

ПОЛНОГЕНОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОМЕНА ДОЛГОЛЕТИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-218-222

УДК: 616-092.11, 575.1

Мамчур А.А.^{id1*}, Каштанова Д.А.^{id1}, Даниэль В.В.^{id1}, Иванов М.В.^{id1}, Зеленова Е.А.^{id1}, Бруттан М.В.^{id1}, Джуманиязова И.Х.^{id1}, Маткава Л.Р.^{id1}, Терехов М.В.^{id1}, Румянцева А.М.^{id1}, Грамматикати К.С.^{id1}, Митрофанов С.И.^{id1}, Юдин В.С.^{id1}, Максютин В.В.^{id1}, Маралова Е.Д.^{id1}, Ивашечкин А.А.^{id1}, Некрасова А.И.^{id1}, Стражеско И.Д.^{id2}, Макаров В.В.^{id1}, Кескинов А.А.^{id1}, Ткачева О.Н.^{id2}, Юдин С.М.^{id1}, Скворцова В.И.^{id3}

¹ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

³ Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России), Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку, Мамчур Александра Александровна.

E-mail: amamchur@cspsfmba.ru

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. На данный момент известно более 100 генов-кандидатов, потенциально определяющих продолжительность жизни, среди которых *APOE*, *FOXO1A*, *GF1*, *IGF1*, *INCR*, *TP53* и другие. Однако, несмотря на множество проведенных исследований, на сегодняшний день вопрос о молекулярно-генетических механизмах долголетия остается открытым в связи с низким уровнем воспроизводимости результатов. Более того, предыдущие исследования преимущественно сосредоточены на экзонах, то есть не рассматривают межгенные регуляторные участки ДНК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью нашего исследования стало изучение молекулярно-генетических механизмов долголетия и создание прогностической модели, оценивающей шанс достижения возраста 90 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для исследования генетических предикторов долголетия были набраны 10 157 человек, включая 3066 долгожителей (90+ лет). Набор долгожителей осуществлялся совместно с ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, остальные участники входят в базу данных ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. Для всех участников был собран подробный анамнез (включая информацию о наличии хронических заболеваний), а также проведено полногеномное секвенирование ДНК клеток крови. При определении сохраненных долгожителей мы используем калькулятор фенотипов старения, основанный на машинном обучении, разработанный нами ранее в ФГБУ «ЦСП» ФМБА России [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенный полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) с участием 3066 долгожителей (90+ лет) и 7091 человека в возрасте от 18 до 75 лет позволил не только подтвердить известную ассоциацию вариантов гена *APOE* с долголетием, но и обнаружить новые ассоциации

в генах *TMEM59*, *LRRC7*, *FHIT*, *CPLX1*, *DDX31*, *GRIN1*, *DHX32*, *CACNA1C*, *FBXO21* и *UBBP4*. На основе результатов данного анализа построена полигенная шкала, оценивающая шанс человека стать долгожителем (ROC AUC = 0,78).

Однако долгожители являются фенотипически гетерогенной группой, в связи с чем может быть недостаточно определения только шанса дожить до 90 лет — необходимо также дать ответ о функциональной сохранности в этом возрасте. Геномы сохранных долгожителей сравнивались с геномами несохранных долгожителей, а также со здоровой популяционной выборкой. Оказалось, что достижение именно сохранного долголетия опосредовано совершенно иными молекулярными механизмами, нежели более широкий фенотип, и ассоциировано с генами *NAV1*, *SDK1*, *ARHGAP39* и *ITGAE*. Также отмечена потенциально важная роль регуляторных РНК, в частности антисмысловой РНК к гену *IPO9*, в формировании сохранного фенотипа старения.

ВЫВОДЫ. Данное исследование генетических основ долголетия показало, что нет одного механизма, который стал бы единственным и ключевым предиктором продолжительности жизни. Долголетие было и остается многофакторным. Однако проведенная работа позволила подтвердить на российской популяции ассоциацию вариантов в гене *APOE* с продолжительностью жизни, а также отметить множество новых полиморфизмов, связанных с долголетием. Предложена полигенная шкала, предсказывающая шанс достижения возраста долголетия с точностью свыше 78%. Особо отмечена важная роль регуляторных участков генома в формировании фенотипа. Более того, достижение именно сохранного долголетия оказалось опосредовано совершенно иными молекулярными механизмами, нежели более широкий фенотип, и ассоциировано с генами *NAV1*, *SDK1*, *ARHGAP39* и *ITGAE*.

Ключевые слова: долгожители; здоровое долголетие; GWAS; *APOE*.

Для цитирования: Мамчур А.А., Каштанова Д.А., Даниэль В.В., Иванов М.В., Зеленова Е.А., Бруттан М.В., Джуманиязова И.Х., Маткава Л.Р., Терехов М.В., Румянцева А.М., Грамматикати К.С., Митрофанов С.И., Юдин В.С., Максютин В.В., Маралова Е.Д., Ивашечкин А.А., Некрасова А.И., Стражеско И.Д., Макаров В.В., Кескинов А.А., Ткачева О.Н., Юдин С.М., Скворцова В.И. Полногеномное исследование феномена долголетия в Российской Федерации. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):218-222. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-218-222

GENOME-WIDE STUDY OF THE LONGEVITY PHENOMENON IN THE RUSSIAN FEDERATION

Mamchur A.A.^{1*}, Kashtanova D.A.¹, Daniel V.V.¹, Ivanov M.V.¹, Zelenova E.A.¹, Bruttan M.V.¹, Dzhumaniyazova I.Kh.¹, Matkava L.R.¹, Terekhov M.V.¹, Rumyantseva A.M.¹, Grammatikati K.S.¹, Mitrofanov S.I.¹, Yudin V.S.¹, Maksyutina V.V.¹, Maralova E.D.¹, Ivashechkin A.A.¹, Nekrasova A.I.¹, Strazhesko I.D.², Makarov V.V.¹, Keskinov A.A.¹, Tkacheva O.N.², Yudin S.M.¹, Skvortsova V.I.³

¹ Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

² Russian Clinical Research Center for Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Federal Medical-Biological Agency (FMBA) of Russia, Moscow, Russia

* Corresponding author: Aleksandra A. Mamchur. E-mail: amamchur@cspfmmba.ru

Abstract

BACKGROUND. More than one hundred candidate genes have been associated with longevity, including *APOE*, *FOXO1A*, *GF1*, *IGF1*, *INCR*, *TP53*, etc. Despite extensive research, the precise molecular and genetic underpinnings remain elusive due to the low reproducibility of the findings. Moreover, most studies have focused on exomes and have neglected intergenic regulatory regions of DNA.

AIM. To examine the genetic and molecular basis of longevity and create a prognostic model that assesses the chance of reaching the age of 90.

MATERIALS AND METHODS. To study the genetic predictors of longevity, 10,157 people were recruited, including 3,066 long-living individuals (90+ years). The recruitment of long-living individuals was carried out jointly with the Russian Clinical Research Center for Gerontology; other participants have been included from the database of the Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency. A comprehensive medical history was collected for all participants (including data on chronic conditions), and whole-genome sequencing of blood cell DNA was performed. When determining the healthy long-living individuals, we have utilized the machine learning-based calculator of aging phenotype previously developed by us [1].

RESULTS. A genome-wide association study (GWAS) involving 3,066 long-living individuals (90+ years) and 7,091 people aged 18 to 75 years confirmed the known association of *APOE* gene variants with longevity. Additionally, we discovered new associations in the *TMEM59*, *LRRC7*, *FHIT*, *CPLX1*, *DDX31*, *GRIN1*, *DHX32*, *CACNA1C*, *FBXO21* and *UBBP4* genes. The obtained results helped construct a polygenic score, which assesses an individual chance of becoming a long-living individual (ROC AUC = 0.78). However, long-living individuals are a phenotypically heterogeneous group, so determining only the chance of living to 90 years may not be enough. The functional status at this age should also be addressed. The genomes of healthy long-living individuals were compared with the genomes of ailing long-living individuals and those of

a healthy population sample. Healthy longevity is mediated by completely different molecular mechanisms than the broader phenotype, and is associated with the genes *NAV1*, *SDK1*, *ARHGAP39* and *ITGAE*. Regulatory RNAs, particularly the antisense RNA to the mRNA of the *IPO9* gene product, were shown to significantly affect healthy longevity.

CONCLUSIONS. This study of the genetic basis of longevity has shown that there is no single mechanism that would be a single and key predictor for life expectancy. Longevity has been and remains a multifactorial phenomenon. However, this work confirmed the association of variants in the *APOE* gene with life expectancy in the Russian population, as well as detected many new polymorphisms associated with longevity. A polygenic scale was proposed that predicts the chance of reaching the age of longevity with an accuracy of over 78%. The important role of regulatory regions of the genome in the phenotype formation was specifically highlighted. Moreover, the achievement of healthy longevity turned out to be mediated by completely different molecular mechanisms than the broader phenotype, and is associated with the genes *NAV1*, *SDK1*, *ARHGAP39*, and *ITGAE*.

Keywords: long-living adults; healthy longevity; GWAS; APOE.

For citation: Mamchur A.A., Kashtanova D.A., Daniel V.V., Ivanov M.V., Zelenova E.A., Bruttan M.V., Dzhumaniyazova I.Kh., Matkava L.R., Terekhov M.V., Rumyantseva A.M., Grammatikati K.S., Mitrofanov S.I., Yudin V.S., Maksyutina V.V., Maralova E.D., Ivashechkin A.A., Nekrasova A.I., Strazhesko I.D., Makarov V.V., Keskinov A.A., Tkacheva O.N., Yudin S.M., Skvortsova V.I. Genome-wide study of the longevity phenomenon in the Russian Federation. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):218-222. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-218-222

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Дополнительное финансирование не привлекалось.

Funding sources. This study was not supported by any external funding sources.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors declare no conflicts of interest.

ORCID АВТОРОВ:

Мамчур А.А. — 0000-0002-6025-7663
Каштанова Д.А. — 0000-0001-8977-4384
Даниэль В.В. — 0000-0003-0547-3280
Иванов М.В. — 0009-0004-7070-5636
Зеленова Е.А. — 0000-0003-4604-7261
Бруттан М.В. — 0000-0002-3021-1760
Джуманиязова И.Х. — 0000-0001-5167-2112
Маткава Л.Р. — 0009-0004-2039-9618
Терехов М.В. — 0009-0006-4549-7470
Румянцева А.М. — 0009-0006-4830-8057

Грамматикати К.С. — 0000-0001-9745-214X
Митрофанов С.И. — 0000-0003-0358-0568
Юдин В.С. — 0000-0002-9199-6258
Максютина В.В. — 0009-0003-8136-2379
Маралова Е.Д. — 0009-0008-9095-7346
Ивашечкин А.А. — 0000-0002-0148-1112
Некрасова А.И. — 0000-0002-7951-2003
Стражеско И.Д. — 0000-0002-3657-0676
Макаров В.В. — 0000-0001-9495-0266
Кескинов А.А. — 0000-0001-7378-983X
Ткачева О.Н. — 0000-0002-4193-688X
Юдин С.М. — 0000-0002-7942-8004
Скворцова В.И. — 0000-0003-2815-280X

ORCID:

Mamchur A.A.: 0000-0002-6025-7663
Kashtanova D.A.: 0000-0001-8977-4384
Daniel V.V.: 0000-0003-0547-3280
Ivanov M.V.: 0009-0004-7070-5636
Zelenova E.A.: 0000-0003-4604-7261
Bruttan M.V.: 0000-0002-3021-1760
Dzhumaniyazova I.Kh.: 0000-0001-5167-2112
Matkava L.R.: 0009-0004-2039-9618

Terekhov M.V.: 0009-0006-4549-7470
Rumyantseva A.M.: 0009-0006-4830-8057
Grammatikati K.S.: 0000-0001-9745-214X
Mitrofanov S.I.: 0000-0003-0358-0568
Yudin V.S.: 0000-0002-9199-6258
Maksyutina V.V.: 0009-0003-8136-2379
Maralova E.D.: 0009-0008-9095-7346
Ivashechkin A.A.: 0000-0002-0148-1112
Nekrasova A.I.: 0000-0002-7951-2003
Strazhesko I.D.: 0000-0002-3657-0676
Makarov V.V.: 0000-0001-9495-0266
Keskinov A.A.: 0000-0001-7378-983X

Tkacheva O.N.: 0000-0002-4193-688X
Yudin S.M.: 0000-0002-7942-8004
Skvortsova V.I.: 0000-0003-2815-280X

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mamchur A., Sharashkina N., Erema V., Kashtanova D., Ivanov M., Bruttan M., Zelenova E., Shelly E., Ostapenko V., Dzhumaniiiazova I., Matkava L., Yudin V., Akopyan A., Strazhesko I., Maytesyan L., Tarasova I., Beloshevskaya O., Keskinov A., Tkacheva O., Yudin S. Machine Learning-Based Decision-Making in Geriatrics: Aging Phenotype Calculator and Survival Prognosis. *Aging and disease*. 2024. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.0120>