

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

Adriana Smetanová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Proces stárnutí v kontextu s genem „dlouhověkosti“ FOXO3A

Bakalářská práce

2025

Adriana Smetanová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Adriana Smetanová**
Osobní číslo: **C23184**
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**
Téma práce: **Proces stárnutí v kontextu s genem "dlouhověkosti" FOXO3A**
Téma práce anglicky: **The Aging Process in the Context of the ?Longevity? Gene FOXO3A**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši o přehledu a podrobnější analýze faktorů a genů ovlivňujících dlouhověkost a podílejících se na procesu stárnutí.
- 2) Definujte téma z genetického a klinického hlediska.
- 3) Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbná, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2024**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

PROHLÁŠENÍ AUTORKY

Prohlašuji:

Práci s názvem „**Proces stárnutí**“ v kontextu s genem „dlouhověkosti“ FOXO3A jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30.6.2025

Adriana Smetanová v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych touto cestou upřímně poděkovala své vedoucí bakalářské práce, paní doktorce Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D., za odborné vedení, cenné rady, velice vstřícný přístup a trpělivost, kterou mi věnovala nejen během zpracování této práce, ale i po celou dobu mého studia. Její podpora, ochota a motivující přístup pro mě byly nesmírně cenné a umožnily mi zpracovat dané téma v celé jeho šíři i hloubce. Velmi si vážím jejího času, který mi věnovala i přes své další profesní povinnosti, a děkuji za inspirativní vedení, které pro mě byly po celou dobu studia velkou oporou.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá komplexním zkoumáním dlouhověkosti a biologických, genetických i enviromentálních faktorů, které ovlivňují proces stárnutí. Pozornost je věnována také moderním přístupům, jako jsou genová terapie, senolytika či epigenetické zásahy, které mají potenciál zpomalit či modifikovat stárnutí. Součástí práce je i analýza smrti jako biologického fenoménu, včetně fyziologických, neurofyziologických a molekulárních aspektů. Cílem práce je přispět k hlubšímu porozumění stárnutí v kontextu zdravotnické laboratorní diagnostiky a současného stavu vědeckého poznání.

KLÍČOVÁ SLOVA

Dlouhověkost, stárnutí, FOXO3A, epigenetika, genová terapie, senescence, smrt

TITLE

The Aging Process in the Context of the Longevity Gene FOXO3A.

ANNOTATION

This bachelor's thesis explores the biological, genetic, and environmental factors influencing human longevity, with a special focus on the FOXO3A gene, which is strongly associated with extended lifespan. The work also examines current strategies aimed at slowing the aging process, such as gene therapy, senolytics, and epigenetic modifications. Furthermore, it analyzes death as a biological phenomenon, highlighting the physiological and neurobiological processes involved. The thesis aims to contribute to the understanding of aging from the perspective of medical laboratory diagnostics and current scientific knowledge.

KEYWORDS

Longevity, aging, FOXO3A, epigenetics, gene therapy, senescence, death

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ	9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	10
ÚVOD	13
1 DLOUHOVĚKOST	14
1.1 Dlouhověkost	14
1.1.1 Historie v zahraničí	14
1.1.2 Historie v České republice	15
1.1.3 Nejstarší lidé	16
1.2 Forkhead box O3A	17
2 KOMPARACE VYBRANÝCH BIOLOGICKÝCH A CHEMICKÝCH FAKTORŮ SOUVISEJÍCÍCH S PROCESEM SENESCENCE	19
3 EPIGENETIKA, ŽIVOTNÍ STYL A STRATEGIE ZPOMALOVÁNÍ STÁRNUTÍ	21
3.1.1 Vliv změn v genové expresi na proces stárnutí	23
3.1.2 Dědičnost epigenetických změn	25
3.2 Vliv prostředí, stravy a životního stylu na délku života	26
3.2.1 Stres, spánek a psychosociální faktory	29
3.2.2 Farmakologické a biotechnologické strategie prodloužení života.....	30
3.2.3 Senolytika a další experimentální terapie	31
3.2.4 Možnosti genové terapie a regenerativní medicíny	34
4 SMRT JAKO BIOLOGICKÝ FENOMÉN	36
4.1 Procesy probíhající při smrti.....	38
4.1.1 Mozková smrt	42
4.2 Klinická smrt.....	44

ZÁVĚR	47
SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY	48

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obr. 1 – Vliv úrovně fyzické aktivity na biologický věk	28
--	----

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AGEs	Advanced Glycation End-Products (pokročilé produkty glykace)
AMPK	Adenosine MonoPhosphate-activated Protein Kinase (AMP-aktivovaná proteinkináza)
ATP	Adenosintrifosfát
BD/DCN	BD = Brain Death (mozková smrt) DCN = Decorin (proteoglykan v mezibuněčné hmotě)
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor (mozkový neurotrofní faktor)
BRCA1	Breast Cancer 1, Early Onset (gen BRCA1 způsobující nádory prsu)
c - MYC	Cellular Myelocytomatosis (buněčná myelocytomatóza)
CR	Caloric Restriction (omezení příjmu kalorií)
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns (molekulární vzory asociované s poškozením)
DNA	Deoxyribonucleic acid (deoxyribonukleová kyselina)
EEG	Elektroencefalogram

FOXO3A	Forkhead Box O3 (transkripční faktor FOXO3A)
GSK-3	Glycogen Synthase Kinase 3 (glykogensyntázová kináza 3)
Hsp70	Heat Shock Protein 70 (tepelný šokový protein 70)
IF	Intermittent Fasting (přerušovaný půst)
KLF4	Kruppel-like factor 4 (transkripční faktor)
MLL	Mixed-Lineage Leukemia (gen MLL)
mTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin (mechanistický cíl rapamycinu)
NAD+	Nikotinamidadenindinukleotid
NF – κB	Nuclear factor kappa-light chain enhancer of activated B cells (jaderný faktor kappa B)
NMDA	N-Methyl-D-Asparát
NR3C1	Nuclear Receptor Subfamily 3, Group C, Member 1 (gen NR3C1)
OCT4	Octamer-Binding Transcription Factor 4 (transkripční faktor bílkovina regulující expresi genů)
OSN	Organizace spojených národů
P53	Tumor protein

PGC – 1α	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Coactivator 1Alpha (koaktivátor PGC-1 α)
pH	potential of hydrogen (vodíkový exponent, udává míru kyselosti)
RNA	ribonucleic acid (ribonukleová kyselina)
ROS	reactive oxygen species (reaktivní formy kyslíku)
SAM	S-adenosylmethionin
SASP	Senescence Associated Secretory Phenotype (sekreční fenotyp spojený se stárnutím)
SOX2	SRY-Box Transcription Factor 2 (transkripční faktor)
TAME	Targeting Aging With Metformin (cílené stárnutí pomocí metforminu)
UDDA	Uniform Determination of Death Act (zákon o jednotném stanovení smrti)
WBDP	World Brain Death Project

ÚVOD

Práce je zaměřena na téma dlouhověkosti, stárnutí a biologických procesů souvisejících s tímto fenoménem. Téma dlouhověkost je v současnosti velmi aktuální a důležitá, nejen z hlediska zdravotního, ale i z hlediska sociálního a ekonomického. Očekává se, že průměrná délka života ve vyspělých zemích bude i nadále růst, a s tímto trendem se objevují nové výzvy v oblasti zdravotní péče a prevence nemocí spojených se stárnutím.

Práce detailněji nastiňuje, jaké různé biologické faktory, genetika, epigenetika, životní styl a enviromentální vlivy ovlivňují proces stárnutí a jakým způsobem lze těmto faktorům přizpůsobit životní návyky, či dokonce využívat nové technologické a farmakologické přístupy, které by mohly přispět k prodloužení života. Tento výzkum je významný nejen z hlediska zdravotní péče, ale také s ohledem na rostoucí podíl starších osob v populaci, která čelí výzvám spojeným s degenerativními nemocemi a zhoršenou kvalitou života ve stáří.

Cílem této bakalářské práce je komplexně prozkoumat faktory ovlivňující dlouhověkost, rozebrat jednotlivé biologické procesy spojené s tímto tématem a zároveň zhodnotit možnosti prevence stárnutí a jeho zpomalení.

Důležitou součástí bakalářské práce je analytické zhodnocení dostupných pramenů a zdrojů, zejména vědeckých článků, knih a výzkumných studií, které budou sloužit k podpoře argumentů a závěru této práce. Lze předpokládat, že práce poskytne novou perspektivu na způsoby, jakými lze ovlivnit délku života a zlepšit kvalitu života ve stáří.

Statické údaje a vědecké studie ukazují na neustálý pokrok v této oblasti, a proto je i z pohledu zdravotnického personálu nezbytné sledovat novinky v této oblasti genetického výzkumu, epigenetiky, farmakologie a biotechnologie, protože se jedná o oblasti, které mají potenciál významně změnit naše chápání a schopnost řídit procesy stárnutí a prodloužení života. Tato práce si klade na cíl přispět k tomu, jako lépe porozumět těmto složitým procesům, a jak je lze konkrétně aplikovat v klinické praxi.

1 DLOUHOVĚKOST

1.1 Dlouhověkost

Dlouhověkost je složitý proces ovlivněný kombinací dědičných předpokladů, životního stylu a prostředí, ve kterém člověk žije. Obvykle se vztahuje na jedince, kteří se dožívají 90 let a více. Výzkumy ukazují, že genetika hraje v tomto procesu roli pouze z menší části, přibližně 20 %, zatímco větší vliv mají faktory, jako je zdravá strava, dostatek pohybu, kvalitní mezilidské vztahy, vzdělání, nižší úroveň stresu a dostupnost zdravotní péče. Dlouhověkost tak není jen o délce života, ale i o jeho kvalitě ve stáří, což z ní činí důležité téma zejména v souvislosti se stárnutím populace a prevencí nemocí souvisejících s věkem.

1.1.1 Historie v zahraničí

Ve 20. století došlo v ekonomicky vyspělých státech k výraznému prodloužení průměrné délky žití o přibližně 30 let. Tento skok byl způsoben především pokroky v medicíně a veřejném zdravotnictví, kdy nejprve došlo ke snížení dětské úmrtnosti a následně i k prodloužení života dospělé populace.

Analýza demografických údajů ze zemí s nejvyšší dlouhověkostí, jako jsou Japonsko, Švýcarsko, Švédsko, Jižní Korea, ukazuje, že tempo prodlužování života se od 90. let 20. století zpomalilo. I když se úmrtnost snižuje a rozdíly v délce života mezi populacemi se vyrovnávají, pravděpodobnost, že velká část lidí dosáhne věku 100 let, zůstává poměrně nízká. Z dostupných údajů vyplývá, že bez zásadního zpomalení biologického stárnutí je výrazné prodloužení lidského života nepravděpodobné.

Historicky se průměrná délka života pohybovala mezi 20 a 50 lety, přičemž její růst byl často narušen epidemiemi a dalšími krizemi. Výraznější změna nastala ve 20. století, kdy zlepšení životních podmínek a zdravotní péče vedlo k dramatickému nárůstu naděje dožití vysokého věku. Tempo růstu činilo přibližně tři roky na dekádu, přičemž tento vývoj byl ovlivněn nejen zdravotními, ale i ekonomickými a geografickými faktory.

V roce 1990 vznikla teorie, že lidská délka života dosahuje svých přirozených limitů a že maximální očekávaná doba dožití se zastaví kolem 85 let. Tato hypotéza vycházela z předpokladu, že zásadní zlepšení v oblasti veřejného zdraví a lékařské péče již byla dosažena a že biologické stárnutí se stává hlavním faktorem omezujícím délku života. Někteří vědci však

argumentovali, že díky dalšímu medicínskému pokroku může naděje dožití dále růst, nicméně dosavadní data tuto optimistickou vizi příliš nepodporují (Olshansky, 1990).

Závěry studie naznačují, že pokud nedojde k revolučním objevům v oblasti zpomalování stárnutí, je nepravděpodobné, že by se většina dnešních novorozenců dožila 100 let. Diskuse mezi zastánci teorie biologických limitů lidské dlouhověkosti a příznivci hypotézy radikálního prodloužení života tak nadále pokračují (Olshansky, 2024).

Práce se dále věnuje výzkumu pod vedením Buettnera (2004), který se zaměřoval na nalezení oblastí, kde se lidé dožívají vysokého věku, povětšinou i přes 100 let. Tento výzkum vedl k objevení pěti míst na světě (Sardinie, Okinawa, Loma Linda, Icaria a Nicoya), jenž jsou označovány jako „Modré zóny“, kde je procento stoletých obyvatel výrazně vyšší než v jiných částech světa. Tým vědců zjistil, že všechny tyto oblasti mají společné charakteristiky, které podporují dlouhověkost a byly označovány jako „Power 9“. Lidé v modrých zónách se neuchylují k intenzivnímu cvičení, ale jejich každodenní život je plný přirozeného pohybu – při práci na zahradě, chůzi nebo běžných domácích činnostech. Důležitou součástí jejich dlouhověkosti je také vědomí smyslu života, což např. Okinawané označují jako „Ikigai“. Toto vnitřní naplnění přispívá k psychické pohodě a celkovému zdraví. Ačkoli stres je nevyhnutelnou součástí života, obyvatelé „Modrých zón“ mají osvojené strategie, jak se s ním vyrovnat; ať už formou meditace, modliteb nebo krátkých odpočinkových rituálů. Významným faktorem dlouhověkosti je i způsob stravování, který zahrnuje pravidlo 80 %, kdy lidé přestávají jíst ve chvíli, kdy jsou přibližně z 80 % sytí. Jejich jídelníček je převážně rostlinný, s minimální konzumací masa, které se objevuje v jejich stravě pouze několikrát do měsíce. Většina komunit v „Modrých zónách“ také pravidelně pije víno v umírněném množství, obvykle jednu až dvě sklenice denně, často v rámci jídla nebo společnosti přátel (National Library of Medicine, 2016).

1.1.2 Historie v České republice

V České republice se průměrná délka života od poloviny 20. století výrazně prodloužila, což je důsledkem několika faktorů, jako je zlepšení zdravotní péče, vyšší životní úroveň, lepší výživa a omezení rizikových faktorů, jako je kouření, nadměrná konzumace alkoholu a náročná fyzická práce. Průměrný věk dožití u žen v České republice je nyní kolem 82 let, zatímco u mužů přibližně 76 let. Tento rozdíl mezi pohlavími odpovídá celosvětovému trendu, který je způsoben jak genetickými, tak sociálními a kulturními faktory.

Ženy mají na celém světě tendenci žít déle než muži, což platí nejen pro lidi, ale i pro mnohé další savce. Tento rozdíl v délce života je často připisován zdravějším životním návykům žen, které mají tendenci se více starat o své zdraví. Např. ženy častěji navštěvují lékaře, mají lepší stravovací návyky, pijí méně alkoholu a kouří méně než muži. U mužů je také většinou riziko nebezpečnějšího povolání než u žen, kde mohou dennodenně riskovat své životy. Dalším rozdílem je také statistika o sebevraždách, které jsou u mužů výrazně častější než u žen (Kiely et al., 2019; Miranda-Mendizabal et al., 2019).

Kromě těchto behaviorálních faktorů se může na dlouhověkosti žen podílet i genetika. Ženy mají dva chromozomy X (tzv. homogametické pohlaví), zatímco muži mají pouze jeden chromozom X a jeden chromozom Y (tzv. heterogametické pohlaví). Tato duplicita může ženám pomoci kompenzovat genetické vady, které by jinak mohly mít negativní vliv na zdraví. U mužů, kteří mají pouze jeden chromozom X, taková kompenzace neexistuje, což může vést např. k častějšímu výskytu barvosleposti, hemofilii a dalším X – vázaným dědičným onemocněním. Chromozom X také obsahuje geny, které ovlivňují imunitní systém, a pokud jsou u mužů tyto geny poškozené, nemohou být v expresi genu „zastoupeny“ druhým nepoškozeným chromozomem X. Kromě toho se také zkoumá vliv pohlavních hormonů, jako je testosteron, na zdraví a stárnutí, přičemž se ukazuje, že testosteron může být spojen s vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění a rizikovým chováním u mužů (Roberts et al., 2004; Stanton et al., 2011).

1.1.3 Nejstarší lidé

Nejdéle žijící ověřenou osobou v historii byla Francouzka Jeanne Louise Calmentová (1875 – 1997), která se dožila věku 122 let a 164 dní. Její život představuje fascinující svědectví o proměnách světa napříč více než stoletím. Lidé, kteří dosáhnou tak vysokého věku, byli během svého života svědky zásadních historických událostí, jako byly obě světové války, první přistání člověka na Měsíci či prudký technologický rozvoj v 21. století.

V současnosti je podle dostupných údajů nejstarší žijící osobou Japonka Tomiko Itooka, která v prosinci 2024 oslavila 116. narozeniny. Její věk výrazně převyšuje průměrnou délku života, která se mezi jednotlivými zeměmi liší, např. ve Spojeném království činí podle Úřadu pro národní statistiku očekávaná délka života mužů přibližně 79 let a žen 82,9 let. V USA je tento rozdíl podobný – muži se v průměru dožívají 75 let, zatímco ženy 80 let. Na celosvětové úrovni OSN odhaduje, že průměrná délka života dosahuje 72,8 let, což je téměř o devět let více

než v roce 1990. Přitom dle zdrojů OSN „Ženy v průměru žijí déle než muži o přibližně 5,4 roku“ (OSN, 2024).

Tyto příklady naznačují, že dlouhověkost není pouze otázkou genetické výbavy jedince, ale také jeho životního stylu, zdravotní péče a dalších faktorů, které se mezi jednotlivými zeměmi a kulturami mohou výrazně lišit.

1.2 Forkhead box O3A

Gen *forkhead* box O3A patří do rodiny transkripčních faktorů *forkhead*, které se vyznačují odlišnou doménou forkhead. Pravděpodobně funguje jako spouštěč apoptózy prostřednictvím exprese genů nezbytných pro buněčnou smrt. Translokace tohoto genu s genem MLL je spojena s akutní myeloidní leukémií. Alternativně byly pozorovány sestřižené transkripční varianty kódující stejný protein (RefSeq, 2015).

Gen FOXO3A (**Forkhead box O3A**) hraje klíčovou roli v regulaci mnoha buněčných procesů, včetně apoptózy, růstu buněk a reakce na stres. Tento gen je známý svou schopností modulovat buněčnou smrt tím, že aktivuje expresi genů, které jsou nezbytné pro apoptózu, a tím zajišťuje kontrolu nad kvalitou životaschopnosti buněk. FOXO3A je aktivován v reakci na stresory, jako je oxidační stres, což je významný faktor pro jeho roli v dlouhověkosti a ochraně proti degenerativním onemocněním. Vztah mezi tímto genem a dlouhověkostí byl potvrzen v několika epidemiologických studiích, které naznačují, že určité varianty FOXO3A mohou být spojeny s prodloužením délky života (Willcox et al., 2008; Zeng et al., 2016).

Dále bylo prokázáno, že mutace v oblasti genu FOXO3A mohou být spojeny s nádorovými onemocněními, zejména s leukémií. Např. translokace mezi FOXO3A a genem MLL je spojena s vývojem akutní myeloidní leukémie, což podtrhuje důležitost tohoto genu v buněčné proliferaci a apoptóze (Schmiedel et al., 2015). Zajímavé je, že v různých tkáních byly identifikovány alternativní splicingové varianty tohoto genu, které kódují stejný protein, ale mohou mít odlišné regulační vlastnosti (Willcox, 2008).

Souvislost genu FOXO3A s dlouhověkostí

Gen FOXO3A, který kóduje transkripční faktor *forkhead* box O-3 (FOXO3A), je jedním z klíčových genetických prvků spojených s dlouhověkostí v různých lidských populacích. Tento gen hraje zásadní roli v mnoha biologických procesech, které ovlivňují stárnutí a délku života. FOXO3A se podílí na regulaci energetického metabolismu, ochraně buněk před oxidačním stresem, udržování proteostázy, kontrole buněčného cyklu a apoptózy, podpoře imunitního systému a regulaci zánětlivých reakcí. Kromě toho přispívá k udržení stability kmenových buněk, což může mít pozitivní dopad na regeneraci organismu.

U jednodušších organismů, např. sladkovodního lágkovce *Nezmara zeleného* (*Hydra viridis*), je FOXO3A hlavním faktorem zajišťujícím potenciální „nesmrtelnost“. U savců se však jeho funkce rozšířila na více specializovaných drah, které hrají roli v různých tkáních. FOXO3A se tak podílí na udržení buněčné rovnováhy a pomáhá předcházet onemocněním souvisejícím se stárnutím. V současné době se intenzivně zkoumají mechanismy, kterými genetické varianty tohoto genu podporují právě dlouhověkost. Předpokládá se, že jejich pochopení by mohlo přispět k vývoji nových terapeutických metod, které by mohly zpomalit proces stárnutí a snížit výskyt věkem podmíněných onemocnění. Regulace aktivity FOXO3A se proto jeví jako slibná oblast výzkumu v oblasti prodloužení lidského života (Morris, 2015).

2 KOMPARACE VYBRANÝCH BIOLOGICKÝCH A CHEMICKÝCH FAKTORŮ SOUVISEJÍCÍCH S PROCESEM SENESCENCE

Proces stárnutí, známý jako senescence, je ovlivněn řadou biologických a chemických faktorů, které mají významný dopad na lidskou dlouhověkost. Mezi nejdůležitější biologické faktory patří genetické predispozice, telomery a mitochondriální funkce. Genetika hraje klíčovou roli v určování rychlosti stárnutí, přičemž některé geny, jako např. FOXO3A (viz kap. 1.2), jsou spojovány s dlouhověkostí a odolností organismu vůči stresovým faktorům. Dalším významným faktorem jsou telomery – koncové části chromozomů, které se při každém dělení buňky zkracují, což vede k buněčné senescenci a omezuje se tím schopnost buněk se dále dělit. Tento proces hraje důležitou roli v biologickém stárnutí a je považován za jednu z hlavních příčin omezené délky lidského života a v podstatě i „konečnosti“ života dalších mnohobuněčných organismů. Kromě toho je nezbytné zmínit i semiautonómni orgány buněk – mitochondrie, které hrají podstatnou roli v buněčném metabolismu. S přibývajícím věkem dochází k poklesu jejich aktivní funkce, což vede ke snížení produkce energie a zvýšení tvorby reaktivních forem kyslíku, které mohou poškozovat buněčné struktury.

Z chemických faktorů ovlivňující senescenci je významný oxidační stres a akumulace pokročilých produktů glykace (AGEs). Oxidační stres je způsoben hromaděním reaktivních forem kyslíku, které poškozují DNA, proteiny a lipidy, což přispívá k buněčné dysfunkci a urychluje proces stárnutí. Antioxidanty mohou tento proces zpomalit tím, že neutralizují volné radikály a chrání buňky před poškozením. Dalším chemickým faktorem je glykace, tedy neenzymatická reakce mezi proteiny nebo lipidy, která vede ke vzniku pokročilých produktů glykace. Tyto látky mohou narušovat funkci buněk a přispívají k rozvoji degenerativních onemocnění spojených se stárnutím, jako jsou kardiovaskulární choroby či neurodegenerativní poruchy. Hromaděním AGEs v organismu je spojováno se ztrátou elasticity cév, ztuhlosti pojivové tkáně a dysfunkcí buněk, což vede k výraznému zkrácení délky zdravého života.

Prodlužování lidského života s sebou přináší jak výhody, tak výzvy. Mezi hlavní pozitiva patří delší produktivní období jedince, které umožňuje společnosti využít jeho zkušenosti a znalosti po delší dobu. Dalším přínosem je posílení rodinných vazeb, neboť více generační společné soužití může přinést emocionální i praktickou podporu. Nicméně, s rostoucí délkou života

přichází také negativní důsledky, jako je zvýšená zátěž na zdravotnický systém kvůli vyššímu výskytu chronických onemocnění, která vyžadují dlouhodobou péči. Ekonomické výzvy spojené se stárnutím populace zahrnují nerovnováhu mezi počtem pracujících a lidí v důchodovém věku, což může zatěžovat sociální systémy a vyžadovat změny v důchodových politikách. Navíc se objevují i etické otázky týkající se kvality života ve vysokém věku a spravedlivého rozdělení zdravotní péče.

Z těchto poznatků vyplývá, že i když prodlužování délky života nabízí mnoho příležitostí, je nezbytné hledat udržitelné způsoby, jak zajistit zdravé stárnutí a minimalizovat negativní důsledky, které tento proces přináší (Bárta & Tichá, 2020).

3 EPIGENETIKA, ŽIVOTNÍ STYL A STRATEGIE ZPOMALOVÁNÍ STÁRNUTÍ

Epigenetika se zabývá změnami v aktivitě genů, které nejsou důsledkem změn v sekvenci DNA, ale jsou ovlivněny vnějšími faktory, jako je vliv životního stylu nebo prostředí. Tyto epigenetické úpravy mohou rozhodovat o tom, které geny zůstanou aktivní či naopak neaktivní, čímž se podílejí na celkovém zdravotním stavu a na rychlosti stárnutí (Bird, 2007).

Snaha porozumět stárnutí a zpomalit jeho průběh fascinuje lidstvo od nepaměti, přičemž moderní věda nyní přináší nové poznatky o tom, jak tento proces ovlivnit na molekulární úrovni. Stárnutí je charakterizováno kumulací buněčných poškození, deregulací genové exprese a zánikem funkčních buněk, což vede k vyšší náchylnosti k neurodegenerativním, kardiovaskulárním a metabolickým onemocněním (Fakouri, 2019). Vědecký výzkum (Bockland, 2011) naznačuje, že epigenetické změny jsou jedním z hlavních faktorů, které řídí tento proces. Proto se v posledních letech dostávají do popředí strategie zaměřené na epigenetické přeprogramování buněk jako na prostředek nejen k oddálení projevů stárnutí, ale i k potenciálně částečné obnově buněčné funkce.

Jedním z nejnovějších přístupů je tzv. částečné epigenetické přeprogramování, které využívá specifické transkripční faktory k obnovení epigenetického věku buněk, aniž by došlo k jejich úplné dediferenciaci. Tento proces je podobný spíše zpomalení biologického stárnutí buněk než jejich úplnému návratu do původního stavu. Tento přístup se již ukázal jako pozitivní v preklinických studiích a naznačuje, že je možné „mladší“ stav buněk obnovit tak, že si zachovají svou původní specializaci a funkci v organismu (Huang et al., 2020). Vedle této strategie se zkoumají i farmakologické postupy, např. využití inhibitorů DNA metyltransferáz a histondeacetyláz, které mohou modifikovat epigenetické značky a ovlivnit expresi genů spojených se stárnutím (Chen et al., 2017).

Kromě těchto úprav se vědci stále více soustředí na epigenetické hodiny, tedy biomarkery, které umožňují měřit biologický věk organismu na základě epigenetických změn. Tento koncept poskytuje důležité nástroje nejen pro hodnocení účinnosti strategií proti stárnutí, ale i pro predikci dlouhověkosti a zdravotního rizika jednotlivců (Horvath, 2013).

Spolu s rychlým pokrokem v této oblasti dochází k rozvoji biotechnologického sektoru zaměřeného na dlouhověkost, který hledá inovativní způsoby, jako prodloužit kvalitu života i u starších jedinců. Tento vývoj však přináší také řadu společenských a etických otázek, např.

zajištění, aby nové metody byly dostupné širší veřejnosti a eliminování dopadu, který by mohla mít prodloužená délka života na ekonomiku a společnost (Satariano et al., 2017).

Vzhledem k těmto poznatkům je zřejmé, že epigenetika hraje klíčovou roli ve výzkumu stárnutí a dlouhověkosti. Ačkoli je oblast epigenetického přeprogramování stále v počátečních fázích výzkumu, dosavadní objevy naznačují, že budoucnost medicíny by mohla zahrnovat personalizované epigenetické zásahy, které by pomohly jednotlivcům udržet si mladistvou vitalitu po delší dobu. Další pokroky v této oblasti mohou vést k efektivnějším strategiím zpomalování stárnutí (Zhao et al., 2020).

Epigenetická regulace dlouhověkosti

Epigenetika hraje klíčovou roli při regulaci dlouhověkosti a stárnutí. Tento mechanismus ovlivňuje genovou expresi prostřednictvím různých modifikací DNA, což má zásadní dopad na procesy stárnutí a vývoj věkem podmíněných onemocnění (Jones et al., 2019). Klíčové epigenetické procesy zahrnují metylace DNA, modifikace histonů a změny ve struktuře chromatinu (Zhang, 2020).

Metylace DNA a její role ve stárnutí

Metylace DNA je jedním z nejvíce studovaných epigenetických mechanismů, při kterém jsou na cytosinové bázi DNA přidávány metylové skupiny. Tento proces může ovlivnit aktivitu genů, a tím významně působit na biologické procesy spojené s dlouhověkostí. U některých genů, které jsou zapojeny do oprav DNA, do regulace buněčného cyklu nebo zánětlivých procesů, bylo zjištěno, že změny v metylačním vzoru se mění s věkem, což má za následek nižší opravu poškozené DNA a zhoršení celkové buněčné funkce (Reik et al., 2016).

Modifikace histonů: Regulace genové exprese

Dalším klíčovým epigenetickým mechanismem, který ovlivňuje dlouhověkost, je modifikace histonů. Histony jsou proteiny, kolem nichž je DNA navinuta do struktury chromatinu. Modifikace histonů, jako je acetylace, metylace nebo fosforylace, mohou měnit strukturu chromatinu, což ovlivňuje dostupnost DNA pro transkripční faktory a tím regulují genovou expresi. Tyto modifikace mají vliv na mnoho procesů, včetně buněčné proliferace, apoptózy a oprav DNA, které jsou klíčové pro udržení buněčného zdraví a prevenci stárnutí (Tobias et al., 2018).

S věkem dochází ke změnám v modifikacích histonů, což může vést k deregulaci genů klíčových pro stabilitu genomu a udržení metabolických procesů, přičemž zvýšené modifikace

histonů spojené se zánětlivými reakcemi mohou podporovat rozvoj chronických onemocnění a urychlit proces stárnutí (Gore et al., 2015).

Vliv životního stylu na epigenom

Významným zjištěním v oblasti epigenetiky dlouhověkosti je fakt, že epigenetické změny mohou být ovlivněny enviromentálními faktory, jako jsou strava, cvičení, stres a vystavení toxickým látkám. Tento fenomén, známý jako epigenetická plasticita, znamená, že životní styl může ovlivnit epigenom a tím i riziko vzniku různých onemocnění, přičemž pravidelný pohyb a zdravá strava mohou vést k pozitivním změnám v metylačních vzorcích, které podporují zdraví srdce, metabolismus a prevenci diabetu (Barone et al., 2021).

Epigenetika a možnosti léčby

Jedním z největších výzev v oblasti epigenetiky je využití epigenetických mechanismů k vývoji nových terapeutických strategií pro prodloužení zdravé délky života. Vzhledem k tomu, že epigenetické změny jsou reverzibilní, existuje možnost, že by mohly být vyvinuty léčebné metody zaměřené na modifikaci epigenomu. To by mohlo pomoci zpomalit stárnutí a prevenci nemocí, které jsou spojeny s věkem (Villeda et al., 2020).

Např. látky, které mění metylační vzory nebo histonové modifikace, jsou zkoumány jako potenciální terapeutické látky pro zlepšení zdraví ve stáří. Výzkum v této oblasti naznačuje, že epigenetické úpravy by mohly zlepšit buněčnou regeneraci a celkovou funkčnost organismu (Hsieh et al., 2019).

3.1.1 Vliv změn v genové expresi na proces stárnutí

Změny v genové expresi jsou důležitým mechanismem, který reguluje stárnutí na molekulární úrovni. Genová exprese se týká procesu, kdy jsou genetické informace přepisovány do RNA a následně překládány do jazyka proteinů, které vykonávají různé funkce v buňkách i mimo ně. S věkem dochází k výrazným změnám v regulaci, což ovlivňuje funkčnost buněk a tkání (Kennedy et al., 2014). Tyto změny jsou často spojovány s poklesem schopnosti organismu reagovat na stresory, opravit poškozenou DNA a udržet metabolické a imunitní rovnováhy (Lopez-Otín et al., 2013).

Regulace genové exprese a její vliv na stárnutí

Základní mechanismy, které regulují genovou expresi, zahrnují transkripční faktory, post-transkripční modifikace RNA a epigenetické změny. Tyto procesy se v pozdějším věku stávají méně efektivní, což vede k deregulaci expresního profilu genů, které jsou klíčové pro udržení buněčné homeostázy (Sierra et al., 2016). Změny v genové expresi mohou ovlivnit širokou škálu biologických procesů, včetně metabolismu, reparace DNA, apoptózy a imunitní odpovědi.

Jedním z hlavních procesů spojených s věkem je zhoršení funkce transkripčních faktorů. Tyto faktory jsou proteiny, které se vážou na specifické sekvence DNA a regulují transkripci genů. Jak stárneme, dochází k poklesu aktivity některých těchto transkripčních faktorů, což vede k zániku nebo snížení expresi genů zapojených do buněčné opravy, imunitní odpovědi a metabolických funkcí (Finkel & Holbrook, 2000).

Změny v expresi genů spojené se stárnutím

Různé studie ukazují, že s věkem dochází k poklesu expresu genů, které jsou zapojeny do klíčových biologických procesů, jako je udržování integrity genomu a ochrany před oxidačním stresem. Např. geny zapojené do oprav DNA a kontroly buněčného cyklu, jako je p53 a BRCA1, vykazují sníženou expresi u starších jedinců, což zvyšuje riziko vzniku genetických mutací a nádorových onemocnění (Luo et al., 2009). Tento pokles aktivity genů opravy DNA je jedním z hlavních faktorů urychlující stárnutí a zvyšujících pravděpodobnost vzniku věkem podmíněných onemocnění.

Naopak, expresi některých genů zodpovědných za protizánětlivou odpověď, jako je NF- κ B, lze s věkem pozorovat zvýšenou aktivitu. Zánět je klíčovým procesem, který se podílí na mnoha stárnoucích patologiích, včetně kardiovaskulárních onemocnění (Franceschi et al., 2007). Tato deregulace v expresi genů zodpovědných za zánětlivou odpověď vede k chronickému zánětu, který zrychluje proces stárnutí.

Vliv změn v expresi genů na mitochondriální funkce

Mitochondrie jsou známé jako energetické továrny buňky a jejich funkce jsou klíčové pro udržení buněčné homeostázy a energetické rovnováhy. Mitochondriální DNA podléhá postupnému poškození a deregulaci, což vede ke snížené efektivitě mitochondrií při produkci ATP a zvyšování hladin reaktivních kyslíkových radikálů (ROS), což poškozuje další buněčné komponenty (Sastre et al., 2000). Tato mitochondriální dysfunkce je považována za klíčový

faktor stárnutí, protože vede k oslabení energetické produkce, narušení buněčných signálních drah a zvýšené apoptóze.

Změny v expresi genů, které regulují mitochondriální biogenezi, mohou mít přímý vliv na schopnost mitochondrií reagovat na stres a zajišťovat dlouhodobou buněčnou funkci. Geny, jako je PGC-1, které regulují tvorbu nových mitochondrií a zvyšují jejich kapacitu na produkci energie, vykazují sníženou expresi v průběhu stárnutí, což vede k dysfunkci energetických procesů a urychlení stárnutí (Puigserver et al., 2001).

Genová exprese a stresové reakce

Stresové reakce hrají významnou roli ve stárnutí, a to zejména na úrovni buněk. Jak organismus stárne, buňky ztrácejí schopnost efektivně reagovat na stresory, což vede k celkovému zhoršení buněčné homeostázy. Stresové odpovědi zahrnují aktivace genů zodpovědných za opravy DNA, eliminaci poškozených buněk a obnovu rovnováhy v buňkách. Dochází i k poklesu exprese genů, které jsou zapojeny do těchto mechanismů, což vede k hromadění poškození na molekulární úrovni (Holbrook et al., 1999). Pokles v expresi genů regulujících ochranu proti stresu zvyšuje riziko vzniku chronických nemocí, včetně neurodegenerativních poruch, rakoviny a srdečních chorob. Naopak zvýšená exprese stresových genů jako je Hsp70, může být ochranná a výrazně zlepšovat schopnost buněk adaptovat se na stresové podmínky (Sorensen et al., 2003).

3.1.2 Dědičnost epigenetických změn

Dlouho se předpokládalo, že epigenetické modifikace jsou během gametogeneze a raného embryonálního vývoje z větší části odstraněny, čím by mělo dojít k „vymazání“ epigenetických informací mezi generacemi. Novější výzkumy však ukazují, že některé epigenetické znaky mohou přetrvávat a být přeneseny na potomky, což by ovlivňovalo aktivitu genů i ve vzdálenějších generacích (Heard & Martienssen, 2014).

Jedním z hlavních příkladů tohoto jevu je vliv výživy na epigenetické procesy u savců. Experimenty na myších prokázaly, že změny ve stravě březích samic ovlivňují metylační vzorce genů u jejich mláďat, což vede k odlišné metabolické aktivitě a vyššímu riziku obezity, nebo diabetu (Waterland & Jirtle, 2003). Podobný mechanismus byl pozorován u lidí, kdy výzkumy jedinců, kteří v dětství zažili extrémní podvýživu, ukázaly změny v epigenetických profilech jejich genů spojené s metabolickými poruchami (Kaati et al., 2007).

3.2 Vliv prostředí, stravy a životního stylu na délku života

Délka života není spojena pouze s výsledkem genetických dispozic, ale jak už bylo i zmíněno jsou to další faktory, čímž jsou prostředí a životní styl.

Jedním z klíčových faktorů je výživa, která může působit na epigenetickou regulaci, např. prostřednictvím metylace DNA nebo modifikace histonů. Bylo prokázáno, že určité složky potravy, jako jsou polyfenoly, vitamíny B nebo omega-3 mastné kyseliny chrání buňky před předčasným poškozením (Burdge & Lillycrop, 2010). Např. resveratrol, látka obsažená v červeném víně a hroznech, je spojována s aktivací sirtuinů – enzymů regulujících buněčné stárnutí (Baur et al., 2006). Naopak konzumace stravy bohaté na rafinované cukry a nasycené tuky může vést k negativním epigenetickým změnám, které zvyšují riziko metabolických poruch, jako je *diabetes* nebo obezita (Ling & Groop, 2009). Také kurkumin, hlavní složka kurkumy, zase působí jako modulátor, který snižuje zánětlivé procesy a přispívá k ochraně před chronickými nemocemi (Link et al., 2013).

Kromě makroživin mají významný dopad i mikroživiny. Vitamíny skupiny B, především kyselina listová (B9) a kobalamin (B12), se podílejí na metylaci DNA prostřednictvím syntézy S-adenosylmethioninu (SAM), který je klíčovým donorem metylových skupin. Nedostatek těchto vitamínů může vést k poruchám epigenetické regulace a zvýšenému riziku neurodegenerativních a kardiovaskulárních onemocnění (Dominquez-Salas et al., 2014; Choi & Friso, 2010).

Nutriční faktory mohou ovlivnit expresi genů prostřednictvím změn v metylaci DNA, úprav histonových proteinů a regulace nekódujících RNA, což se odráží na zdraví jedince i jeho predispozici k civilizačním onemocněním (Burdge & Lillycrop, 2010).

Jedním z nejprostudovanějších přístupů ohledně problematiky zpomalení stárnutí je kalorická restrikce (CR), která spočívá v redukci kalorického příjmu, aniž by došlo k podvýživě. Experimentální studie na modelech savců ukázaly, že CR může epigeneticky ovlivnit procesy související se zánětem a oxidačním stresem (Colman et al., 2019). U lidí bylo zjištěno, že omezení kalorií zlepšuje metabolickou rovnováhu, snižuje zánětlivé markery a zvyšuje citlivost na inzulin, což může přispět k pomalejšímu biologickému stárnutí (Fontana et al., 2010).

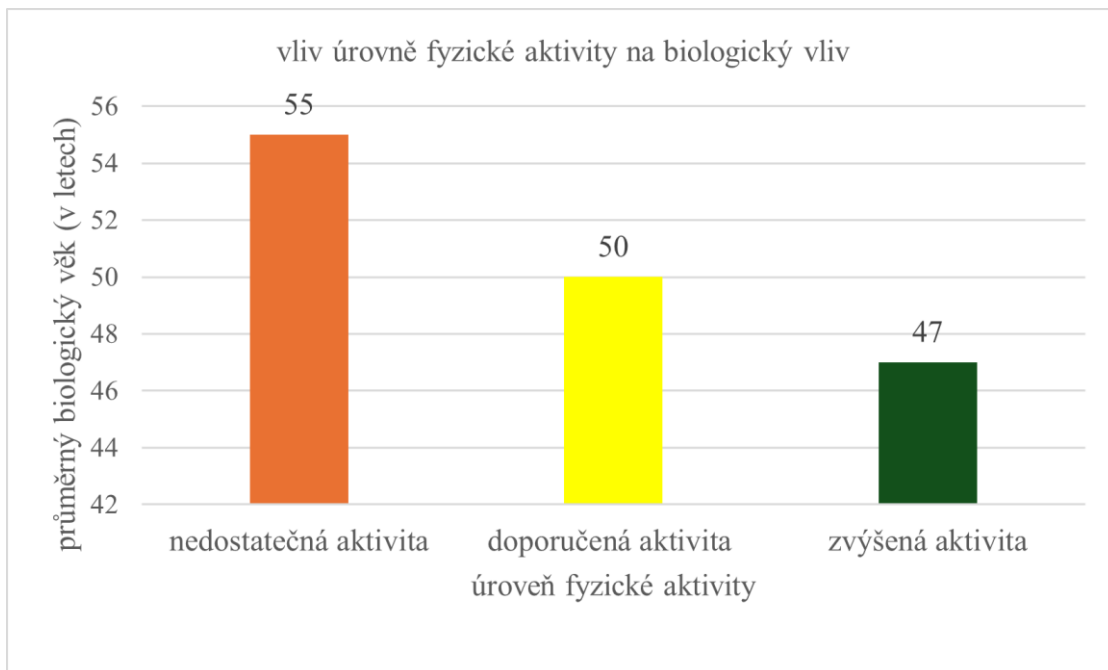
Dalším perspektivním nutričním režimem je přerušovaný půst (IF), který se vyznačuje cyklickým střídáním období příjmu potravy a hladovění. Tento způsob stravování může aktivovat epigenetické mechanismy spojené s autofagií a buněčnou regenerací, čímž podporuje metabolickou flexibilitu a dlouhé žití (Mattson et al., 2017).

Obezita představuje závažný faktor ovlivňující epigenetické mechanismy. Bylo prokázáno, že lidé s nadváhou vykazují změny v metylaci DNA v genech spojených s metabolismem tuků, inzulinovou signalizací a systémovým zánětem (Kirchner et al., 2016). Tyto úpravy mohou být transgeneračně děděny, což znamená, že nepříznivé metabolické dopady obezity mohou ovlivnit i budoucí generaci (Waterland & Jirtle, 2003).

Fyzická aktivita je jedním z nejvýznamnějších faktorů, který pozitivně ovlivňuje epigenetické procesy. Cvičení reguluje expresi genů souvisejících s metabolismem a zánětlivými procesy. Bylo prokázáno, že pravidelná aerobní aktivita vede k epigenetickým změnám v genech zapojených s metabolismem glukózy a lipidů, což přispívá k lepší kontrole hmotnosti a nižšímu riziku *diabetu 2. typu* (Barres & Zierath, 2011). Např. u lidí, kteří pravidelně provozují vytrvalostní sporty, dochází ke zvýšené expresi genů zodpovědných za mitochondriální biogenezi, která přispívá ke zlepšení energetického metabolismu (Egan & Zierath, 2013).

Fyzická aktivita hraje roli v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Pravidelný pohyb přispívá ke snížení krevního tlaku, regulaci hladiny cholesterolu a zlepšení endoteliálních funkcí, což má pozitivní vliv na zdraví cév a snižuje riziko infarktu myokardu nebo mozkové mrtvice (Warburton et al., 2006). Kromě toho bylo zjištěno, že cvičení má vliv na stimulaci produkci neurotrofických faktorů, jako je BDNF, který podporuje plasticitu neuronů a dokáže zpomalit rozvoj neurodegenerativních onemocnění, jako je Alzheimerova choroba (Corman et al., 2007).

Na Obr. 1 jsou patrné rozdíly v biologickém věku podle úrovně fyzické aktivity. Vyšší míra pohybové aktivity je dle dat WHO spojována s pomalejším stárnutím organismu. Z toho je zřejmé, že úroveň fyzické aktivity má přímý vliv na biologický věk jedince. Jedinci s nedostatečnou fyzickou aktivitou vykazují vyšší biologický věk ve srovnání s těmi, kteří dodržují nebo překračují doporučenou úroveň fyzické aktivity. Níže uvedená data podporují význam pravidelné fyzické aktivity pro zpomalení procesů stárnutí (WHO, 2023).



Obr. 1 – Vliv úrovně fyzické aktivity na biologický věk

Zdroj: Data převzata a upravena dle WHO (2023).

Dalšími významnými biologickými elementy, které hrají klíčovou roli v ovlivňování stárnutí buněk na chromozomální úrovni, jsou telomery. Ty chrání konce chromozomů před degradací, jsou jedním z ukazatelů biologického stárnutí. Studie ukázaly, že lidé s vyšší úrovní fyzické aktivity mají delší telomery než jejich pasivnější vrstevníci, což naznačuje, že pravidelný pohyb může zpomalit buněčné stárnutí (Ludlow et al., 2008). Podle současných poznatků jsou nejvýhodnější kombinace aerobního cvičení, silového tréninku a flexibility, jako např. chůze, běh, plavání, jóga a strečink, nebo kruhové tréninky (Fragala et al., 2019).

Stres hraje také zásadní roli v ovlivňování procesů stárnutí, protože dlouhodobé působení zvýšené hladiny kortizolu může vést ke změnám, které zvyšují náchylnost k depresím a úzkostným stavům a poruchám. Např. u jedinců vystavených chronickému stresu byla pozorována zvýšená metylace genu NR3C1, což ovlivňuje citlivost na stresové podmínky a souvisí se zvýšeným rizikem duševních onemocnění (McGowan et al., 2009).

Dalším faktorem, který může urychlit biologické stárnutí, je vystavení toxickým látkám, jako jsou pesticidy, těžké kovy nebo jemné částice znečištěného ovzduší (Baccarelli & Bollati, 2009). Studie také ukázaly, že dlouhodobá expozice s částicím ve vzduchu mění znaky v genech spojených se zánětlivými procesy, což zvyšuje riziko vzniku srdečních onemocnění (Czamara et al., 2017).

3.2.1 Stres, spánek a psychosociální faktory

Délka života není určena pouze genetickými predispozicemi a fyzickým zdravím, ale významně ji ovlivňují také psychosociální faktory, úroveň stresu a kvalita spánku. Moderní výzkumy ukazují, že stresové zatížení, nedostatek spánku a sociální izolace mohou významně přispívat k rozvoji chronických onemocnění a urychlovat proces stárnutí (Chida & Steptoe, 2008). Naopak pozitivní sociální vazby, schopnost zvládat stres a pravidelný kvalitní spánek jsou spojeny s delším životem a lepší fyzickou a psychickou kondicí (Holt-Lunstad et al., 2010).

Stres je přirozenou součástí našeho života, avšak dlouhodobé působení může mít závažné dopady na organismus. Když je tělo vystaveno chronickému stresu, dochází k nadprodukci kortizolu, jak již byl výše zmíněno. Kortizol je hormon nadledvin který je nezbytný pro akutní stresovou odpověď organismu, ale při dlouhodobém zvýšení může negativně ovlivnit metabolismus, imunitní systém a kardiovaskulární zdraví (McEwan, 2007).

Studie ukázaly, že chronický stres je spojen se zkrácením telomer, které jsou důležité při buněčném dělení a regeneraci. Zkrácení telomer je spojeno s vyšším rizikem výskytu degenerativních onemocnění (Epel et al., 2004). Navíc se ukazuje, že stres může ovlivňovat epigenetické mechanismy a měnit expresi genů, které regulují stresovou odpověď, čímž může přenášet negativní důsledky stresu i na další generace (Zannas & West, 2014).

Kvalitní a dostačující spánek je velice podstatný, protože podporuje regeneraci organismu, správnou funkci imunitního systému a optimální metabolické procesy. Chronický nedostatek spánku je spojován se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění (Walker, 2017). Jedním z hlavních mechanismů, kterým nedostatek spánku ovlivňuje zdraví, je jeho vliv na systémový zánět. Bylo prokázáno, že nedostatek spánku zvyšuje hladiny cytokinů podporujících zánětlivé procesy a snižuje produkci melatoninu – hormonu, který má silné antioxidační účinky a hraje zásadní roli v ochraně buněk před poškozením (Irwin, 2019).

Sociální vazby a podpora ze strany rodiny a přátel jsou podstatné pro udržení psychického zdraví. Výzkumy ukazují, že lidé, kteří mají pevné sociální vztahy, mají nižší hladiny stresových hormonů, a také lepší imunitní funkce a nižší riziko předčasné mortality (Holt-Lunstad et al., 2010). Naopak osamělost a sociální izolace jsou spojovány se zvýšeným rizikem depresí, kardiovaskulárních chorob a dokonce i demencí (Cacioppo, 2014).

3.2.2 Farmakologické a biotechnologické strategie prodloužení života

V posledních letech se určitá pozornost vědců soustředila na vývoj metod, které by mohly účinně zpomalit biologické stárnutí, prodloužit délku lidského života a zvýšit jeho kvalitu ve stáří. Mezi tyto postupy patří farmakologické a také biotechnologické strategie, které cílí na buněčné a molekulární mechanismy odpovědné za senescenci.

Farmakologické možnosti zahrnují např. senolytika, látky, které specificky eliminují stárnoucí buňky. Tyto buňky mají tendenci se akumulovat ve tkáních s věkem a přispívat k rozvoji chronických zánětlivých procesů, které mohou negativně ovlivňovat zdraví a akcelarovat stárnutí (Goda et al., 2023). Odstranění těchto buněk vede k obnově funkce orgánů a oddálení degenerativních změn.

Dalším často zkoumaným cílem jsou sirtuiny, enzymy zapojené do regulace buněčného metabolismu a obranných mechanismů. Aktivací těchto enzymů, pomocí přírodních sloučenin jako je resveratrol, lze napodobit pozitivní účinky kalorické restrikce, která je známá svým příznivým vlivem na prodloužení života (Sikora et al., 2018).

Zásadní roli hraje také protein mTOR, který je zodpovědný za řízení buněčného růstu a metabolismu. Inhibitory této dráhy (rapamycin), byly experimentálně spojeny s prodloužením života u modelových organismů (Sikora et al., 2018).

Další oblíbenou sloučeninou je metformin, běžně používané antidiabetikum, které kromě svého vlivu na glukózový metabolismus, vykazuje i potenciál zpomalit stárnutí buněk a tkání.

Biotechnologické přístupy se zaměřují již na pokročilejší metody do samotné podstaty stárnutí. Patří sem genová terapie, jejímž cílem je úprava nebo náhrada genů, které se podílejí na regulaci stárnutí (Veremeenko & Fomin, 2023).

Také terapie kmenovými buňkami nabízí možnost regenerovat poškození tkáně a obnovit tím funkčnost orgánů, čímž se potencionálně zvyšuje biologický věk organismu. Velmi slibným směrem jsou rovněž epigenetické úpravy, které umožňují řízení exprese genů bez zásahu do samotné DNA. Tyto zásahy mohou přepsat „epigenetickou paměť“ buněk a vrátit je do mladšího stavu (Veremeenko & Fomin, 2023).

3.2.3 Senolytika a další experimentální terapie

Senolytika jsou nově vyvíjené látky zaměřené na eliminaci senescentních buněk, které ztratily schopnost dělení, ale zůstávají metabolicky aktivní a produkují zánětlivé látky známé jako SASP. Jejich akumulace v organismu je spojována s rozvojem řady chronických onemocnění spojených s věkem, včetně plicní fibrózy, aterosklerózy či osteoartrózy (Kirkland et al., 2017).

Senolytika působí tak, že cíleně narušují přežívající mechanismy těchto buněk, čímž umožňují jejich eliminaci. V experimentálních studiích na zvířecích modelech byla prokázána účinnost kombinace dasatinibu (inhibitor tyrosinázy) a quercetinu (flavonoid s antioxidačními vlastnostmi), která vedla nejen k odstranění senescentních buněk, ale i k prodloužení zdravé délky života myši (Xu et al., 2018).

První klinická studie, která testovala tuto kombinaci u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou, ukázala zlepšení fyzické výkonnosti (v testu šestiminutové chůze), aniž by se objevily závažné vedlejší účinky. Výsledky však pochází z malé ověřené studie ovšem bez kontrolní skupiny, a proto jsou považovány za předběžné (Justice et al., 2019).

Vedle senolytik se vědecký výzkum zaměřuje také na jiné experimentální strategie. Třeba chemické přeprogramování nabízí možnost „omlazení“ buněk prostřednictvím látek, které mění expresi genů bez zásahu DNA sekvence. V preklinických studiích byly popsány koktejly malých molekul schopné reverzibilně obnovit mladistvé epigenetické znaky buněk, čímž by mohly přispět k regeneraci tkání bez rizika nádorové transformace (Lu et al., 2023).

3.3.2 Role rapamycinu, metforminu a dalších látek

Rapamycin, lék na předpis, je v poslední době předmětem zájmu jak mezi výzkumníky, tak mezi odborníky na dlouhověkost. Mezi jeho příznivce patří i Peter Attia, známý lékař a popularizátor, který mu věnoval kapitolu ve své knize „Outlive“ I přesto, že jeho potenciál pro prodloužení života a zajištění zdraví bez nemocí je stále nejasný, mnoho lidí ho vnímá jako slibnou možnost.

Rapamycin funguje tak, že inhibuje mTOR, který je důležitý v regulaci růstu a dělení buněk. Tento protein je zásadní pro vyhodnocení dostupnosti živin. Pokud je potravy dostatek, mTOR aktivuje růst buněk. Naopak při nedostatku živin, buňky omezí svou replikaci a místo toho se soustředí na obnovu stávajících tkání.

„Buňky se zaměřují na recyklaci poškozených bílkovin, opravu mitochondrií a jiné buněčné opravy, které pomáhají udržet stabilitu genomu“, (Lamming, 2013).

Výzkum na myších naznačuje, že rapamycin může výrazně prodloužit jejich životnost a zpomalit stárnutí. Kaeberlein z Washingtonské univerzity, který se lékem zabývá, již delší dobu, uvádí, že pokud se rapamycin podává starším myším, které již vykazují známky stárnutí, lze u nich obnovit některé ztracené funkce.

Navzdory těmto slibným výsledkům si mnoho lidí začalo tento lék užívat v nízkých dávkách, i když je účinnost a bezpečnost této praxe stále neznámá. Rapamycin byl schválen v roce 1999 americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv pro použití u pacientů s transplantací orgánů, kde pomáhá utlumit imunitní odpověď. Po jeho uvedení na trh ho mohou lékaři předepisovat při různých indikacích.

Přestože mnoho lidí experimentuje s tímto lékem, odborníci jako Lamming doporučují počkat na další vědecké studie, které by mohly potvrdit jeho bezpečnost a účinnost v dlouhodobém užívání. V roce 2000 vědci zjistili, že inhibice mTOR pomocí rapamycinu může prodloužit životnost různých organismů, od kvasinek až po červy. V roce 2009 byla publikována studie, která ukázala, že samice myši žily o 14 % déle, pokud jim byl rapamycin podáván ve věku dvou let, což znamená prodloužení délky života v dospělosti (Harrison et al., 2009).

Metformin je široce používaný lék, který se primárně využívá k léčbě *diabetu 2. typu*, avšak v posledních letech se stále více zkoumá jeho potenciál v oblasti dlouhověkosti a zpomalování stárnutí. Tento lék se stal předmět diskusí nejen mezi odborníky na diabetologii, ale i mezi výzkumníky a zájemci o prodloužení lidského života. Metformin zvyšuje citlivost organismu na inzulín a přispívá k regulaci hladiny glukózy v krvi, čímž pozitivně ovlivňuje metabolismus, a právě proto se začal zkoumat i jeho možný vliv na procesy stárnutí (Boehm, 2017).

Hlavní účinek metforminu spočívá v jeho schopnosti ovlivnit játra, kde inhibuje produkci glukózy. Tento efekt je klíčový pro udržení stabilní hladiny cukru v krvi. Kromě toho metformin vykazuje i antioxidační účinky, což může zpomalit některé procesy stárnutí způsobené oxidačním stresem. Metformin rovněž zlepšuje citlivost buněk na inzulín, což znamená, že tělo je schopno lépe využívat glukózu, čímž se zlepšuje celkový metabolismus a může to mít pozitivní vliv na zdraví v průběhu stárnutí (Zhao et al., 2018). Tento efekt na inzulínovou citlivost je důležitý nejen u diabetiků, ale i u starších lidí, u nichž je častější zhoršená metabolická funkce.

Jedním z klíčových mechanismů metforminu je jeho schopnost aktivovat enzym AMP-activated protein kinase (AMPK), což je regulační protein, který hraje zásadní roli v energetickém metabolismu. Aktivace AMPK zlepšuje metabolismus buněk, zvyšuje

efektivitu využívání energie a zlepšuje buněčnou regeneraci. Tento efekt se projevuje nejen v játrech, ale i dalších tkáních, což může mít dalekosáhlý vliv na celkový zdravotní stav a proces stárnutí (Hardie, 2015). Aktivace AMPK také vede ke snížení zánětu, což je další faktor, který může zpomalit procesy spojené se stárnutím a vývojem nemocí.

Metformin je v současnosti předmětem výzkumu v oblasti dlouhověkosti, zejména díky jeho účinkům na zlepšení funkce mitochondrií, což jsou buněčné organely zodpovědné za produkci energie. Zdravé mitochondrie hrají klíčovou roli v zachování funkčnosti buněk a mohou zpomalit proces stárnutí. Některé studie ukázaly, že metformin může zlepšit funkci mitochondrií, a tím zpomalit některé stárnoucí procesy na buněčné úrovni (Parker et al., 2020). Kromě toho se ukázalo, že metformin může mít ochranné účinky na kardiovaskulární systém, což je důležitý faktor pro zdraví všech jedinců. Studie naznačují, že metformin může také snížit riziko srdečně – cévních onemocnění, které jsou častější u starší populace (Liao et al., 2021).

V současnosti probíhá TAME, což je výzkumný projekt zaměřený na testování, zda metformin může zpomalit proces stárnutí u jedinců, kteří nejsou diabetici. Tento výzkum je zásadní pro určení, zda metformin skutečně může mít účinky na prodloužení života a zlepšení zdraví ve stáří. Pokud by studie prokázaly, že metformin má takové účinky, mohl by se stát jedním z prvních léků, který by se používal nejen pro léčbu cukrovky, ale také jako prostředek proti stárnutí (Barzilai et al., 2016).

Vedle rapamycinu a metforminu se stále častěji diskutuje o dalších látkách, které by mohly hrát roli v modulaci procesů stárnutí a prodloužení zdravého života. Výzkum v oblasti geroprotektivních intervencí ukazuje, že biologické stárnutí je možné ovlivnit cílenou farmakologickou modulací určitých molekulárních drah. Tyto látky nejsou určeny ke „zpomalení času“ jako takového, ale ke zlepšení funkční kapacity organismu a prevenci vzniku věkem podmíněných onemocnění.

Jednou z nejintenzivněji zkoumaných esencí jsou molekuly NAD⁺ prekurzory, zejména nikotinamid mononukleotid a nikotinamid ribosid. NAD⁺ je zásadní pro mitochondriální funkce, opravy DNA a aktivaci sirtuinů (Sinclair, 2019). S přibývajícím věkem hladina NAD⁺ v těle přirozeně klesá, což může přispívat k úbytku energie a buněčné dysfunkci. Suplementace prekurzory NAD⁺ v experimentálních studiích prokázala obnovení metabolické rovnováhy a zvýšení vitality u zvířecích modelů (Yoshino et al., 2018).

Dále se pozornost věnuje látce resveratrol, která se přirozeně vyskytuje ve slupkách červeného vína, jak už bylo zmíněné výše (kapitola 3.2). Dalším zajímavým kandidátem na prodloužení

životaschopnosti buněk je také lithium, známé především v kontextu psychiatrické léčby. V nízkých dávkách však lithium vykazuje potenciál ovlivňovat dráhy spojené s buněčnou životností, včetně GSK-3 a mitochondriální rovnováhy. Epidemiologické studie dokonce naznačují nižší mortalitu v oblastech s vyšším obsahem lithia v pitné vodě (Zarse et al., 2011).

Nelze ani opomenout everolimus, což je derivát rapamycinu, využívaný např. v onkologii. Stejně jako rapamycin, inhibuje mTOR komplex a v preklinických studiích prokázal zlepšení imunitních funkcí u starších jedinců (Mannick et al., 2014).

3.2.4 Možnosti genové terapie a regenerativní medicíny

V posledních letech se v oblasti výzkumu dlouhověkosti dostávají do popředí nejen farmakologické přístupy, ale také pokročilé biotechnologické strategie, jako jsou mimo jiné genová terapie a regenerativní medicína. Tyto přístupy nabízejí možnost nejen zpomalit nebo zastavit proces stárnutí, ale potenciálně také opravovat nebo nahrazovat poškozené tkáně a buňky, které se v průběhu času stávají dysfunkčními.

Genová terapie umožňuje cílenou modifikaci genetické informace buněk za účelem korekce mutací, aktivace protektivních genů nebo naopak potlačení škodlivých genů. Významným cílem jsou například geny ovlivňující buněčné dělení, opravu DNA nebo apoptózu (Willcox et al., 2008).

Jedním z experimentálních přístupů je dočasná reaktivace tzv. Yamanakových faktorů (OCT4, SOX2, KLF4 a c-MYC), které jsou schopny přepnout buňky zpět do pluripotentního stavu. Studie na myších ukázaly, že částečná reaktivace těchto faktorů může zvrátit některé znaky stárnutí a zlepšit regeneraci tkání bez vyvolání nádorového bujení (Lu et al., 2020). Tento přístup by mohl v budoucnu umožnit epigenetické omlazení buněk bez ztráty jejich identity.

V současnosti probíhá výzkum zaměřený na opravu mitochondriální DNA, jejíž poškození je považováno za jeden z klíčových mechanismů ovlivňujících stárnutí. Metody cílené na mitochondrie se však dosud potýkají s technickými překážkami, zejména v oblasti efektivního doručování genetického materiálu (Gammage & Viscomi, 2021).

Regenerativní medicína vytváří nové možnosti pro lidské tělo, jako je obnovit jeho strukturu a funkci prostřednictvím kmenových buněk, bioinženýrství a tkáňového tisku. Ve vztahu ke stárnutí se klíčovým cílem stává obnova ztracené buněčné kapacity a prevence degenerace tkání.

Mezenchymální kmenové buňky jsou schopné diferenciaci do různých typů buněk a mají imunomodulační účinky; jsou zkoumány v souvislosti s léčbou chronických zánětů, osteoartritidy nebo neurodegenerativních onemocnění (Squillaro et al., 2016). Transplantace těchto buněk u starších pacientů ukázala nejen zlepšení funkce tkání, ale i snížení biomarkerů zánětu, což naznačuje potenciál pro zpomalení biologického stárnutí.

Pokrok v oblasti biotisku umožňuje tvorbu funkčních náhradních struktur, jako jsou cévy, kůže či chrupavka; v budoucnu se očekává možnost výroby komplexnějších orgánů na míru pacienta. Vývoj organoidů neboli miniaturních verzí lidských orgánů z kmenových buněk, umožňují studium stárnutí „*in vitro*“ a vývoj cílených terapeutik (Clevers, 2016).

Ačkoli tyto technologie nesou obrovský potenciál, etické otázky a rizika zůstávají předmětem intenzivní diskuse. Genová manipulace zejména v zárodečných buňkách přináší obavy z možných nevratných dopadů na lidský genom a genetickou diverzitu. Zásahy u somatických buněk jsou považovány za přijatelnější, ale stále narážejí na výzvy ohledně bezpečnosti, účinnosti a možných mimo cílových účinků (Lander et al., 2019).

Regenerativní přístupy pak čelí problémům s imunitní tolerancí, dostupností buněčných zdrojů a dlouhodobou stabilitou štěpů či náhradních tkání. Přesto se vědci shodují, že kombinace genových a buněčných technologií nabízí reálnou možnost nejen léčit důsledky stárnutí, ale časem i samotné jeho příčiny (Campisi et al., 2019).

4 SMRT JAKO BIOLOGICKÝ FENOMÉN

Smrt představuje přirozený a nevyhnutelný závěr životního cyklu každého mnohobuněčného organismu. Z biologického hlediska jde o komplexní a mnohohrstevnatý jev, který není pouze koncem individuální existence, ale také součástí širšího systému obnovy, rovnováhy a evoluce života na Zemi (De Grey, 2007). V rámci přírodního řádu plní smrt zásadní funkci v udržování ekologické homeostázy, umožňuje generační výměnu a vytváří prostor pro adaptaci a vývoj nových genetických kombinací (Finch, 2020).

Zatímco z psychologického či filozofického hlediska je smrt často vnímána jako děsivý nebo tajemný moment, biologická perspektiva je racionálnější, kdy je smrt neoddělitelnou součástí života, a ne jeho protikladem. Jak uvádí biolog Mayr, „*Smrt je konečný důkaz toho, že jednotlivý organismus je pouze jedním článkem v dlouhé evoluční linii, jejímž účelem není přežití jedince, ale zachování druhu*“, (Mayr, 1982).

Z biologického pohledu smrt nevzniká náhle, ale často se jedná o proces zániku biologické integrity, který může probíhat postupně. Během života organismus neustále opravuje poškození, bojuje se stárnutím a udržuje homeostázu. Ve chvíli, kdy tyto regulační a ochranné mechanismy selžou, ať už vlivem věku, nemoci nebo úrazu, dochází ke ztrátě schopnosti organismu přežít jako koordinovaná celistvost (Aubert & Costalat, 2005). Smrt je tedy bodem, kdy dojde k definitivnímu rozpadu vnitřní organizace a tělo se začne podřizovat fyzikálním a chemickým zákonitostem okolního prostředí.

Je pozoruhodné, že v biologii dokonce existuje něco jako programovaná smrt neboli *apoptóza*, kdy organismus umírá krátce po reprodukci, což je běžné, např. u lososů nebo některých hmyzích druhů (Finch, 1990). Tento fenomén naznačuje, že smrt může být v určitých případech evoluční výhodnou strategií, pokud přispívá k úspěšnému předání genetické informace a zabrání nadměrnému vyčerpání zdrojů.

U člověka se naopak uplatňuje *iteroparita*, tedy opakovatelné rozmnožování a delší životní cyklus. Zde je smrt výsledkem postupného opotřebení a kumulace poškození v důsledku metabolických a enviromentálních vlivů, což je v souladu s teorií stárnutí jako důsledek poškození DNA, oxidačního stresu, ztráty funkce mitochondrií a selhání opravných mechanismů (Lopez-Otín et al., 2013).

Smrt tedy není pouze biologickým koncem, ale i evolučním nástrojem, který umožňuje přirozený výběr. Bez smrti by nedocházelo k potřebné *fluktuaci* genotypů v populaci a možnosti adaptace na měnící se prostředí by byly omezené. Z tohoto důvodu je smrt nezbytným prvkem dynamiky života, umožňujícím nejen biologickou diverzitu, ale i regeneraci a rozvoj (Kirkwood & Austad, 2000).

Ve chvíli smrti přestává jedinec jako integrovaná biologická jednotka existovat a stává se souborem struktur, které podléhají rozkladu. Tento přechod lze chápat i jako přesun z organizované živé formy do entropického stavu, kde již neexistuje aktivní řízení buněčných a systémových funkcí (Paabo, 2014). Smrt tedy uzavírá proces biologické autonomie organismu a otevírá prostor pro ekologické recyklování živin – rozpadlý organismus se stává součástí širšího koloběhu hmoty v přírodě.

Zatímco smrt organismu je přirozeným a nevyhnutelným jevem u většiny mnohobuněčných tvorů, na buněčné úrovni existují i fascinující výjimky, které vyvolávají hlubší otázky ohledně biologických limitů života. Některé buňky totiž vykazují schopnost „nesmrtelnosti“ a to ne ve smyslu absolutní nezničitelnosti, ale v tom, že se mohou neomezeně množit bez známek stárnutí nebo buněčné senescence.

Typickým příkladem jsou nádorové buňky, jako např. slavné buňky linie *HeLa* izolované z rakoviny děložního čípku v roce 1951. Tyto buňky se dokážou dělit téměř neomezeně dlouho díky aktivaci enzymu telomerázy, jenž udržuje délku telomer, které by se jinak při každém buněčném dělení postupně zkracovaly. Většina somatických buněk má telomerázu vypnutou, což vede k postupnému stárnutí a následné apoptóze nebo senescenci. Aktivní telomeráza tedy umožňuje buněčnou „nesmrtelnost“, avšak za cenu ztráty kontroly nad množením, což je jeden ze znaků malignity.

Podobnou dynamiku lze pozorovat i u kmenových buněk, které jsou schopny se dlouhodobě dělit a diferencovat do různých buněčných podtypů. U embryonálních kmenových buněk je aktivita telomerázy běžná, což je klíčové pro růst a vývoj organismu. Avšak i zde existuje biologická regulace, která udržuje rovnováhu mezi obnovou a kontrolou růstu.

Neschopnost jednotlivých buněk „zemřít“ je vlastně patologický stav, jak ukazuje právě vznik nádorů. Tento paradox nesmrtelnosti na úrovni buňky a smrtelnosti na úrovni organismu odhaluje komplexnost biologických regulačních systémů, které balancují mezi růstem, stabilitou a destrukcí (Shay, 2024).

4.1 Procesy probíhající při smrti

Smrt organismu není jednorázovou událostí, ale komplexním a postupně se rozvíjejícím biologickým procesem, který zahrnuje jak systémové selhání, tak na buněčné úrovni probíhající změny vedoucí k ireverzibilnímu kolapsu životních funkcí. Tento proces začíná ve chvíli, kdy dojde k narušení základních homeostatických mechanismů a tělo již není schopné udržet integritu své vnitřní rovnováhy (Fisher et al., 2020).

Jedním z prvních kroků je ztráta cirkulační stability. Selhání kardiovaskulárního systému vede k nedostatku kyslíku v tkáních, tedy k hypoxii. Hypoxie hraje zcela zásadní roli v řetězci událostí, které nevyhnutelně vedou k zániku buněk, tkání a orgánů.

Za normálních okolností je kyslík esenciálním elementem pro udržení oxidativní fosforylace v mitochondriích. Když dojde k přerušení přísunu kyslíku, např. při zástavě cévního oběhu, mitochondrie nejsou schopny pokračovat ve své funkci a energetický metabolismus se zastavuje (Goldberg et al., 2020). Buňky v reakci na to přecházejí z aerobního na anaerobní metabolismus, což jim sice umožní krátkodobé přežití, ale současně vede k rychlému vyčerpání glukózových zásob a nahromadění kyseliny mléčné, s následným poklesem pH (Jiang et al., 2022).

Důsledek snížení pH intracelulárního prostředí je fatální pro mnoho enzymatických systémů a struktur. Acidóza narušuje funkci iontových pump, zejména Na^+/K^+ ATPázy a Ca^{2+} pumpy, které jsou závislé na dostatku ATP. Jejich selhání vede k osmotické nerovnováze, přísunu iontů sodíku a vápníku do buněk a následnému nárůstu intracelulární vody. Výsledkem je buněčný edém a narušení integrity membrán (Gustafsson & Gottlieb, 2008). Nadměrné množství vápníku navíc aktivuje kapaliny, proteolytické enzymy, které degradují cytoskeletální proteiny, což vede k nevratnému poškození buněčných struktur.

Mitochondrie, jako hlavní generátory ATP, hrají dvojí roli, nejen v produkci energie, ale i v regulaci apoptózy. Hypoxie a vyčerpání ATP vede k otevření mitochondriální permeability, čímž se propustnost mitochondriální membrány dramaticky zvýší. Tento jev spouští uvolnění proapoptotických faktorů, (jako je cytochrom c) do cytoplazmy, což aktivuje kaspázovou kaskádu vedoucí k buněčné smrti (Kwong & Molkenin, 2015).

Zvlášť zajímavá je úloha mitochondriální dysfunkce v mozkové tkáni, kde dochází velmi rychle k nevratným změnám. Neurony jsou extrémně citlivé na nedostatek kyslíku a glukózy, a již po 3 až 5 minutách ischemie může dojít k nevratnému poškození (Lee et al., 2023).

Výsledkem je excitotoxicita, tedy nadměrné uvolnění glutamátu, který prostřednictvím NMDA receptorů vede k masivnímu vstupu Ca^{2+} do neuronů a jejich destrukci (Szydłowska & Tymianski, 2010).

Na molekulární úrovni se aktivuje hypoxie – indukovaný faktor, který za fyziologických okolností reguluje expresi genů souvisejících s adaptací na nedostatek kyslíku. Avšak při těžké hypoxii a energetickém selhání není schopnost buněk adaptace dostatečná (Semenza, 2012). Dochází k narušení proteostázy, akumulaci denaturovaných bílkovin a aktivaci autofagie, která může být zpočátku ochranná, ale ve vyšší míře přispívá k degradaci důležitých buněčných komponent (Klionsky et al., 2021).

Rychlost, s jakou se hypoxie rozvíjí a způsobuje ireverzibilní poškození, se liší podle typu tkáně. Mozková tkáň je nejcitlivější a vykazuje známky ireverzibilního poškození již po několika minutách, zatímco některé buňky, např. fibroblasty nebo hepatocyty, mohou přežít i desítky minut bez kyslíku (Zhao et al, 2021). Tato časová závislost je klíčová nejen pro pochopení samotné smrti, ale i pro ošetření v rámci resuscitace nebo transplantace orgánů.

Dalším procesem je autolýza, při které dochází k postupnému rozkladu buněk vlastním enzymatickým aparátem po ztrátě buněčné integrity a homeostatické kontroly. Tento jev je nedílnou součástí dění následujícího po smrti organismu na své základní komponenty (Gill-King, 1997).

Za normálních okolností jsou hydrolytické enzymy, jako jsou proteázy, lipázy a nukleázy, uloženy v lysozomech, které jsou obklopeny membránou, jež brání jejich nekontrolovatelnému uvolňování do cytoplazmy. Po smrti a s ní souvisejícím přerušením přísunu kyslíku dochází k rychlému poklesu intracelulárního pH, narušení lysozomálních membrán a následnému uvolnění těchto enzymů do cytosolu, kde začínají rozkládat buněčné struktury (Madea, 2015). Autolýza se šíří ve vlnách, počínaje buňkami, které mají nejvyšší metabolickou aktivitu, což jsou především hepatocyty a enterocyty (Panczyk et al., 2021).

Různé tkáně podléhají autolýze odlišně rychle. Orgány s vysokým obsahem enzymů a bohatým cévním zásobením, jako játra, slinivka břišní a mozek, jsou náchylné k rychlé autolýze, často již během několika málo hodin po smrti. Např. pankreas se autolyticky rozpadá velmi rychle a může být již po 12 až 24 hodinách značně destruován, zatímco vazivové tkáně, jako je šlacha nebo chrupavka, odolávají tomuto procesu výrazně déle (Panczyk et al., 2021; Madea, 2015).

Autolytický proces připravuje půdu pro další fenomény, jako je hniloba (nekróza, gangréna, dekompozice, či lat. *putrefactio*) způsobená mikroorganismy. Jakmile se buněčné membrány rozpadnou, obsah cytoplazmy je vystaven okolnímu prostředí a stává se substrátem pro saprofytické bakterie. Dochází k osídlení orgánů mikroorganismy, které se běžně vyskytují v trávicím traktu a dutinách, což zrychluje další destrukci tkání (Gill-King, 1997; Campobasso et al., 2001).

Z histopatologického hlediska autolýza komplikuje analýzu některých orgánů, protože ztěžuje identifikaci příčiny smrti. V rámci soudního lékařství se proto sleduje její rozsah a přítomnost jako jeden z časových ukazatelů smrti. Např. autolytické změny v ledvinách mohou být patrné již po 4 až 6 hodinách od smrti, zatímco ve slezině až po více než 24 hodinách (Madea, 2015).

Jedním z nejvýraznějších procesů probíhající během biologické smrti jsou nekrotické změny, které představují destruktivní a často nevratné poškození buněk a tkání. Nekróza je typ buněčné smrti, ke které dochází pasivním a patologickým způsobem, často v důsledku extrémních fyzikálních, chemických nebo biologických stresorů, jako jsou ischemie, toxiny nebo infekce. Tento proces je zásadní nejen z hlediska degradace tělesných struktur po smrti, ale i z pohledu postmortální biochemie, neboť jednotlivé fáze nekrotických změn mohou napomoci s odhadem doby úmrtí a objasnění příčiny smrti (Rohn & Sohn, 2018).

V prvních fázích dochází k selhání iontových pump v buněčné membráně, což vede k přísunu iontů sodíku a kalcia a tím k osmotickému edému buněk (Chan et al., 2013). Současně selhává mitochondriální funkce, snižuje se produkce ATP a aktivují se destruktivní enzymy jako jsou proteázy a lipázy. Tím začíná kaskáda destrukce organel, a nakonec i jaderné struktury. Typické jaderné změny zahrnují zahuštění chromatinu, fragmentaci jádra a rozpad jádra, což jsou klíčové morfologické znaky nekrózy (Lin & Young, 2016).

Z morfologického hlediska lze nekrotické změny rozdělit do několika typů podle etiologie a charakteru poškození na koagulační nekrózu, která je nejčastější formou nekrózy. Typicky se vyskytuje při ischemii ve tkáních bohatých na bílkoviny, jako je myokard nebo ledviny. Vzhledem k denaturaci proteinů bývá zachována základní struktura tkáně ještě po určitou dobu (Ioannou & Voulgarelis, 2010). Dalším typem nekrotické změny je kolikvační nekróza, která naopak vede k enzymatickému rozpadu tkáně a je charakteristická pro mozkovou tkáň nebo hnisavé infekce.

Významnou roli v průběhu nekrózy sehrává i aktivace zánětlivé reakce, kterou spouštějí DAMPs. Tyto molekuly, uvolněné z umírajících buněk, aktivují receptory vrozené imunity a tím stimulují produkci cytokinů a chemokinů, což může dále prohlubovat poškození okolních tkání (Roh & Sohn, 2018).

Proces umírání je doprovázen řadou složitých neurofyzilogických změn v mozku, které ovlivňují jeho funkci a strukturu. Tyto změny zahrnují buněčné procesy jak na mikroskopické úrovni, tak i komplexnější elektrofyziologické aktivity, které mohou vysvětlovat fenomény jako jsou zážitky blízké smrti (Near – Death Experiences, NDE).

Mozkové buňky, zejména neurony, jsou vysoce citlivé na nedostatek kyslíku a glukózy. Při zástavě oběhu srdce dochází k ischemii, která vede k rychlému vyčerpání adenosintrifosfátu (ATP), klíčové zdroje energie pro buňky. Nedostatek ATP způsobuje selhání Na^+/K^+ iontových pump v buněčné membráně, což vede k hromadění sodíku uvnitř buňky a následnému osmotickému edému. Tento proces je doprovázen uvolněním glutamátu, excitačního neurotransmiteru, který se váže na NMDA receptory a způsobuje vstup vápníku do neuronů. Zvýšená intracelulární koncentrace vápníku aktivuje enzymy, jako jsou proteázy a fosfolipázy, které degradují buněčné struktury a vedou k buněčné smrti (Sandroni et al., 2021).

Nedávné studie naznačují, že během procesu umírání dochází k paradoxnímu nárůstu elektrofyziologické aktivity v mozku. Výzkum provedený na potkanech ukázal, že po zástavě srdce dochází ke krátkodobému zvýšení gama oscilací, které jsou spojovány s vědomým vnímáním a zpracováním informací (Borjigin et al., 2013). Podobné výsledky byly pozorovány u lidí. Studie publikována v roce 2022 zaznamenala zvýšenou aktivitu gama vln u umírajícího pacienta, což naznačuje možnost, že mozek může v posledních okamžicích svého života procházet procesy spojenými s vybavováním vzpomínek nebo jinými formami vědomé aktivity (Zemmar et al., 2022).

Zážitky blízké smrti (NDE) jsou fenomény, při nichž jedinci uvádějí intenzivní subjektivní prožitky, jako je pocit opouštění těla, průchod tunelem nebo setkání se zesnulými osobami. Tyto zážitky mohou být spojeny s aktivací temporálních laloků mozku. Studie naznačují, že jedinci, kteří zažili NDE, mají vyšší výskyt epileptiformní aktivity v temporálních lalocích, což může vysvětlovat některé z těchto prožitků (Britton & Bootzin, 2004).

A posledním důležitým procesem spojeným s umíráním je genová aktivita po smrti. Smrt sice znamená okamžitý konec všech buněčných funkcí, ale moderní výzkumy ukazují, že proces umírání je ve skutečnosti komplexní a postupný, přičemž určité molekulární aktivity, zejména

na úrovni genové exprese, přetrvávají i po klinickém skonání jedince, označovány jako *thanatotranskriptomika*, vědecká disciplína, která zkoumá změny v genové expresi po smrti organismu (Pozhitkov et al., 2017).

Zvláštní pozornost si zaslouží zjištění, že některé geny nejsou pasivně exprimovány, ale mohou být dokonce aktivovány *ex novo* po smrti. Např. u modelových organismů, jako jsou myši, bylo identifikováno více než 1000 genů, jejichž transkripční aktivita se měnila až do 96 hodin po úmrtí (Pozhitkov et al., 2017). Tyto změny nejsou nahodilé, mají časově specifickou dynamiku a souvisejí s biologickými procesy, jako jsou zánětlivé reakce, opravy DNA nebo dokonce vývojové mechanismy (Hunter et al., 2021).

Některé geny aktivované po smrti se podílejí na regulaci apoptózy, stresových reakcích nebo imunitní odpovědi. U lidí bylo např. pozorováno zvýšení exprese genů spojených s opravou DNA a přežitím buněk krátce po úmrtí, zejména v krevních buňkách (Zhao et al., 2022). Tento jev může souviset se snahou buněk adaptovat se na hypoxické a stresové podmínky, které nastávají bezprostředně po zástavě krevního oběhu. Z pohledu forenzní medicíny představuje *thanatotranskriptomika* slibný nástroj pro odhad postmortálního intervalu, tedy časového rámce, který uplynul od okamžiku smrti. Určité geny, jako např. kaspáza-3, vykazují měřitelný a časově závislý nárůst exprese v jaterní tkáni, což může sloužit jako spolehlivý molekulární marker pro odhad doby smrti (Zhou et al., 2020).

Dalším důležitým aspektem představuje stabilita RNA po smrti. Přestože RNA je obecně považována za nestabilní molekulu, některé výzkumy prokázaly její přítomnost i několik desítek hodin po smrti v určitých orgánech, jako jsou játra nebo mozek (González-Herrera et al., 2018). Tato stabilita umožňuje využití RNA analýz i v postmortálních podmínkách, což je důležité nejen pro forenzní účely, ale i pro výzkum kvality orgánů určených k transplantaci (Palmer et al., 2020).

4.1.1 Mozková smrt

Mozková smrt, známá také jako smrt podle neurologických kritérií (BD/DCN), je definována jako nevratná ztráta všech funkcí mozku, včetně mozkového kmene. Tento koncept hraje klíčovou roli v moderní medicíně, zejména v oblastech intenzivní péče a transplantační chirurgie. Přes široké přijetí tohoto konceptu existují mezi různými zeměmi významné rozdíly v definicích, diagnostických kritériích a postupech pro stanovení mozkové smrti, což může vést k nejednotnosti v klinické praxi a právních otázkách (Lewis et al., 2020).

V roce 2020 byl publikován World Brain Death Project (WBDP), mezinárodní konsenzuální dokument, jehož cílem je harmonizovat a standardizovat kritéria pro stanovení mozkové smrti na globální úrovni. Tento projekt poskytl doporučení týkajících se minimálních klinických kritérií, použití doplňkových testů, pediatrických a neonatálních aspektů, dokumentace, kvalifikace pro provádění hodnocení a dalších důležitých témat (Greer et al., 2020).

Lewis ve svém přehledu z roku 2024 s názvem „An Update on Brain Death/Death by Neurologic Criteria since the World Brain Death Project“ (Aktualizace o mozkové smrti / smrti podle neurologických kritérií od doby projektu „Světová mozková smrt“), poskytuje podrobnou analýzu pokroku dosaženého od publikace WBDP. Tento přehled zdůrazňuje oblasti, kde došlo k významným změnám a identifikuje otázky, které zůstávají předmět diskuse a vyžadují další výzkum (Lewis, 2024).

Jedním z klíčových témat, na které se Lewis zaměřuje, je variabilita v diagnostických postupech mezi různými zeměmi. Navzdory snahám o standardizaci přetrvávají rozdíly v definicích a kritériích pro stanovení mozkové smrti. Např. některé země vyžadují pro potvrzení diagnózy použití doplňkových testů, jako je elektroencefalografie (EEG) nebo angiografie mozkových cév, zatímco jiné se spoléhají pouze na klinické hodnocení. Tato nejednotnost může vést k právním a etickým dilematům, zejména v kontextu mezinárodního dárcovství orgánů (Lewis, 2024).

Diagnostika mozkové smrti prošla v posledních desetiletích významným vývojem, přičemž klíčovou roli sehrála EEG. Původně byla EEG považována za nezbytný přístroj pro potvrzení mozkové smrti, avšak s postupem času se ukázalo, že její spolehlivost může být ovlivněna různými faktory, což vedlo k přehodnocení jejího postavení v diagnostickém procesu.

V roce 1969 vydal „Ad Hoc výbor Americké EEG společnosti“ zprávu, kde zdůraznila význam EEG při určování mozkové smrti. Výbor analyzoval 1665 případů pacientů s izoelektrickými EEG záznamy a zjistil, že pouze tři z nich obnovili určité mozkové funkce, přičemž všichni tři byli v hlubokém kómatu vyvolaném předávkováním léky (Stecker et al., 2016).

Tato zjištění podpořila myšlenku, že izoelektrické EEG je silným indikátorem nevratného poškození mozku, avšak zároveň upozornila na nutnost při interpretaci výsledků, zejména v případech ovlivněných farmakologickými látkami.

Navzdory počátečnímu optimismu využití EEG se objevily studie, které zpochybnily jeho absolutní spolehlivost. Výzkum (Grigg et al., 1987) analyzoval 56 pacientů s klinicky

diagnostikovanou mozkovou smrtí a zjistil, že u 11 z nich byla zaznamenána EEG aktivita i po několik hodin po stanovení diagnózy (Grigg et al., 1987).

Studie ukazují, že veřejnost často nerozlišuje mezi mozkovou smrtí, kómatem a perzistentním vegetativním stavem, což vede k mylným představám o stavu pacienta a jeho prognóze. Např. analýza veřejného vnímání mozkové smrti prostřednictvím internetu odhalila značné množství nepřesných informací, které ovlivňují porozumění tohoto konceptu a vyvolávají negativní emoce vůči lékařům (Jones et al., 2018). Média často používají zavádějící terminologii, jako je „udržován naživu na ventilátoru“ nebo „na přístrojích“, což může podkopávat důvěru v lékařském rozhodování a vést k nedorozuměním mezi zdravotníky a rodinami pacientů.

4.2 Klinická smrt

Klinická smrt představuje stav, kdy dochází k zástavě srdeční činnosti a dýchání, což jsou dvě klíčové funkce nezbytné pro udržení života u lidí a mnoha dalších organismů. Tento stav může nastat u pacientů s různými typy zástav krevního oběhu, včetně infarktu myokardu, masivní plicní embolie nebo extrémní ztráty krve (Blood, 2011). Pokud není zahájena okamžitá resuscitace, může během několika minut nastat nevratné poškození životně důležitých orgánů, především mozku. Zastavení srdeční činnosti znamená, že orgány a tkáně těla již nejsou schopny dostávat kyslík a živiny potřebné pro jejich správnou funkci. Úspěšnost zásahu resuscitace nebo použití automatizovaného externího defibrilátoru, zůstává relativně nízká a závisí na mnoha faktorech, včetně času od zástavy oběhu a kvality poskytnuté péče (Verywell & Health, 2010).

Během klinické smrti dochází k okamžitému zastavení dodávky kyslíku a živin do tkání, což vede k rychlému nástupu ischemického poškození. Mozek je na nedostatek kyslíku extrémně citlivý, jak už bylo výše zmíněno, a proto bez adekvátní perfuze začínají neurony odumírat během několika málo minut. Tento proces je dále komplikován perfuzním poškozením, ke kterému dochází při obnovení krevního oběhu, kdy náhlý přísun kyslíku může vést k tvorbě reaktivních kyslíkových radikálů a dalšímu poškození buněk (Tanaka et al., 2012).

Dalším procesem, který doprovází klinickou smrt, je podchlazení (*hypotermie*), tedy když teplota těla a tkání klesne pod 35 °C. Hypotermie má zásadní vliv na biologické procesy během klinické smrti. Snížení tělesné teploty zpomaluje metabolismus a zvyšuje toleranci tkání k ischemii. Klinické studie ukázaly, že snížení tělesné teploty na hodnoty mezi 18 až 20 °C může prodloužit čas, během něhož jsou tkáně schopny přežít bez krevního oběhu. Tento efekt je obzvláště významný u pacientů, kteří jsou vystaveni hypotermii po dobu několika hodin, jako

jsou pacienti po utopení v ledové vodě nebo jedinci podchlazení ve sněhu. Příkladem může být případ švédské pacientky, Anny Bågenholmové, která byla zachráněna po 80 minutách strávených v ledovém jezeře. Její tělesná teplota klesla na 13,7 °C, což zpomalilo metabolismus v jejím těle natolik, že mozek a další orgány přežily tento kritický čas bez trvalých následků a poškození (Gilbert et al., 2014).

Tento případ poskytl cenné poznatky pro vývoj lékařských technik, jako je hypotermie, která je nyní běžně používána k ochraně mozku při zástavě srdce během resuscitace.

Kontrolovaná klinická smrt, známá také jako hluboká hypotermická cirkulační zástava, je metoda, která se používá při některých náročných chirurgických zákrocích. Při této proceduře je tělesná teplota pacienta snížena na 18 až 20 °C, čímž tedy zpomalí metabolické procesy a umožní chirurgovi provádět složité operace, např. při transplantaci orgánů nebo jiných náročných srdečních operací.

Tato technika byla použita při defektu aortálního oblouku nebo při transplantaci srdce. Jedním z neznámějších příkladů je použití kontrolované klinické smrti během transplantace srdce, kde je pacientova tělesná teplota snížena na nízké hodnoty, což prodlužuje dobu, během které může být srdce zajištěno a následně transplantováno do jiného těla. Při této metodě je důležité zajistit, aby srdeční činnost byla obnovena co nejdříve po zákroku, protože prodloužený čas bez dodávky kyslíku může vést k nevratnému poškození. V některých případech kontrolované klinické smrti je třeba provádět i po operacích, které trvají hodiny, aby byla minimalizována ischemie mozku a dalších orgánů. Významným pokrokem v této oblasti byla metoda, kterou používaly kardiologové a transplantační chirurgové ve 20. století pro ochranu orgánů během složitých chirurgických zákroků, která se postupně stala součástí standartní péče v transplantacích (Greenberg, 2010).

Etické a právní otázky klinické smrti jsou složité, zejména v kontextu darování orgánů. V roce 1981 byl v USA schválen Uniform Determination of Death Act (UDDA), který vymezuje smrt jako nevratnou ztrátu funkcí oběhového systému nebo celého mozku. To vedlo k vývoji jasných pravidel pro diagnostiku smrti a rozhodování o darování orgánů (Uniform Determination of Death Act, 1981).

V letech 2017 až 2020 provedl tým vědců z Newyorské Univerzity měření elektrické aktivity v mozku u 567 pacientů, kteří byli klinicky mrtví a následně resuscitováni. Výsledky ukázaly, že během resuscitace dochází k významné mozkové aktivitě, která přetrvává i několik minut po obnovení srdeční činnosti. Tato aktivita byla srovnatelná s intenzivním myšlením

a soustředěním za normálních okolností. Vědci dospěli k závěru, že zážitky popisované pacienty během klinické smrti nejsou halucinace, ale reálné jevy spojené s mozkovou aktivitou v tomto kritickém období (New York University, 2020).

Dalším výzkumem, který se zabýval klinickou smrtí, je studie psychologa Kupky, publikována v roce 2008. Tato studie zkoumala zážitky lidí, kteří zažili klinickou smrt. Kupka (2008) zjistil, že přibližně 20 % zúčastněných pacientů vykazovalo změněné stavy vědomí. Mezi těmito zážitky byly popisovány pocity opuštění těla, setkání s blízkými, kteří již dávno zemřeli, nebo pocit pohybu směrem k silnému světlu. Tento jev, který je častý u lidí, kteří prošli klinickou smrtí a byli následně resuscitováni, naznačuje, že mozková aktivita během klinické smrti by mohla být spojena s určitou formou vědomí, i když subjektivní pocity, které prožívají, jsou stále v mnoha ohledech nejasné.

Kupkova studie (2008) také ukázala, že u některých pacientů po těchto zkušenostech došlo k hlubokým změnám v jejich vnímání smrti a života. Lidé se začali více zaměřovat na spiritualitu a duchovní otázky, což může být významným faktorem pro život po klinické smrti. Zároveň studie ukázala, že mezi těmi, kteří prožili tento jev, přibližně 7 % mělo negativní, děsivé zážitky, což vyvolává otázky o tom, jaký vliv mají tyto zkušenosti na psychiku pacientů v dlouhodobém horizontu (Kupka, 2008).

A jako poslední zajímavý výzkum, který se zaměřil na klinickou smrt z biologického hlediska, prováděli vědci Trokielewicz et al. (2018). Tento výzkum se soustředil na možnost biometrického rozpoznání duhovky u zemřelých osob. Vzorky byly získány od 37 zesnulých jedinců, přičemž se zjistilo, že kvalita duhovky zůstává použitelná pro identifikaci přibližně 5 až 7 hodin po smrti, a v některých případech až 21 dní. Tento objev má praktické využití zejména ve forenzní vědě a při identifikaci tělesných pozůstatků v případech, kdy není možné použít jiné identifikační metody. Výzkum se ukázal jako velmi relevantní, zejména pro situace, kdy je třeba provést identifikaci po dlouhé době smrti, kdy už nejsou k dispozici žádné jiné fyzické charakteristiky, jako jsou otisky prstů nebo DNA (Trokielewicz et al., 2018).

ZÁVĚR

Téma „dlouhověkosti“ a obecně procesů stárnutí představuje v současnosti nejen výzvu pro biomedicínský výzkum, ale také významný společenský a zdravotnický fenomén. Cílem této bakalářské práce bylo poukázat na komplexnost biologických, genetických, epigenetických a enviromentálních faktorů, které ovlivňují délku lidského života a zasadit tuto problematiku do kontextu moderních vědeckých poznatků a výzkumů.

Zvláštní pozornost byla v předložené práci věnována genu FOXO3A, jehož variace jsou opakovaně spojovány s vyšší pravděpodobností dosažení extrémně vysokého věku, a který se dostává do popředí zájmu ve výzkumu molekulární biologie stárnutí. Bakalářská práce přibližuje fakt, že prodlužování života není jen výsledkem působení jednoho faktoru, ale komplexní interakcí genetické dispozice, životního stylu, expozice prostředí a nově také epigenetických změn, které mohou být dědičné a současně reverzibilní. Klíčovou roli v tomto směru hrají také nové farmakologické a biotechnologické přístupy, včetně senolytik, genové terapie a molekulárního cílení, které se pokoušejí zpomalit nebo částečně zvrátit senescentní proměny lidského rodu.

Nezanedbatelnou součástí bakalářské práce byla také reflexe smrti jako biologického jevu, který uzavírá životní cyklus každého mnohobuněčného organismu. Z biologického pohledu smrt není pouze konec, ale také sled specifických procesů, které odhalují mnohé o organizaci, řízení a zániku buněčných a systémových funkcí.

Přínosem této práce bylo mimo jiné shrnutí aktuálních vědeckých poznatků do uceleného přehledu, který spojuje molekulární biologii, genetiku, epigenetiku, farmakologii a patofyziologii stárnutí a také umírání v jeden celek.

Ačkoliv je lidská dlouhověkost stále obestřena mnoha neznámými fenomény, současné vědecké nástroje a významný technologický pokrok, nám umožňují tyto hranice stále více posouvat. Práce ukazuje, že cesta ke zdravému a dlouhému životu nevede pouze přes laboratoř, ale začíná i každodenními volbami jednotlivce a jeho vztahem k vlastnímu tělu, životnímu prostředí a v neposlední řadě i ke společnosti.

SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY

- AUBERT, A., COSTALAT, R. 2005. Biological aging and death: models and theories. *Journal of Theoretical Biology*, **235**(4), s. 535 – 552.
- BARBOSA, K. B. F., BRESSAN, J., ZHOU, J., SUN, X. 2020. Dietary polyphenols and epigenetic modulation: New strategies in obesity prevention? *Nutrients*, **12**(2), 463.
- BARONE, M., FERRARO, D., GENTILE, A. 2021. Impact of diet and physical exercise on epigenetic regulation of aging. *Nutritional Epigenetics*, **3**(2), s. 125 – 137.
- BARRES, R., ZIERATH, J. R. 2011. DNA methylation in metabolic disorders. *Cell Metabolism*, **14**(4), s. 405 – 418.
- BARZILAI, N. 2003. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA*, **290**(15), s. 2030 – 2040.
- BARZILAI, N. 2016. The role of metformin in aging and longevity. *Cell Metabolism*, **23**(6), s. 1067 – 1072.
- BAUR, J. A., PEARSON, K. J., PRICE, N. L., JAMIESON, H. A., LERIN, C., KALRA, A., SINCLAIR, D. A. 2006. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, **444**(7117), s. 337 – 342.
- BIRD, A. 2007. Perceptions of epigenetics. *Nature*, **447**(7143), s. 396 – 398 [online]. [cit. 2025-03-11]. ISSN 1476-4687. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nature05913>.
- BLOOD, M. 2011. Cardiopulmonary resuscitation: New guidelines. *The Journal of Emergency Medicine*, **32**(4), s. 319 – 323.
- BOCKLANDT, S. 2011. Epigenetic changes associated with aging. *Nature Reviews Genetics*, **12**(5), s. 336 – 348 [online]. [cit. 2025-03-21]. ISSN 1471-0064. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0053-3>.
- BOEHM, M. 2017. Metformin and longevity: The science behind the hype. *The Journal of Gerontology: Series A*, **72**(4), s. 502 – 508.

- BOLLATI, V., BACCARELLI, A. 2010. Environmental epigenetics. *Hereditary Genetics*, **3**(2), s. 1 – 13.
- BOOTH, F. W., ROBERTS, C. K., LAYE, M. J. 2012. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*, **2**(2), s. 1143 – 1211.
- BORJIGIN, J., LEE, U., LIU, T., PAL, D., HUFF, S., KLARR, D., MASHOUR, G. A. 2013. Surge of neurophysiological coherence and connectivity in the dying brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**(35), s. 14432 – 14437 [online]. [cit. 2025-03-12]. ISSN 1091-6490. Dostupné z: <https://doi.org/10.1073/pnas.1308285110>.
- BRITTON, W. B., BOOTZIN, R. R. 2004. Near-Death Experiences and the Temporal Lobe. *Psychological Science*, **15**(4), s. 254 – 258 [online]. [cit. 2025-03-25]. ISSN 0956-7976. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.00661.x>.
- BROOKS-WILSON, A. R., 2013. Genetics of healthy aging and longevity. *Human Genetics*, **132**(12), s. 1323 – 1338.
- BURDGE, G. C., LILLYCROP, K. A., 2010. Nutrition, epigenetics and developmental plasticity: implications for understanding human disease. *Annual Review of Nutrition*, **30**, s. 315 – 339.
- CAMPISI, J., 2019. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, **571**(7764), s. 183 – 192.
- CAMPOBASSO, C. P., DI VELLA, G., INTRONA, F., 2001. Human decomposition and forensic anthropology. *Forensic Science International*, **120**(1 – 2), s. 18 – 27.
- CLEVERS, H., 2016. Modeling development and disease with organoids. *Cell*, **165**(7), s. 1586 – 1597.
- COLMAN, R. J., ANDERSON, R. M., JOHNSON, S. C., KASTMAN, E. K., KOSMATKA, K. J., BEASLEY, T. M., WEINDRUCH, R., 2009. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, **325**(5937), s. 201 – 204.

- COTMAN, C. W., BERCHTOLD, N. C., CHRISTIE, L. A., 2007. Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, **30**(9), s. 464 – 472.
- CROCKER, L., YANG, M., RITCHIE, A., 2024. Targeting IL-11 in aging: A novel approach to inflammation and longevity. *Nature Aging*, **3**(2), s. 115 – 128.
- DE GREY, A., 2007. *Ending Aging: The Rejuvenation Breakthroughs That Could Reverse Human Aging in Our Lifetime*. New York: St. Martin's Press.
- DOMINGUEZ-SALAS, P., MOORE, S. E., BAKER, M. S., BERGEN, A. W., COX, S. E., DYER, R. A., HENNIG, B. J., 2014. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nature Communications*, **5**, s. 3746.
- DREIER, J. P., REIFFURTH, C., 2017. The Stroke-Migraine Depolarization Continuum. *Neuron*, **86**(4), s. 902 – 922 [online]. [cit. 2025-03-09]. ISSN 1097-4199. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.039>.
- EGAN, B., ZIERATH, J. R., 2013. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism*, **17**(2), s. 162 – 184.
- FAKOURI, D., 2019. Aging, Epigenetics, and the Role of Lifestyle. *Journal of Aging Science*, **8**(4), s. 112 – 119.
- FENG, S., JACOBSEN, S. E., REIK, W., 2010. Epigenetic reprogramming in plant and animal development. *Science*, **330**(6004), s. 622 – 627 [online]. [cit. 2025-03-16]. ISSN 1095-9203. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.1190614>.
- FINCH, C. E. 2010. *Biology of Human Longevity: Inflammation, Nutrition, and Aging in the Evolution of Lifespans*. Academic Press. 640 s. ISBN 978-0-12-373657-4.
- FINCH, C. E., 1990. *Longevity, Senescence and the Genome*. Chicago: University of Chicago Press. 922 s. ISBN 978-0-226-24952-2.
- FINKEL, T., HOLBROOK, N. J. 2000. Oxidants, oxidative stress, and the biology of aging. *Nature*, **408**(6809), s. 239 – 247. [online]. [cit. 2025-03-25]. ISSN 0028-0836 Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/35041687>.

FONTANA, L., PARTRIDGE, L., LONGO, V. D. 2010. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*, **328**(5976), s. 321 – 326. [online]. [cit. 2025-03-25]. ISSN 0036-8075 Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.1172539>.

FRAGALA, M. S., CADORE, E. L., DORGO, S., IZQUIERDO, M., KRAEMER, W. J., PETERSON, M. D., RYAN, E. D. 2019. Resistance training for older adults: Position statement from the National Strength and Conditioning Association. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, **33**(8), s. 2019 – 2052. [online]. [cit. 2025-03-22]. ISSN 1533-4287 Dostupné z: <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003230>.

FRANCESCHI, C., CAMPISI, J., TATTON, N. 2007. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of Ageing and Development*, **128**(1), s. 92 – 105. [online]. [cit. 2025-03-18]. ISSN 0047-6374 Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.11.016>.

GAMAGE, P. A., VISCOMI, C. 2021. Mitochondrial gene editing: breaking the mitochondrial genome barrier. *Nature Reviews Genetics*, **22**, s. 199 – 212. [online]. [cit. 2025-03-18]. ISSN 1471-0064 Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00361-2>.

GILBERT, M., BUSUND, R., SKAGSETH, A., NILSEN, P. A., SOLBØ, J. P. 2014. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7°C with circulatory arrest. *Resuscitation*, **85**(8), s. 1140 – 1141. [online]. [cit. 2025-03-18]. ISSN 0300-9572 Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.03.042>.

GILL-KING, H. 1997. Chemical and ultrastructural aspects of decomposition. W. D., a SORG, M. H., eds. *Forensic Taphonomy: The Postmortem Fate of Human Remains*. Boca Raton: CRC Press, s. 93–108. ISBN 978-0-8493-8057-1.

GODA, N., TOYAMA, M., IMAI, S. 2023. *Senescence: Biology and Therapeutic Opportunities*. Springer. [online]. [cit. 2025-03-25]. ISBN 978-981-97-3637-9 Dostupné z: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-97-3637-9>.

GOLDBERG, M. P., CHOI, D. W. 2020. Cellular and Molecular Mechanisms of Hypoxic-Ischemic Neuronal Injury. *Stroke*, **51**(3), s. 845 – 852. [online]. [cit. 2025-03-22]. ISSN 0039-2499 Dostupné z: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028383>.

- GONZÁLEZ-HERRERA, L., VALENZUELA, A., MARTÍNEZ-GARCÍA, M. 2018. Postmortem stability of RNA in human liver tissue: implications for molecular autopsy. *Forensic Science International*, **283**, s. 25 – 33. [online]. [cit. 2025-03-17]. ISSN 0379-0738 Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2017.12.005>.
- GORE, S. L., WILLIAMS, L., HUANG, Y. 2015. Histone modifications and aging: Implications for age-related diseases. *Aging Cell*, **14**(5), s. 700 – 711. [online]. [cit. 2025-03-12]. ISSN 1474-9726 Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/accel.12345>.
- GREENBERG, M. S. 2010. *Handbook of Neurosurgery* (7th ed.). New York, NY: Thieme. 1 356 s. ISBN 978-1-60406-326-4.
- GREER, D. M., SHEMIE, S. D., LEWIS, A., TORRANCE, S., VARELAS, P., et al. 2020. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA*, **324**(11), s. 1078 – 1097. [online]. [cit. 2025-03-25]. ISSN 0098-7484 Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11586>.
- GRIGG, M. M., KELLY, M. A., CELESIA, G. G., GHOBRIAL, M. W., ROSS, E. R. 1987. Electroencephalographic Activity After Brain Death. *Archives of Neurology*, **44**(9), s. 948 – 954. [online]. [cit. 2025-03-14]. ISSN 0003-9942 Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520210048018>.
- GUARENTE, L. 2013. Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes & Development*, **27**(19), s. 2072–2085.
- GUSTAFSSON, Å. B., GOTTLIEB, R. A. 2008. Heart mitochondria: gates of life and death. *Cardiovascular Research*, **77**(2), s. 334 – 343.
- HARDIE, D. G. 2015. AMP-activated protein kinase: An energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes & Development*, **29**(7), s. 601 – 611.
- HARRISON, D. E., STRONG, R., SHARP, Z. D., NELSON, J. F., ASTLE, C. M., FLURKEY, K., MILLER, R. A. 2009. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, **460**(7253), s. 392 – 395. [online]. [cit. 2025-03-07]. ISSN 0028-0836 Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nature08221>.

- HEARD, E., MARTIENSSEN, R. A. 2014. Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell*, **157**(1), s. 95 – 109. [online]. [cit. 2025-03-13]. ISSN 0092-8674 Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.045>.
- HOLBROOK, N. J., BOSTICK, R. M., SINGH, M. P. 1999. Molecular mechanisms of aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **902**(1), s. 1 – 7.
- HORVATH, S. 2013. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, **14**(10), s. R115.
- HSIEH, P. T., LIU, X., WANG, D., SUN, H. 2019. Epigenetic reprogramming in age-related diseases: Emerging strategies for intervention. *Molecular Therapy*, **27**(1), s. 15 – 25.
- HUANG, Y. 2020. Reprogramming the epigenetic landscape of aging. *Nature Communications*, **11**(1), s. 1539. [online]. [cit. 2025-04-02]. ISSN 2041-1723 Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15389-w>.
- HUNTER, S., DOMÍNGUEZ-RODRÍGUEZ, M., REYES, R. 2021. Functional analysis of thanatotranscriptome in vertebrates. *Cell Death & Disease*, **12**(5), s. 432.
- CHAN, F. K.-M., LUZ, N. F., MORIWAKI, K. 2013. Necroptosis: The Release of Damage-Associated Molecular Patterns and Its Physiological Relevance. *Immunity*, **38**(2), s. 209 – 223. [online]. [cit. 2025-03-29]. ISSN 1074-7613 Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.02.003>
- CHOI, S. W., FRISO, S. 2010. Epigenetics: A new bridge between nutrition and health. *Advances in Nutrition*, **1**(1), s. 8 – 16.
- IOANNOU, M., VOULGARELIS, M. 2010. Toll-Like Receptors, Tissue Injury, and Tumourigenesis. *Mediators of Inflammation*, **2010**, s. 581837. [online]. [cit. 2025-03-12]. ISSN 0962-9351 Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2010/581837>.
- JIANG, Y. 2022. Metabolic shift in the dying cell: From aerobic to anaerobic. *Cell Metabolism*, **34**(4), s. 654 – 668.
- JONES, A. H., SOCHET, A. A., NAKAGAWA, T. A. 2018. Investigation of Public Perception of Brain Death Using the internet. *Chest*, **154**(2), s. 238 – 239.

- JONES, P. A. 2012. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, **13**(7), s. 484 – 492. [online]. [cit. 2025-03-03]. ISSN 1471-0056 Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nrg3230>.
- JONES, P. A., WILKES, K. R. 2019. The role of DNA methylation in aging and longevity. *Aging Research Reviews*, **51**, s. 50 – 60.
- JUSTICE, J. N., NAMBIAR, A. M., TCHKONIA, T., LEBRASSEUR, N. K., PASCUAL, R., et., al. 2019. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*, **40**, s. 554 – 563. [online]. [cit. 2025-03-21]. ISSN 2352-3964 (online) Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.052>.
- KAATI, G., BYGREN, L. O., EDVINSSON, S. 2007. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European Journal of Human Genetics*, **15**(7), s. 784 – 789. [online]. [cit. 2025-03-15]. ISSN 1476-5438 Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201832>.
- KENNEDY, B. K., BERTRAND, M., SILVER, P. A., KARRAS, G. I., DILLON, N. 2014. The molecular biology of aging. *Cell*, **159**(2), s. 349 – 365.
- KIELY, M., LEBER, J. L., ZACCARO, M. 2019. Examining gender differences in risk factors for suicide attempts made 1 and 7 years later in a nationally representative sample. *Psychiatric Services*, **70**(4), 320 - 327. [online]. [cit. 2025-03-15]. ISSN 1557-9700 Dostupné z: <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800394>.
- KIRCHNER, H., NYLEN, C., LABER, S., BARRES, R., YAN, J., KROOK, A., ZIERATH, J. R. 2016. Epigenetic flexibility in metabolic regulation: Environmental programming of neuroendocrine gene expression. *Journal of Endocrinology*, **231**(2), s. 85 – 99.
- KIRKLAND, J. L. 2017. The potential role of senolytics in aging and disease. *Nature Medicine*, **23**(6), s. 775 – 785.
- KIRKLAND, J. L. 2022. Senolytic therapies: 2022 update and outlook. *Life Extension Magazine*. [online]. [cit. 2025-03-01]. Dostupné z: <https://www.lifeextension.com/magazine/2022/11/james-kirkland-senolytics>

- KIRKLAND, J. L., TCHKONIA, T., ZHU, Y., NIEDERHOFER, L. J., ROBBINS, P. D. 2017. The clinical potential of senolytic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*, **65**(10), s. 2297 – 2301.
- KIRKWOOD, T. B. L., AUSTAD, S. N. 2000. Why do we age? *Nature*, **408**(6809), s. 233 – 238.
- KLIONSKY, D. J. 2021. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy*, **17**(1), s. 1 – 382.
- KOUZARIDES, T. 2007. Chromatin modifications and their function. *Cell*, **128**(4), s. 693 – 705. [online]. [cit. 2025-03-08]. ISSN 1097-4172 Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.005>
- KUPKA, M. 2008. Změněné stavy vědomí při klinické smrti. *Journal of Clinical Death Studies*, **24**(3), s. 345 – 359.
- KWONG, J. Q., MOLKENTIN, J. D. 2015. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart. *Cell Metabolism*, **21**(2), s. 206 – 214.
- LANDER, E. S. 2019. Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature*, **567**(7747), s. 165 – 168.
- LEE, D. C., PATE, R. R., LAVIE, C. J., SUI, X., CHURCH, T. S., BLAIR, S. N. 2012. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *Journal of the American College of Cardiology*, **64**(5), s. 472 – 481.
- LEE, J. 2023. Neuronal Death After Global Cerebral Ischemia: Pathophysiology and Therapeutic Interventions. *Journal of Neuroscience Research*, **101**(2), s. 150 – 166.
- LEWIS, A. 2024. An Update on Brain Death/Death by Neurologic Criteria since the World Brain Death Project. *Seminars in Neurology*, **44**(3), s. 236 – 262.
- LIAO, D. 2021. Cardiovascular effects of metformin in aging: Implications for age-related diseases. *Aging Cell*, **20**(3), s. e13395.

- LIN, C.-F., YOUNG, K.-C. 2016. Cell death and inflammation: the case for IL-1 family cytokines as the canonical DAMPs of the immune system. *FEBS Journal*, **283**(14), s. 2599 – 2615. [online]. [cit. 2025-03-19]. ISSN 1742-4658 Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/febs.13775>.
- LINK, A., BALAGUER, F., GOEL, A. 2013. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: Promising role for epigenetics. *Biochemical Pharmacology*, **86**(9), s. 1216 – 1222.
- LÓPEZ-OTÍN, C. 2013. The Hallmarks of Aging. *Cell*, **153**(6), s. 1194 – 1217.
- LÓPEZ-OTÍN, C., BLASCO, M. A., PARTRIDGE, L., SERRANO, M., KROEMER, G. 2013. The hallmarks of aging. *Cell*, **153**(6), s. 1194 – 1217.
- LU, Y. 2020. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*, **588**(7836), s. 124 – 129.
- LU, Y., BROMMER, B., TIAN, X., KRISHNAN, A., MEER, M., WANG, C., SINCLAIR, D. A. 2023. Reversal of aging by chemical reprogramming. *Science*, **379**(6627), s. 160 – 168. [online]. [cit. 2025-04-01]. ISSN 1095-9203 Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.abq1840>.
- LUO, J., LI, M., TAN, Y., MA, L. 2009. SIRT1 regulates the p53 tumor suppressor protein in response to DNA damage. *Journal of Cell Biology*, **174**(5), s. 661 – 668.
- MADEA, B. 2015. *Estimation of the Time Since Death*. Boca Raton: CRC Press.
- MANNICK, J. B. 2014. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Science Translational Medicine*, **6**(268), s. 268 - 179.
- MATTSON, M. P., LONGO, V. D., HARVIE, M. 2017. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, **39**, s. 46 – 58.
- MAYR, E. 1982. *The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution, and Inheritance*. Cambridge: Harvard University Press. 974 s. ISBN 978-0-674-36446-2.

- MEANEY, M. J., SZYF, M. 2005. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **7**(2), s. 103 – 123.
- MERRICK, A., HUFFMAN, D. M., VAN REMMEN, H., RHOADS, T. W. 2020. Epigenetics of inflammation and aging. *Ageing Research Reviews*, **60**, s. 101088.
- MIRANDA-MENDIZABAL, A., MIRET, M., LÉPINE, J. P., GARCÍA-MORENO, C. 2019. Gender differences in risk factors for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, **252**, 66 - 73. [online]. [cit. 2025-03-01]. ISSN 1873-2291 Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.022>.
- NEW YORK UNIVERSITY. 2020. Studie mozkové aktivity během klinické smrti. [online]. [cit. 2025-03-05]. Dostupné z: <https://www.nyu.edu/clinical-death-activity-study>
- PÄÄBO, S. 2014. *Neanderthal Man: In Search of Lost Genomes*. New York: Basic Books. 288 s. ISBN 978-0-465-02083-6.
- PALMER, M. S., CHEN, Y. H., NGUYEN, M. 2020. Gene expression profiling of donor organs to improve transplant outcomes. *Transplantation Reviews*, **34**(3), s. 100549.
- PANCZYK, M., WIERGOWSKI, M., CHOWANIEC, C. 2021. Tissue autolysis in forensic pathology: current perspectives. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, **17**(2), s. 256 – 265.
- PARKER, G. A., WALKER, L., BENNETT, L. 2020. Metformin and mitochondrial function in aging. *Ageing Cell*, **19**(7), s. e13042.
- POZHITKOV, A. E., NEME, R., DOMAZET-LOŠO, T. 2017. Thanatotranscriptome: genes actively expressed after organismal death. *Open Biology*, **7**(1), s. 160267.
- PUIGSERVER, P., RINCON, J., CANTÓ, C., YANG, Y., WU, Z., SPIEGELMAN, B. M. 2001. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1alpha interaction. *Nature*, **413**(6852), s. 497 – 504.
- REIK, W., DEAN, W., WALTER, J. 2016. DNA methylation and the regulation of aging and longevity. *Nature Reviews Genetics*, **17**(1), s. 29 – 40.

ROH, J. S., SOHN, D. H. 2018. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Network*, **18**(4), s. e27. [online]. [cit. 2025-03-18]. ISSN 2092-6404 Dostupné z: <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e27>.

SABROE, I., PARKER, L. C., DOWER, S. K., WHYTE, M. K. B. 2008. The role of TLR activation in inflammation. *The Journal of Pathology*, **214**(2), s. 126 – 135. [online]. [cit. 2025-03-07]. ISSN 1096-9896 Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/path.2264>

SANDRONI, C., CRONBERG, T., SEKHON, M., BRAIN RESUSCITATION RESEARCH GROUP. 2021. Brain injury after cardiac arrest. *Intensive Care Medicine*, **47**(4), s. 427 – 440.

SARTOR, L., CLARK, M., ARANDA, F., HERRERA, L. A. 2017. Environmental factors and epigenetic changes in aging. *Environmental Health Perspectives*, **125**(6), s. 228 – 235.

SASTRE, J., PALMER, C., GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J., VIÑA, J. 2000. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and neurodegeneration. *Free Radical Biology and Medicine*, **29**(3–4), s. 221 – 230.

SATARIANO, W. A., BELL, C. A., MURRAY, S. K. 2017. Social, economic, and ethical implications of extending lifespan. *Journal of Aging and Social Policy*, **29**(3), s. 243 – 259. [online]. [cit. 2025-03-28]. ISSN 1540-4048 Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/08959420.2017.1305400>

SEMENZA, G. L. 2012. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, **148**(3), s. 399 – 408.

SHAY, J. W. 2024. Telomerase in Cancer Therapeutics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. [online]. [cit. 2025-03-11]. ISSN 1945-5180 Dostupné z: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041703>.

SIERRA, F., HADLEY, E., SUH, Y., KENNEDY, B. K., SEMBA, R. D., FERRUCCI, L. 2016. The role of transcription factors in aging and cellular senescence. *Ageing Research Reviews*, **31**, s. 1 – 11.

SIKORA, E., BIELAK-ZMIJEWSKA, A., MOSIENIAK, G. 2018. Geroprotectors: Beyond the anti-aging promises. *Biomed Research International*. [online]. [cit. 2025-03-30]. ISSN 2314-6141 Dostupné z: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/bmc-2018-0018/html>.

- SINCLAIR, D. A., MOSS, S. E., KAPOOR, S. 2019. NAD⁺ and the regulation of aging. *Cell Metabolism*, **30**(1), s. 1 – 12.
- SØRENSEN, J. G., DAHLGAARD, J., & LOESCHCKE, V. 2003. Stress proteins and environmental stressors: An overview. *Journal of Insect Physiology*, **49**(6), s. 405 – 417.
- STECKER, M. M., SABAU, D., SULLIVAN, L., DAS, R. R., SELIOUTSKI, O., DRISLANE, F. W., TSUCHIDA, T. N., TATUM, W. O. 2016. *American Clinical Neurophysiology Society Guideline 6: Minimum Technical Standards for EEG Recording in Suspected Cerebral Death*. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **33**(4), s. 324 – 327. [online]. [cit. 2025-03-12]. ISSN 1537-1603 Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000322>.
- SQUILLARO, T., CUSIN, C., GIORDANO, A. 2016. Clinical trials with mesenchymal stem cells: an update. *Cell Transplantation*, **25**(5), s. 829 – 848.
- SVĚTOVÁ ZDRAVOTNICKÁ ORGANIZACE (WHO). 2023. *Physical activity and ageing: Global status report*. Geneva: World Health Organization. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074606>.
- SZYDŁOWSKA, K., TYMIANSKI, M. 2010. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*, **47**(2), s. 122 – 129.
- TANAKA, M., NAKAMURA, M., ITO, M. 2012. Effects of ischemia and reperfusion injury on the human brain. *Brain Research Reviews*, **41**(3), s. 235 – 247.
- TOBIAS, J. D., MILLER, K. M., HARRIS, B. J., EVANS, K. A. 2018. Histone modifications and gene expression regulation in aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, **1861**(7), s. 744 – 758.
- TROKIELEWICZ, CZAJKA, MACIEJEWICZ. 2018. Biometrické rozpoznání duhovky po smrti a jeho aplikace ve forenzní praxi. *Forensic Science Journal*, **14**(2), s. 91 – 98.
- UNIFORM DETERMINATION OF DEATH ACT (UDDA). 1981. [online]. [cit. 2025-03-12] Dostupné z: <https://www.law.cornell.edu/uniform/international/udda>.

VEREMEENKO, K. N., FOMIN, D. A. 2020. Modern biotechnological approaches to lifespan extension of animals and humans. *Cyberleninka*. [online]. [cit. 2025-03-05] Dostupné z: <https://cyberleninka.ru/article/n/modern-biotechnological-approaches-to-lifespan-extension-of-animals-and-humans>.

VILLEDA, S. A., PLUVINAGE, J. V., MOUNT, P. K., ALI, M., OLMOS, A. R., WYSS-CORAY, T. 2020. Therapeutic modulation of epigenetic regulators for lifespan extension. *Nature Medicine*, **26**(6), s. 804 – 816.

WARBURTON, D. E. R., NICOL, C. W., BREDIN, S. S. D. 2006. Health benefits of physical activity: The evidence. *CMAJ*, **174**(6), s. 801 – 809.

WATERLAND, R. A., JIRTLE, R. L. 2003. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and Cellular Biology*, **23**(15), s. 5293 – 5300. [online]. [cit. 2025-03-15] ISSN 0270-7306 Dostupné z: <https://doi.org/10.1128/MCB.23.15.5293-5300.2003>.

WEAVER, I. C. G., CERVONI, N., CHAMPAGNE, F. A., ALI, S. F., ROBERTSON, H. A., MEANEY, M. J. 2004. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, **7**(8), s. 847 – 854. [online]. [cit. 2025-03-25] ISSN 1097-6256 Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nn1276>.

WILLCOX, B. J., WILLCOX, D. C., & ANDEL, R. 2008. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**(37), s. 13987 – 13992.

WOODYARD, C. 2011. Exploring the therapeutic effects of yoga and its ability to increase quality of life. *International Journal of Yoga*, **4**(2), s. 49 – 54.

XU, M., PALMER, A. K., DING, H., WEIVODA, M. M., PIRTSKHALAVA, T., WHITE, T. A., KIRKLAND, J. L. 2018. Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. *Nature Medicine*, **24**(8), s. 1246 – 1256. [online]. [cit. 2025-03-09] ISN 1078-8956 Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0092-9>.

YOSHINO, J., BAIN, A. L., & FRENCH, A. L. 2018. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science*, **372**(6547), s.1224 – 1229.

- YOUSEFZADEH, M. J., WANG, L., & DENG, Y. 2018. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. *EBioMedicine*, **36**, s. 18 – 28.
- ZARSE, K., BÄCKER, A., KÖHLER, T. 2011. Low-dose lithium uptake promotes longevity in humans and metazoans. *European Journal of Nutrition*, **50**(5), s. 387 – 389.
- ZHANG, Y., LI, J. 2020. Epigenetic regulation of aging and longevity through chromatin remodeling. *Frontiers in Genetics*, **11**, s. 560 – 572.
- ZHAO, H., et al. (2021). Time is brain—Quantifying the rapidity of cerebral hypoxic damage. *Neurocritical Care*, **35**(1), s. 78 – 86.
- ZHAO, W., CHENG, Y., LIU, Y. 2022. Postmortem transcriptional activity in human blood: a potential forensic tool. *International Journal of Legal Medicine*, **136**(2), s. 345 – 354.
- ZHAO, Y., WANG, L., LI, S., ZHU, X. 2020. The epigenetic clock as a tool for assessing human age. *Nature Reviews Genetics*, **21**(6), s. 289 – 300. [online]. [cit. 2025-03-29] ISSN 1471-0056 Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0106-2>.
- ZHAO, Y., ZHANG, H., LI, J., LIU, J. 2018. The effect of metformin on insulin sensitivity and glucose metabolism in elderly patients with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**(2), s. 381 – 386.
- ZHAO, Y., ZHANG, W., XU, M. 2022. Lysosomal membrane permeabilization and cell death: current understanding and therapeutic implications. *Cell Death & Disease*, **13**(8), s. 703.
- ZHOU, L., WANG, Y., FENG, J. 2020. Time-dependent expression of apoptosis-related genes in postmortem mouse liver. *International Journal of Legal Medicine*, **134**(6), s. 1995 – 2002.
- ZHU, Y., RODIER, F., KUMAR, S. 2015. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*, **14**(4), s. 644 – 658.