több szinten tervezzük megvalósítani: (1) a Global Alliance for Genomics and Health által kifejlesztett szabvány, a Beacon-protokoll implementációja egyedi genomi pozíciókban fellelhető variánsok előfordulásának vagy éppen hiányának a lekérdezhetőségét teszi lehetővé; (2) a kohorsz (és a későbbiekben akár a munkacsoport további genomi adattárainak) anonim aggregált statisztikai adatai manuális és automatizált lekérdezéssel is elérhetőek lesznek; (3) megfelelő jogosítványokkal rendelkező intézmények, kutatási együttműködők számára az adatok személyes jellegének védelmét megőrző eljárásokon keresztül az egyéni szintű adatok statisztikai és gépi tanulási elemzése is elérhetőek lesznek. Míg az első két lépcsőben az adatvédelmi kérdések kezelése nem szükséges, illetve könnyen feloldható, addig a harmadik esetben az egyéni

szintű mérési tömböknek egy adott személyhez kapcsolása pusztán a személyazonossági adatokat elválasztó anonimizálással nem lehetséges. A DNS variációinak egyedi kombinációja ugyanúgy személyes, védelemre kiemelten érdemes adatnak számít, mint a születési dátum vagy a társadalombiztosítási azonosító jel. A problémára az elmúlt évtizedben kifejlesztett, gépi tanuláson alapuló technika kínál megoldást, amely a személyes adatok titkosságát genetikai szinten is megőrzi (*privacy-preserving genomic data sharing*).

A Magyar Genomikai Egészségtárház beválasztási kritériumainak felállításakor az eredeti Welllderly-kohorsz paramétereit képeztük le. Ez alapján aktív, jó általános állapotú, 75 év feletti magyar állampolgárok bevonása volt a célunk. A legfontosabb kizárási kritérium az életminőséget korlátozó, rendszeres kontrollt igénylő krónikus betegség jelenléte (diabetes mellitus, szívelégtelenség, ischaemiás szívbetegség, korábbi agyi vascularis esemény, daganatos betegség, neurodegeneratív betegség, demencia) volt. Ebből értelemszerűen adódott, hogy nem választhattuk be a csoportba azokat az egyéneket, akik olyan gyógyszereket szedtek, amelyek a fent felsorolt betegségcsoport jelenlétére utaltak (antikoaguláns szerek, antidiabetikumok, Alzheimer-kórban használatos kolinészteráz-inhibitorok).

A vizsgálatba történő bevonás első lépcsőjeként kérdőívet töltöttek ki a vizsgálati alanyok, amelynek során a következő témakörökre kérdeztünk rá: geográfiai-szocioökonómiai paraméterek, családi anamnézis (külö-

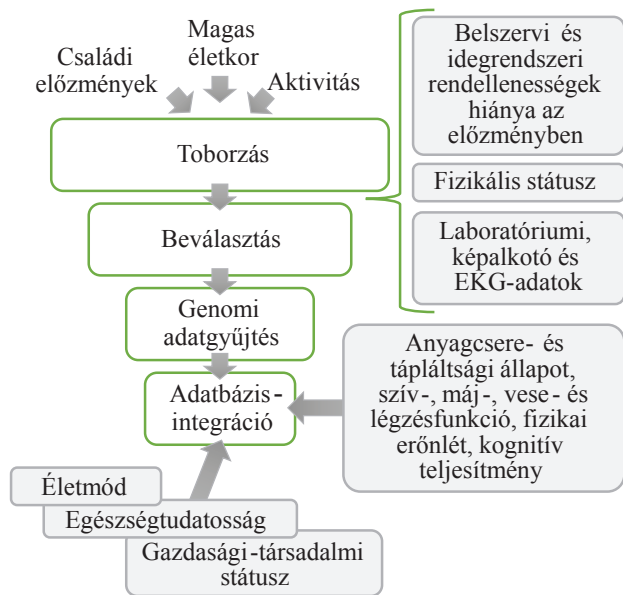
nös tekintettel a szülők, nagyszülők élettartamára és származására), a fontosabb krónikus betegségcsoportok megléte/hiánya, a rendszeresen szedett gyógyszerek és vitaminok, táplálékkiegészítők listája, esetleges műtéti beavatkozások, a mindennapi életmód jellegzetességeinek leírói (a jelenleg, illetve fiatalabb korban végzett rendszeres sport/testmozgás típusa, jellege), káros szenvedélyek jelenléte/hiánya (3. ábra).

A vizsgálati személyek toborzása többféle kommunikációs csatornán (közösségi portálok, hírportálok, televíziós riportok, idősklubokban ismeretterjesztő előadások stb.) keresztül egyidejűleg az ország számos pontján történt. Ennek ellenére megállapítható bizonyos közös statisztikai jellemző a földrajzi és a szociológiai eloszlás sajátosságait illetően, ugyanis túlnyomó többségben a fővárosban élő, magasabban kvalifikált, előnyösebb társadalmi státusszal rendelkező egyének alkották a jelentkezők nagyobb hányadát, akik egészségtudatosabb életmódot folytattak már egészen fiatal koruktól kezdve. Ugyanakkor nem elhanyagolható szempont, hogy a kohorszunkat alkotó személyek jelentős százalékánál a szülők is magasabb életkort éltek meg, azonban a két világháború torzító hatással bírt ennek a paraméternek az objektív értékelése során.

Az adatgyűjtést követően valamennyi önkéntes jelentkező fizikális belgyógyászati és neurológiai vizsgálata megtörtént, a rutin laboratóriumi adatokat, a mellkasröntgen, az EKG eredményeit értékeltük, és a kognitív funkciók értékelésére a MoCA-tesztet (Montreal Cognitive Assessment) végeztük el. A MoCA-tesztben a 28/30 pontszám alatt teljesítőket kizártuk a kohorszból.

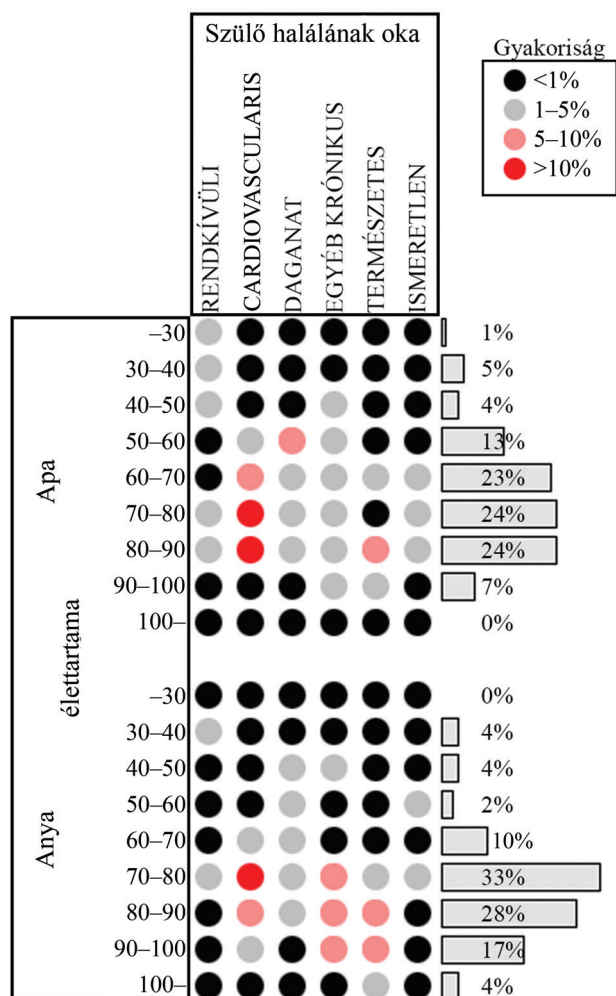
A felvett demográfiai, életmóddal kapcsolatos, valamint egészségügyi adatok egy strukturált adatbázisban kerültek tárolásra. A teljesgenom-szekvencia adatai független, nagy tárhelykapacitású szerveren kerültek elhelyezésre.

A kutatásban részt vevő személyek 49%-a 70–80 éves, 36%-a 81–90 éves, 14%-uk pedig 90 év feletti, a nemek aránya 44/56%-os megoszlást mutatott a férfiak és a nők között. A résztvevők csaknem fele (46%) egyedül él, ezt követi gyakoriságban az otthonukat a házastársukkal megosztók csoportja (40%), 7%-uk pedig gyermekével vagy testvérével él közös háztartásban. Magas a felsőfokú végzettségük aránya (46%), amiben – az alacsony mintaszám és a mintavételezési torzítás mellett – az iskolázottság és az élettartam közötti ismert egyenes arányosság is szerepet játszhat. A hosszú élettartam elérésében az iskolázottság mellett egy másik ismert, részben független tényező a társadalmi-gazdasági helyzet. Összességében átlagos jövedelműnek vallották magukat (átlag ± CI 95%: 5,69 ± 0,39; a 0: nagyon rossz és a 10: nagyon jó közötti skálán elhelyezve a család anyagi helyzetét), ugyanakkor 6%-uk számára az alapvető árucikkek beszerzése is nehézséget okoz. A 20. század derekán már jócskán érzékelhető demográfiai trendeknek megfelelően csak 16%-uk vállalt 3 vagy több gyermeket, jóllehet 59%-uk még olyan családban nőtt fel, amelyben legalább 3



3. ábra

Az egészséges idősök kohorsza összeállításának alkotóelemei. Az egészséges idősök kohorszána összeállításakor a bevonáshoz az egyén megért magas életkora mellett a családban örökletes betegségek hiányát, a szülők megért magas életkorát, az önálló, aktív életvitelt vártuk el. A résztvevők orvosi vizsgálata során feltérképeztük az előzményben szereplő eseményeket és az aktuális státuszt is. Kérdőív segítségével a releváns környezeti tényezőket is felmértük. Végül a genetikai adatokkal együtt az összegyűjtött strukturált információt adatbázisba integráltuk az elemzések számára



4. ábra A Magyar Genomikai Egészségtárházban részt vevők szüleinek, azok élettartamának és haláluk okának vizsgálata. A hosszú egészséges életet meghatározó örökletes komponens jelentőségét a szülők élettartamával is közelíthetjük. Az ábrán az apa és az anya által megélt életkor 10 évenkénti bontásban, illetve a halál okának csoportosítása látható. A rendkívüli halálokok csoportjába az előzmény nélküli, az életkor alapján váratlan, illetve erőszakos halált, az 'egyéb' csoportba a két vezető, krónikus halálok, a szív-ér rendszeri és a daganatos megbetegedéseken kívüli okokat (például tüdőbetegség, vérképző rendszeri kórképek) soroltuk. A szülők élettartamának elemzése alapján a résztvevők 55%-a esetében az apa, 81%-ban az anya és 18%-ban mindkét szülő megérette a 70 éves életkort. Ez különösen figyelemre méltó, ha meggondoljuk, hogy a szülők többségének születése a századforduló első évtizedére tehető

gyermek született. Lakóhelyüket tekintve a vizsgálati alanyok 56%-a fővárosi, 12%-uk valamelyik megyeszékhelyen él, 27%-uk kisvárosi, míg községben a részt vevő személyeknek mindösszesen az 5%-a él. Az egészségtudatosság tekintetében figyelemre méltó, hogy a résztvevők 61%-a hosszú időn át sportolt élete során, sőt 25%-uk (!) még most is folytat naponta valamilyen testmozgást. Igaz, 32%-uk soha életében nem sportolt rendszeresen. Saját kortársaikkal összevetve jobbnak (56%) vagy sokkal jobbnak (27%) látják saját egészségi állapotukat. Nem meglepő a befolyásolható rizikófaktorok hiánya, 70%-uk sosem dohányzott, az erős dohányosok aránya (legalább

20 csomag/év) mindössze 3%-ra tehető. A vizsgálati alanyok szüleinek elhalálozási okát nemek szerinti bontásban a 4. ábrán szemléltetjük. A vizsgálati alanyok szüleinek élettartama átlagosan az édesapák esetében 74,3 év, az édesanyák esetében pedig 80,47 év, mindkét szülőnél összesítve 72,39 év (a kalkuláció során nem számítottuk be a korai baleset vagy háborús körülmény okozta halálozásokat, csak a krónikus betegség, illetve a természetes öregedés során elhunytak életkorával számoltunk).

Az egészséges élet titkát kereső kutatások társadalmi haszna

A jelen projektben fejlesztett Egészségtárházban tárolt genomi adatok a kutatók számára fontos infrastruktúrát biztosítanak egyrészt azzal, hogy a hazai populáció specifikus variánsainak azonosítását teszik lehetővé, így azok jól elkülöníthetővé válnak a betegséggel, gyógyszerhatással asszociált variánsoktól, különösen a ritka betegségek hazai vizsgálata esetén. Másrészt információt kapnak a szakirodalomban közölt, az egészséges élettartammal összefüggést mutató variánsok hazai vonatkozásairól, amelyek támogatják az egészséges élet minél hosszabb ideig való megtartását célzó projekteket [20–22].

A hazai egészségügyi ellátásban egyre gyakrabban előforduló helyzet, hogy bizonyos genetikai variánsok szerepét a hazai populációgenetikai sajátosságok ismeretében hiányában nem lehet megítélni. A ma élő magyarok genomját nem ismerjük olyan mélységben, hogy biztonsággal tudjuk megbecsülni az egyes betegségekre való hajlamokat, a gyógyszerek hatékonyságát/mellékhatását, pedig a személyes egészségmegőrzési stratégiák felállításában alapvető fontosságú minden nemzetben az egészséges genom ritka variánsainak ismerete. A rendelkezésre álló populációs genomi adattárházak azon túl, hogy más populációs sajátosságokat tartalmaznak, általában nem szűrtek betegségekre („*unscreened control*”), különösen nem időskori megbetegedésekre. A populációgenetikai sajátosságok mellett így az egészségkutatás modern genetikai megközelítései is relevánsak egy általános kontroll („*referencia*”) genetikai adatbázis megtervezésében, mivel egyre részletesebben tárják fel az egyes betegségek rizikófaktorai mellett az egészséges öregedés általános védőfaktorait. Továbbá az egy népcsoportra jellemző ritka DNS-variációk megismerése és elemzése kiszolgálja az orvosbiológiai, populációgenetikai és antropológiai kutatásokat is.

Következtetés

A genom variációi fontos alappillért képezik a jövő orvoslásának, a precíziós orvoslásnak. Az egyes populációk genomi variációinak ismerete nemcsak a kutatásokban, hanem az egészségügyi ellátásban és az egészségmegőrzési stratégiák kialakításában is fontosak. A modern orvostudomány egyre inkább a genomikai markerek alapján igyekszik a betegségeket prediktálni, stratifikálni, az

optimális kezelési módot kiválasztani. Minden populációnak megvannak a jellegzetes ritka variánsai, így ezek ismerete nagymértékben segíti az egyes betegségekkel asszociált ritka genetikai variánsok azonosítását a fenti célok érdekében. Egy, a magyarhoz hasonló kis-közepes méretű népességben különösen fontos a genetikai variációk populációspecifikus jellegzetességeinek megismerése, mivel a nemzetközi genomikai adatbázisok csak részben képesek kielégíteni a személyre szabott gyógyításhoz kapcsolódó genetikai tesztek értékelése során felmerülő igényeket.

Az öregedés az élet elkerülhetetlen következménye. Az egészségügy napjainkban zajló reformjának egyik fő mozgatórugója a precíziós orvoslás implementációja a klinikai gyakorlatba. Ennek egyik feltétele az egyes betegségek kialakulására hajlamosító ritka és gyakori variánsok ismerete mellett az egészséges hosszú élettel asszociált, adott populációra jellegzetes variánsok ismerete. Ezt célozza meg a Magyar Genomikai Egészségtárház, amelyben 75 év feletti, egészséges egyének teljesgenomszekvenciái és a hozzá kapcsolódó fenotípusadatai gyűlnek. Az így létrehozott kutatási infrastruktúra orvosi biológiai, populációgenetikai és antropológiai kutatások alappilléret képezi.

Fontos kiemelni a Magyar Genomikai Egészségtárház által biztosítani kívánt hazai teljes genomi adatbázis közvetlen gyógyászati jelentőségét: a szekvenciaadatok felhasználásának a klinikai gyakorlatban történő széles körű elterjedésével a ritka betegségek diagnosztikájában megkerülhetetlenül szükséges egy variáns előfordulási gyakorisága a kóroki jelentőségének megítéléséhez. A modern, személyre szabott gyógyászatban egy variáns adott fenotípussal való együttes megjelenése olyan kritikus információt jelent, amely jó minőségű, adott népességre vonatkozó adatokkal kiegészített populációs adatsilók nélkül egyszerűen pótolhatatlan.

Adattárházunk elsőként tervez személyes genetikai adatok védettségét megőrző, többszintű hozzáférést biztosítani egy hazai, magyar teljes genomi referenciadatbázishoz, amely a genetikusan meghatározott betegségek és fenotípusok kutatásában és a klinikai gyakorlatban is alapvető fontosságú. Az első 100 egészséges idős magyar genommal indított Adattárházunk egy dinamikusan bővíthető kutatási infrastruktúra alapját célozta létrehozni. A jövőben az architektúrát, a kifejlesztett eszköztárat is magában foglaló megoldás a kiindulási elemszámnál lényegesen több adatot is képes befogadni, amennyiben az ezt követő projektek felépítése a harmonizációt lehetővé teszi. Egészségtárházunkat a jelenleg megvalósítás alatt álló európai uniós kezdeményezés, az 1 Millió Genom Projekt [23] és a most megalakuló BBMRI (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure) magyar csomópont biobankja fontos építőköveinek egyaránt szánjuk [24].

Anyagi támogatás: A Magyar Genomikai Egészségtárház projekt megvalósítását a Nemzeti Bionika Program ED_17-1-2017-0009. és az OTKA 119866. számú pályázata támogatta.

Szerzői munkamegosztás: V. V.: A vizsgálat lefolytatása. M. V.: A vizsgálat struktúrájának tervezése. M. M. J., A. P.: A hipotézisek kidolgozása, a munka koordinálása. G. A., S. P., A. P.: A bioinformatikai feladatok megoldása, statisztikai elemzések. V. V., M. V., M. M. J.: A kézirat megszövegezése. V. V., M. V., G. A., S. P., A. P., M. M. J.: A kézirat véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki minden egyénnek, aki a Nemzeti Egészségtárház programot önkéntes részvételével támogatta. A Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete az Európai Referencia Hálózatok (ERN) Ritka Neurológiai Betegségek és Neuromuscularis Betegségek Hálózatának a tagja.

Irodalom

- [1] Cucinotta D. Preparing for the Decade of Healthy Aging (2020–2030): prevention plus therapy? *Acta Biomed.* 2018; 89: 145–147.
- [2] World Health Organization, National Institute on Aging, National Institutes of Health. *Global Health and Aging.* NIH Publication no. 11-7737, 2011; pp. 1–32.
- [3] Fuellen G, Jansen L, Cohen AA, et al. Health and aging: unifying concepts, scores, biomarkers and pathways. *Aging Dis.* 2019; 10: 883–900.
- [4] Christensen K, Doblhammer G, Rau R, et al. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009; 374: 1196–1208.
- [5] Dreesen O, Stewart CL. Accelerated aging syndromes, are they relevant to normal human aging? *Aging (Albany NY)* 2011; 3: 889–895.
- [6] Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell* 2017; 16: 624–633.
- [7] Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, et al. Biomarkers of aging: from function to molecular biology. *Nutrients* 2016; 8: 338.
- [8] Souroullas GP, Sharpless NE. Stem cells: Down's syndrome link to ageing. *Nature* 2013; 501: 325–326.
- [9] Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson–Gilford progeria syndrome: a premature aging disease caused by *LMNA* gene mutations. *Ageing Res Rev.* 2017; 33: 18–29.
- [10] Schoenhofen EA, Wyszynski DF, Andersen S, et al. Characteristics of 32 supercentenarians. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54: 1237–1240.
- [11] Kingston A, Robinson L, Booth H, et al. MODEM project. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model. *Age Ageing* 2018; 47: 374–380.
- [12] Rizzuto D. Living longer than expected: protective and risk factors related to human longevity. Doctoral thesis. Department of Neurobiology, Care Science and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, 2013.

- [13] Johnson TE. Recent results: biomarkers of aging. *Exp Gerontol.* 2006; 41: 1243–1246.
- [14] Ruby JG, Wright KM, Rand KA, et al. Estimates of the heritability of human longevity are substantially inflated due to assortative mating. *Genetics* 2018; 210: 1109–1124.
- [15] Erikson GA, Bodian DL, Rueda M, et al. Whole-genome sequencing of a healthy aging cohort. *Cell* 2016; 165: 1002–1011.
- [16] Xu K, Kosoy R, Shameer K, et al. Genome-wide analysis indicates association between heterozygote advantage and healthy aging in humans. *BMC Genet.* 2019; 20: 52.
- [17] Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med.* 1984; 13: 141–154.
- [18] Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE Project. *JAMA* 2004; 292: 1433–1439.
- [19] Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, et al. Dietary flavonoids and cancer risk in the Zutphen Elderly Study. *Nutr Cancer* 1994; 22: 175–184.
- [20] Pinese M, Lacaze P, Rath EM, et al. The Medical Genome Reference Bank contains whole genome and phenotype data of 2570 healthy elderly. *Nat Commun.* 2020; 11: 435.
- [21] Zenin A, Tsepilov Y, Sharapov S, et al. Identification of 12 genetic loci associated with human healthspan. *Commun Biol.* 2019; 2: 41.
- [22] Timmers PR, Mounier N, Lall K, et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019; 8: e39856.
- [23] Saunders G, Baudis M, Becker R, et al. Leveraging European infrastructures to access 1 million human genomes by 2022. *Nat Rev Genet.* 2019; 20: 693–701. [Erratum: *Nat Rev Genet.* 2019 Sep 13.] PMID: 31455890; PMCID: PMC7115898.
- [24] van Ommen GJ, Törnwall O, Bréchet C, et al. BBMRI-ERIC as a resource for pharmaceutical and life science industries: the development of biobank-based Expert Centres. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23: 893–900.

(Molnár Mária Judit dr.,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: molnar.mariajudit@med.semmelweis-univ.hu)

„*Gaudeamus igitur, iuvenes dum sumus.*”
(Addig örülünk, míg fiatalok vagyunk.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)