

Umfassender Bericht über das FOXO3-Gen und seine Rolle für die menschliche Langlebigkeit

Kapitel 1: Briefing-Dokument**1.1 Einleitung**

Dieses Briefing-Dokument fasst das aktuelle wissenschaftliche Verständnis des FOXO3-Gens, seiner molekularen Funktionen und seiner nachgewiesenen Verbindung zur menschlichen Langlebigkeit zusammen. Die in der Alternsforschung, auch Gerontologie genannt, gewonnenen Erkenntnisse haben FOXO3 als einen zentralen genetischen Faktor identifiziert, der maßgeblich zu einem gesunden Altern und einer außergewöhnlichen Lebensspanne beiträgt. Dieses Kapitel dient als grundlegender Überblick über diesen kritischen Bereich der Forschung und beleuchtet die Mechanismen, durch die FOXO3 die zelluläre Widerstandsfähigkeit steuert und vor altersbedingten Krankheiten schützt.

1.2 Executive Summary

Das Gen *FOXO3* kodiert für den Transkriptionsfaktor Forkhead Box O3 und ist eines von nur zwei Genen – neben *APOE* –, dessen Assoziation mit menschlicher Langlebigkeit konsistent in diversen Populationen wissenschaftlich validiert wurde. Als zentraler Regulator übersetzt FOXO3 verschiedene Umweltsignale, wie zellulären Stress oder Nährstoffverfügbarkeit, in spezifische Genexpressionsprogramme. Seine primären biologischen Rollen umfassen die Aufrechterhaltung der zellulären Gesundheit, die Stärkung der Resistenz gegen oxidativen Stress und die Regulierung fundamentaler Prozesse wie Apoptose (programmierter Zelltod), Proteostase (Proteinhomöostase) und die Erhaltung von Stammzellen. Diese pleiotropen Effekte tragen gemeinsam zur Minderung des Risikos für altersbedingte Krankheiten bei, darunter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerative Störungen und bestimmte Krebsarten.

Von entscheidender Bedeutung sind spezifische genetische Varianten (Polymorphismen) innerhalb des *FOXO3*-Gens. Umfangreiche Meta-Analysen haben gezeigt, dass bestimmte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) konsistent als Prädiktoren für eine außergewöhnliche Lebensspanne dienen. Ein wissenschaftlicher Durchbruch war die Erkenntnis, dass diese schützenden Varianten wahrscheinlich als stress-induzierbare Enhancer fungieren, die die Expression von FOXO3 genau dann erhöhen, wenn die Zellen unter Stress stehen. Dies führt zu einer verbesserten zellulären Widerstandsfähigkeit und ermöglicht somit ein längeres und gesünderes Leben.

1.3 Detaillierte Analyse der Kernthemen**1.3.1 Definition und molekulare Grundlagen von FOXO3**

Das Verständnis der grundlegenden Identität und Funktion des FOXO3-Gens und des von ihm kodierten Proteins ist von strategischer Bedeutung für die Alternsforschung. Als Transkriptionsfaktor agiert FOXO3 an einer entscheidenden Schnittstelle der Zellregulation, wo es externe Signale in die Steuerung der Genexpression umsetzt und so die zelluläre Antwort auf verschiedenste Herausforderungen orchestriert.

FOXO3 (Forkhead Box O3), auch als FOXO3a oder FKHRL1 bekannt, kodiert für ein Protein, das zur O-Unterklasse der Forkhead-Familie von Transkriptionsfaktoren gehört. Charakteristisch für diese Proteinfamilie ist eine evolutionär konservierte DNA-



Bindungsdomäne, die aufgrund ihrer Struktur als "Forkhead"- oder "Winged-Helix"-Domäne bezeichnet wird. Diese Domäne ermöglicht es dem FOXO3-Protein, an spezifische DNA-Sequenzen im Genom zu binden und die Transkription von Zielgenen zu regulieren.

Seine primäre Funktion ist die eines Transkriptionsregulators, der die Expression einer Vielzahl von Genen steuert. Diese Zielgene sind für grundlegende Prozesse wie die Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase, die Abwehr von zellulärem Stress (insbesondere oxidativem Stress) und das Überleben der Zelle von entscheidender Bedeutung. FOXO3 fungiert somit als ein zentraler Wächter der zellulären Gesundheit.

Die Regulation der FOXO3-Aktivität erfolgt über ein komplexes Zusammenspiel von Signalwegen. FOXO3 fungiert als zentraler Knotenpunkt, der sowohl Pro-Wachstums- und Überlebenssignale als auch Stresssignale integriert. Der primäre hemmende Signalweg ist der Insulin/IGF-1-Signalweg (PI3K/Akt-Signalweg). Bei Aktivierung durch Wachstumsfaktoren wird FOXO3 durch Kinasen wie Akt phosphoryliert, was zum Export aus dem Zellkern in das Zytoplasma führt und es so inaktiviert. Im Gegensatz dazu wird FOXO3 als Reaktion auf oxidativen Stress über die Aktivität der c-Jun-N-terminalen-Kinase (JNK) aktiviert. JNK fördert die Freisetzung von FOXO3 aus seiner Bindung an das Regulatorprotein 14-3-3 und ermöglicht seine Translokation in den Zellkern, wo es seine schützenden Gene aktivieren kann.

Die Aktivität von FOXO3 wird zusätzlich durch eine Reihe weiterer posttranslationaler Modifikationen feinjustiert. Dazu gehören Acetylierung und Deacetylierung (z. B. durch Sirtuine), Ubiquitinierung (die zum Abbau des Proteins führen kann) und Methylierung. Diese komplexen Regulationsmechanismen ermöglichen es der Zelle, die FOXO3-Aktivität präzise an wechselnde Bedingungen anzupassen.

Durch diese vielschichtigen Regulationsmechanismen steuert FOXO3 ein breites Spektrum biologischer Prozesse, die für die Langlebigkeit von zentraler Bedeutung sind.

1.3.2 Biologische Schlüsselrollen und zelluläre Funktionen

Die herausragende Bedeutung von FOXO3 für die Zellbiologie und das Altern beruht auf seinen pleiotropen, also vielfältigen, Effekten auf zahlreiche grundlegende zelluläre Prozesse. Diese Funktionen greifen ineinander und tragen gemeinsam zur Aufrechterhaltung der zellulären Gesundheit und zur Langlebigkeit des gesamten Organismus bei. Dieser Abschnitt analysiert die Schlüsselfunktionen von FOXO3, die seine Rolle als "Langlebigkeitsgen" untermauern.

- **Stressresistenz und Reaktion auf oxidativen Stress** FOXO3 spielt eine zentrale Rolle beim Schutz der Zellen vor oxidativem Stress, der durch ein Übermaß an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) entsteht und ein Hauptfaktor des Alterungsprozesses ist. Bei oxidativem Stress wird FOXO3 aktiviert und wandert in den Zellkern, wo es die Expression von Genen hochreguliert, die für antioxidative Enzyme kodieren. Dazu gehören insbesondere die Mangan-Superoxiddismutase (SOD2), die in den Mitochondrien wirkt, und die Katalase. Diese Enzyme neutralisieren schädliche ROS und schützen so die zellulären Strukturen vor Schäden.
- **Apoptose (Programmierter Zelltod)** FOXO3 kann als Regulator des programmierten Zelltods fungieren. In geschädigten oder gestressten Zellen kann es die Apoptose auslösen, um die Ausbreitung von Fehlfunktionen zu verhindern. Dies geschieht durch die Hochregulierung pro-apoptotischer Gene wie *Bim* und *PUMA*. Gleichzeitig kann es die Expression anti-apoptotischer Proteine wie FLIP unterdrücken. Diese Funktion ist



entscheidend, um potenziell kanzerogene Zellen zu eliminieren und die Gewebekomöostase aufrechtzuerhalten.

- **Proteostase und Autophagie** Die Aufrechterhaltung der Proteinhomöostase (Proteostase) ist für die zelluläre Gesundheit unerlässlich. Mit zunehmendem Alter neigen beschädigte Proteine und Organellen dazu, sich anzusammeln. FOXO3 reguliert das Netzwerk der Proteostase, indem es sowohl das Ubiquitin-Proteasom-System als auch die Autophagie fördert. Die Autophagie ist ein zellulärer Recyclingprozess, bei dem beschädigte Zellbestandteile abgebaut werden. FOXO3 aktiviert die Transkription mehrerer Autophagie-assoziiierter Gene und trägt so zur zellulären "Reinigung" bei.
- **Stammzellerhaltung** Eine der wichtigsten Funktionen von FOXO3 im Kontext der Langlebigkeit ist seine Rolle bei der Erhaltung adulter Stammzellen. Stammzellen sind für die Regeneration und Reparatur von Geweben unerlässlich, ihre Funktion nimmt jedoch mit dem Alter ab. FOXO3 ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der Homöostase und der Selbsterneuerungsfähigkeit von Stammzellpopulationen, einschließlich hämatopoetischer (blutbildender), neuronaler und Muskelstammzellen. Es schützt diese wertvollen Zellen vor oxidativem Stress und fördert ihren Ruhezustand (Quieszenz), was ihre Erschöpfung verhindert.
- **Immunität und Entzündungsregulation** Chronische, niedriggradige Entzündungen ("Inflammaging") sind ein Kennzeichen des Alterns. FOXO3 trägt zur Regulierung des Immunsystems bei, indem es entzündliche Prozesse unterdrückt. Es hemmt die Aktivierung von pro-inflammatorischen Signalwegen wie NF-κB und reduziert die Produktion von Zytokinen wie Interleukin-6. Darüber hinaus fördert es die Produktion von antimikrobiellen Peptiden und stärkt so die angeborene Immunität.
- **Zellzyklus-Regulation** FOXO3 kann den Zellzyklus anhalten, indem es die Expression von Zellzyklus-Inhibitoren wie p27Kip1 hochreguliert. Dieser Zellzyklusstillstand gibt der Zelle Zeit, DNA-Schäden zu reparieren, bevor sie in die nächste Phase der Zellteilung eintritt. Diese Funktion ist ein wichtiger Mechanismus zur Tumorsuppression und zur Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität.

Diese vielfältigen zellulären Rollen von FOXO3 erklären, warum seine genetischen Varianten so stark mit Langlebigkeit und einem reduzierten Risiko für eine Vielzahl von altersbedingten Krankheiten assoziiert sind.

1.3.3 FOXO3 als Langlebigkeitsgen: Genetische Evidenz

Die genetischen Beweise, die *FOXO3* mit menschlicher Langlebigkeit in Verbindung bringen, sind außergewöhnlich robust. Während Hunderte von Genen in Modellorganismen mit der Lebensspanne in Verbindung gebracht wurden, ist *FOXO3* eines von nur zwei Genen (neben *APOE*), dessen Assoziation mit außergewöhnlicher Langlebigkeit konsistent in zahlreichen, ethnisch unterschiedlichen menschlichen Populationen nachgewiesen wurde. Dies macht seine genetischen Varianten zu einem Hauptfokus der gerontologischen Forschung und untermauert seine Position als ein zentrales "Langlebigkeitsgen".

Die umfassendste Evidenz stammt aus einer Meta-Analyse von Bao et al. aus dem Jahr 2014, die elf unabhängige Studien mit über 10.000 Individuen zusammenfasste. Diese Analyse identifizierte fünf spezifische Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), die signifikant mit Langlebigkeit assoziiert sind: **rs2802292**, **rs2764264**, **rs13217795**, **rs1935949** und



rs2802288. Das Tragen der selteneren ("minor") Allele dieser SNPs erhöht die Wahrscheinlichkeit, ein hohes Alter zu erreichen, mit Odds Ratios (OR), die von 1,14 bis 1,36 reichen.

Ein besonders interessantes Ergebnis der Meta-Analyse waren die geschlechtsspezifischen Effekte. Die Assoziationen für die SNPs **rs2802292**, **rs2764264** und **rs13217795** waren bei Männern besonders stark ausgeprägt ($OR = 1,54$, $OR = 1,38$ bzw. $OR = 1,39$). Bei Frauen waren die Assoziationen nicht statistisch signifikant, was darauf hindeutet, dass die schützenden Effekte dieser spezifischen *FOXO3*-Varianten bei Männern stärker zur Geltung kommen.

Ein entscheidender Durchbruch im Verständnis dieser Assoziation ist die Erkenntnis, dass diese Varianten häufige, nicht-kodierende SNPs sind. Sie befinden sich hauptsächlich im zweiten Intron des *FOXO3*-Gens und verändern somit nicht die Aminosäuresequenz des Proteins. Dies deutet stark darauf hin, dass ihre Wirkung regulatorischer Natur ist. Neuere Forschungen haben gezeigt, dass diese Region im Intron 2 als stress-induzierbarer "Enhancer" (Verstärker) fungiert. Die Langlebigkeits-assoziierten Allele scheinen eine effizientere Aktivierung dieses Enhancers unter zellulären Stressbedingungen zu ermöglichen. Dies führt zu einer erhöhten Expression der *FOXO3*-mRNA und somit zu mehr schützendem FOXO3-Protein, genau dann, wenn die Zelle es am dringendsten benötigt. Diese dynamische, funktionelle Erklärung wandelt eine einfache genetische Korrelation in einen verständlichen Mechanismus der Zellresilienz.

Diese genetischen Prädispositionen für eine robustere FOXO3-Antwort manifestieren sich klinisch in einem besseren Schutz vor spezifischen altersbedingten Krankheiten.

1.3.4 Rolle bei altersbedingten Krankheiten

Das Verständnis der Rolle von FOXO3 bei spezifischen Krankheiten ist von strategischer Bedeutung, da es den Übergang von grundlegender Zellbiologie zu klinischer Relevanz markiert. Die schützenden zellulären Funktionen von FOXO3, wie Stressresistenz und Stammzellerhaltung, schlagen sich direkt in einer Minderung des Risikos und des Fortschreitens wichtiger altersbedingter Pathologien nieder. Dieser Abschnitt bewertet die Evidenz für die protektiven Effekte von FOXO3 in verschiedenen Krankheitskontexten.

- **Herz-Kreislauf-Erkrankungen** FOXO3 übt eine Vielzahl schützender Funktionen für das Herz und die Blutgefäße aus. Es hemmt die Proliferation von glatten Gefäßmuskulzellen, ein Schlüsselprozess bei der Entstehung von Atherosklerose (Arterienverkalkung) und Restenose nach Gefäßeingriffen. Darüber hinaus wirkt FOXO3 stark entzündungshemmend in der Gefäßwand, was die Atherogenese weiter verlangsamt. Ein besonders wichtiger Mechanismus ist seine Fähigkeit, den Spiegel des "schlechten" LDL-Cholesterins zu senken. Dies geschieht durch die Regulierung des *PCSK9*-Gens. Das PCSK9-Protein fördert den Abbau von LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche; indem FOXO3 die *PCSK9*-Expression unterdrückt, erhöht es die Anzahl der LDL-Rezeptoren und fördert so die Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut in die Zellen.
- **Krebs** Die Rolle von FOXO3 bei Krebs ist komplex und wird oft als dual beschrieben. Einerseits fungiert es als klassischer Tumorsuppressor. Durch seine Fähigkeit, den Zellzyklus anzuhalten und die Apoptose (programmierten Zelltod) in geschädigten Zellen auszulösen, kann es die Entstehung und das Wachstum von Tumoren verhindern. Eine Herunterregulierung der FOXO3-Aktivität wird daher häufig in verschiedenen



Krebsarten beobachtet. Andererseits können seine zellschützenden und antioxidativen Eigenschaften unter bestimmten Umständen das Überleben von Krebszellen fördern. Insbesondere in fortgeschrittenen, arzneimittelresistenten Tumoren kann eine hohe FOXO3-Aktivität die Krebszellen vor dem durch Chemotherapie induzierten oxidativen Stress schützen und so zur Therapieresistenz beitragen.

- **Stammzellverlust und neurodegenerative Erkrankungen** Der altersbedingte Verlust von Stammzellen trägt zur verminderten Regenerationsfähigkeit vieler Gewebe bei, einschließlich des Gehirns. FOXO3 ist entscheidend für die Erhaltung des Pools an neuronalen Stammzellen, indem es diese vor Stress schützt und ihre Selbsterneuerung fördert. Diese Funktion könnte ein wichtiger Schutzmechanismus gegen neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson sein. Darüber hinaus hilft FOXO3, toxische Proteinaggregate, die ein Kennzeichen vieler dieser Erkrankungen sind, durch die Förderung der Autophagie zu beseitigen. Diese zelluläre "Müllabfuhr" ist entscheidend, um die Ansammlung schädlicher Proteine zu verhindern, die zum Absterben von Neuronen führen.

Diese Beispiele verdeutlichen, wie die grundlegenden zellulären Funktionen von FOXO3 direkt in gesundheitliche Vorteile und ein geringeres Krankheitsrisiko im Alter umgesetzt werden, was das Potenzial für therapeutische Interventionen zur Aktivierung dieses Signalwegs unterstreicht.

1.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass FOXO3 eine zentrale Rolle als Hauptregulator der zellulären Gesundheit und Widerstandsfähigkeit einnimmt. Die wissenschaftliche Evidenz, die spezifische genetische Varianten des *FOXO3*-Gens robust mit menschlicher Langlebigkeit in Verbindung bringt, ist überwältigend und übertrifft die meisten anderen Kandidatengene. Seine vielfältigen Funktionen – von der Bekämpfung oxidativen Stresses über die Aufrechterhaltung der Stammzellpools bis hin zur Unterdrückung von Entzündungen – machen es zu einem entscheidenden Faktor für ein gesundes Altern und die Prävention altersbedingter Krankheiten.

Die zukünftigen Aussichten in diesem Forschungsfeld sind vielversprechend. Ein zentrales Ziel ist es, die FOXO3-Signalwege gezielt zu beeinflussen, um die menschliche Gesundheitsspanne zu verlängern. Dies könnte durch therapeutische Wirkstoffe geschehen, die die Aktivität von FOXO3 oder regulierender Proteine wie Sirtuinen modulieren. Ebenso rücken Lebensstilinterventionen in den Fokus. Bestimmte Phytochemikalien, die in Lebensmitteln wie roten Weintrauben (Resveratrol), grünem Tee (Epigallocatechingallat, EGCG) oder Kurkuma (Curcumin) vorkommen, haben in Studien gezeigt, dass sie FOXO3 aktivieren können. Die Entwicklung von Strategien, die diese Erkenntnisse nutzen, um ein gesundes Altern auf molekularer Ebene zu fördern, stellt eine der spannendsten Herausforderungen der modernen Altersforschung dar.

Kapitel 2: Studienleitfaden

2.1 Einleitung

Dieses Kapitel dient als Studienleitfaden, um das Verständnis der Schlüsselkonzepte rund um das FOXO3-Gen zu vertiefen und zu überprüfen. Es ist darauf ausgelegt, das in Kapitel 1 präsentierte Wissen durch gezielte Fragen, die sowohl Faktenwissen als auch analytisches



Denken erfordern, zu festigen. Ein Glossar wesentlicher Begriffe ergänzt diesen Leitfaden, um die wissenschaftliche Terminologie zu klären und eine solide Wissensbasis zu schaffen.

2.2 Quiz mit Kurzantworten und Lösungsschlüssel

Überprüfen Sie Ihr Verständnis der Kernfakten mit den folgenden zehn Fragen.

Fragen

1. Was ist die grundlegende Definition von FOXO3 und zu welcher Proteinfamilie gehört es?
2. Beschreiben Sie den primären Mechanismus, durch den die Aktivität von FOXO3 reguliert (aktiviert bzw. inaktiviert) wird.
3. Nennen Sie mindestens zwei der wichtigsten biologischen Funktionen von FOXO3 auf zellulärer Ebene.
4. Was war das Hauptergebnis der Meta-Analyse von Bao et al. aus dem Jahr 2014 bezüglich der Polymorphismen im *FOXO3*-Gen?
5. Erläutern Sie das Konzept der geschlechtsspezifischen Effekte im Zusammenhang mit den Varianten des *FOXO3*-Gens.
6. Welche Rolle spielt FOXO3 bei der Erhaltung von adulten Stammzellen?
7. Beschreiben Sie einen Mechanismus, durch den FOXO3 vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen schützen kann.
8. Erläutern Sie die duale (zweischneidige) Rolle von FOXO3 im Kontext von Krebserkrankungen.
9. Nennen Sie den Namen einer chemischen Verbindung (z. B. ein Phytochemikal), die als Aktivator von FOXO3 bekannt ist.
10. Welche Rolle spielen microRNAs bei der Regulierung von FOXO3?

Lösungsschlüssel

1. FOXO3 ist ein Transkriptionsfaktor, der zur O-Unterklasse der Forkhead-Box (FOX)-Proteinfamilie gehört. Diese Proteine sind durch eine charakteristische "Forkhead"-DNA-Bindungsdomäne gekennzeichnet, die es ihnen ermöglicht, die Expression von Zielgenen zu regulieren.
2. Die Aktivität von FOXO3 wird primär durch den PI3K/Akt-Signalweg gesteuert. Im aktiven Zustand befindet sich FOXO3 im Zellkern; wird es jedoch durch die Kinase Akt phosphoryliert, wird es in das Zytoplasma exportiert und dadurch inaktiviert.
3. Zwei wichtige biologische Funktionen von FOXO3 sind: (1) die Steigerung der Resistenz gegen oxidativen Stress durch die Hochregulierung antioxidativer Enzyme wie SOD2 und Katalase, und (2) die Erhaltung adulter Stammzellen durch die Förderung ihres Ruhezustands und den Schutz vor Schäden. Weitere Funktionen sind die Regulation von Apoptose, Autophagie und des Zellzyklus.



4. Die Meta-Analyse von Bao et al. (2014) bestätigte, dass fünf spezifische Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) im *FOXO3*-Gen signifikant und konsistent mit menschlicher Langlebigkeit über verschiedene Populationen hinweg assoziiert sind.
5. Geschlechtsspezifische Effekte bedeuten, dass bestimmte genetische Varianten von *FOXO3* (insbesondere rs2802292, rs2764264 und rs13217795) eine stärkere Assoziation mit Langlebigkeit bei Männern als bei Frauen aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass die schützenden Mechanismen von *FOXO3* durch geschlechtsspezifische Faktoren wie Hormone beeinflusst werden könnten.
6. FOXO3 ist entscheidend für die Aufrechterhaltung des Pools an adulten Stammzellen (z. B. hämatopoetische oder neuronale Stammzellen). Es schützt sie vor oxidativem Stress und fördert ihren Ruhezustand, was ihre vorzeitige Erschöpfung verhindert und die regenerative Kapazität des Gewebes erhält.
7. Ein Mechanismus, durch den FOXO3 vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen schützt, ist die Senkung des LDL-Cholesterinspiegels. Dies geschieht durch die Unterdrückung der Expression des *PCSK9*-Gens, was zu einer erhöhten Anzahl von LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und einer verstärkten Aufnahme von LDL aus dem Blut führt.
8. FOXO3 wirkt als Tumorsuppressor, indem es Zellzyklusstillstand und Apoptose in potenziellen Krebszellen auslöst. Seine duale Rolle zeigt sich jedoch darin, dass seine antioxidativen und zellschützenden Eigenschaften das Überleben von bereits etablierten, arzneimittelresistenten Tumorzellen fördern können, indem es sie vor dem durch Chemotherapie induzierten Stress schützt.
9. Mehrere Phytochemikalien sind als Aktivatoren bekannt. Dazu gehören Resveratrol (aus roten Weintrauben), Epigallocatechingallat (EGCG, aus grünem Tee) und Curcumin (aus Kurkuma).
10. MicroRNAs (miRNAs) sind kleine, nicht-kodierende RNA-Moleküle, die die Genexpression post-transkriptionell regulieren. Mehrere miRNAs können an die mRNA von *FOXO3* binden und entweder deren Abbau fördern oder ihre Translation in ein Protein hemmen, wodurch die Menge an verfügbarem FOXO3-Protein in der Zelle reduziert wird.

2.3 Essay-Fragen

Formulieren Sie fundierte Antworten auf die folgenden Fragen, um eine tiefere Analyse und Synthese der Informationen zu demonstrieren.

1. Bewerten Sie die wissenschaftliche Evidenz, die FOXO3 als ein kritisches Gen für die menschliche Langlebigkeit stützt. Beziehen Sie dabei sowohl genetische Daten aus Humanstudien (z. B. Meta-Analysen von SNPs) als auch funktionale Daten über seine zellulären Rollen (z. B. Stressresistenz, Stammzellerhaltung) mit ein.
2. Diskutieren Sie die komplexe und manchmal widersprüchliche Rolle von FOXO3 im Kontext der Krebsentstehung und -behandlung. Erläutern Sie die Mechanismen, durch die es sowohl als Tumorsuppressor als auch als potenzieller Förderer der Therapieresistenz wirken kann.



3. Analysieren Sie die molekularen Mechanismen, durch die die Aktivität des FOXO3-Proteins reguliert wird, einschließlich posttranslationaler Modifikationen und der antagonistischen Rollen des PI3K/Akt- und JNK-Signalwegs. Erklären Sie, wie diese regulatorischen Prozesse seine vielfältigen biologischen Funktionen beeinflussen.
4. Erläutern Sie, wie der Einfluss von FOXO3 auf fundamentale zelluläre Prozesse wie Stammzellerhaltung, Immunität/Entzündungsregulation und Proteostase zum übergeordneten Konzept des "gesunden Alterns" (Healthspan) beiträgt und nicht nur die Lebensspanne (Lifespan) verlängert.
5. Die mit Langlebigkeit assoziierten *FOXO3*-Varianten sind nicht-kodierende SNPs in einem Intron. Schlagen Sie basierend auf den Informationen in den Quellen eine hypothetische Forschungsstrategie vor, um die exakten kausalen Varianten zu identifizieren und ihren genauen Wirkmechanismus (z. B. als Gen-Enhancer) experimentell zu validieren.

2.4 Glossar der Schlüsselbegriffe

Die folgende Tabelle definiert wesentliche Begriffe, die für das Verständnis der Rolle von FOXO3 von zentraler Bedeutung sind.

Begriff	Definition
FOXO3	Ein Protein aus der Familie der Forkhead-Box-Transkriptionsfaktoren (Klasse O), das als zentraler Regulator von Genen fungiert, die an Stressresistenz, Stoffwechsel, Zellüberleben und Langlebigkeit beteiligt sind.
Transkriptionsfaktor	Ein Protein, das an spezifische DNA-Sequenzen bindet, um die Transkription (das Ablesen) eines Gens in Messenger-RNA (mRNA) zu steuern und damit die Genexpression zu regulieren.
Polymorphismus (SNP)	Eine Variation in der DNA-Sequenz an einer einzelnen Nukleotidposition. Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) sind die häufigste Form genetischer Variation beim Menschen und können Merkmale wie Langlebigkeit beeinflussen.
Meta-Analyse	Eine statistische Methode, die die Ergebnisse mehrerer unabhängiger wissenschaftlicher Studien zusammenfasst und analysiert, um eine höhere statistische Aussagekraft und eine robustere Schlussfolgerung zu einem bestimmten Thema zu erzielen.
PI3K/Akt-Signalweg	Ein wichtiger intrazellulärer Signalweg, der auf externe Signale wie Insulin oder Wachstumsfaktoren reagiert und Prozesse wie Zellwachstum, Proliferation und Überleben steuert. Er ist der primäre negative Regulator von FOXO3.
Apoptose	Der Prozess des programmierten Zelltods, ein geordneter und kontrollierter Mechanismus, durch den Zellen absterben. Er ist



	entscheidend für die normale Entwicklung und die Beseitigung geschädigter Zellen.
Proteostase	Die Aufrechterhaltung der Proteinhomöostase in der Zelle, die das Gleichgewicht zwischen Proteinsynthese, Faltung, Konformation und Abbau sicherstellt.
Autophagie	Ein zellulärer Selbstreinigungsprozess, bei dem beschädigte oder nicht mehr benötigte Zellbestandteile (wie Organellen und Proteine) abgebaut und recycelt werden.
Oxidativer Stress	Ein Zustand, bei dem ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und der Fähigkeit der Zelle besteht, diese zu entgiften. Dies führt zu Schäden an DNA, Proteinen und Lipiden.
Stammzelle	Eine undifferenzierte oder teilweise differenzierte Zelle, die die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und zur Differenzierung in verschiedene spezialisierte Zelltypen besitzt und für die Geweberegeneration entscheidend ist.
Langlebigkeit	Die Eigenschaft, eine außergewöhnlich lange Lebensdauer zu erreichen, die über die durchschnittliche Lebenserwartung hinausgeht.
Sirtuin (SIRT1)	Ein Enzym (eine Deacetylase), das die Aktivität anderer Proteine, einschließlich FOXO3, durch Entfernung von Acetylgruppen reguliert. SIRT1 wird mit Langlebigkeit und Stoffwechselregulation in Verbindung gebracht.
microRNA (miRNA)	Ein kleines, nicht-kodierendes RNA-Molekül, das die Genexpression auf post-transkriptioneller Ebene reguliert, indem es an Ziel-mRNAs bindet und deren Translation hemmt oder deren Abbau fördert.
Odds Ratio (OR)	Ein statistisches Maß, das in Fall-Kontroll-Studien verwendet wird, um die Stärke des Zusammenhangs zwischen einer Exposition (z. B. einem Genotyp) und einem Ergebnis (z. B. Langlebigkeit) zu quantifizieren.
Insulin/IGF-1-Signalweg (IIS)	Ein evolutionär konservierter Signalweg, der auf Insulin und IGF-1 reagiert. Der PI3K/Akt-Signalweg ist ein zentraler nachgeschalteter Teil dieses Pfades und der primäre negative Regulator von FOXO3.



Kapitel 3: Häufig gestellte Fragen (FAQs)

3.1 Einleitung

Dieser Abschnitt beantwortet die zehn wichtigsten und am häufigsten gestellten Fragen zum FOXO3-Gen. Die Antworten sind klar und zugänglich formuliert und basieren auf den zusammengefassten wissenschaftlichen Erkenntnissen, um ein grundlegendes Verständnis dieses wichtigen Bereichs der Alternsforschung zu ermöglichen.

3.2 Top 10 FAQs

1. **Was ist das FOXO3-Gen und was ist seine Hauptfunktion?** Das *FOXO3*-Gen enthält die Bauanleitung für das Protein FOXO3, einen sogenannten Transkriptionsfaktor. Seine Hauptfunktion besteht darin, als "Hauptschalter" für andere Gene zu fungieren. Es reagiert auf Signale wie zellulären Stress und reguliert dann Gene, die für die Reparatur, den Schutz und das Überleben der Zelle entscheidend sind.
2. **Gibt es wirklich ein "Gen für ein langes Leben"?** Es gibt nicht das *eine* "Gen für ein langes Leben", da Langlebigkeit von vielen genetischen und Umweltfaktoren abhängt. *FOXO3* ist jedoch eines von nur zwei Genen (neben dem *APOE*-Gen), für die in zahlreichen Studien weltweit nachgewiesen wurde, dass bestimmte Varianten konsistent mit einer außergewöhnlich langen Lebensdauer beim Menschen verbunden sind. Es ist also einer der wichtigsten bekannten genetischen Faktoren für Langlebigkeit.
3. **Wie beeinflussen verschiedene Versionen (Varianten) des FOXO3-Gens die Langlebigkeit?** Menschen haben unterschiedliche Varianten (Polymorphismen) des *FOXO3*-Gens. Die Varianten, die mit Langlebigkeit assoziiert sind, verändern nicht das FOXO3-Protein selbst, sondern befinden sich in regulatorischen Regionen des Gens. Man nimmt an, dass diese Varianten dazu führen, dass das Gen unter Stressbedingungen effizienter aktiviert wird, sodass mehr schützendes FOXO3-Protein produziert wird, wenn es am meisten gebraucht wird.
4. **Sind die Effekte von FOXO3 bei Männern und Frauen gleich?** Nein, die Effekte scheinen nicht völlig identisch zu sein. Studien haben gezeigt, dass die schützende Wirkung von drei spezifischen *FOXO3*-Varianten bei Männern stärker ausgeprägt ist als bei Frauen. Dies deutet darauf hin, dass die Wirkung von FOXO3 mit anderen biologischen Faktoren, wie zum Beispiel Hormonen, interagieren könnte.
5. **Wie hilft FOXO3, häufige altersbedingte Krankheiten wie Herzerkrankungen zu verhindern?** FOXO3 schützt auf mehreren Wegen vor Herzerkrankungen. Es reduziert Entzündungen in den Blutgefäßen, verlangsamt die Verkalkung der Arterien (Atherosklerose) und hilft, den Spiegel des "schlechten" LDL-Cholesterins zu senken. All diese Faktoren tragen dazu bei, das Herz-Kreislauf-System gesund zu erhalten.
6. **Welcher Zusammenhang besteht zwischen FOXO3 und Krebs?** Der Zusammenhang ist komplex. Einerseits wirkt FOXO3 als Tumorsuppressor, da es das Wachstum von Krebszellen stoppen und ihren Zelltod auslösen kann. Andererseits kann seine Fähigkeit, Zellen vor Stress zu schützen, auch dazu führen, dass bereits bestehende, aggressive Krebszellen eine Chemotherapie besser überleben, was zur Therapieresistenz beitragen kann.



7. **Können Lebensstilentscheidungen, wie die Ernährung, die Aktivität meines FOXO3-Gens beeinflussen?** Ja, es gibt immer mehr Hinweise darauf. Bestimmte in Pflanzen vorkommende Stoffe (Phytochemikalien), wie Resveratrol (in roten Weintrauben), Curcumin (in Kurkuma) oder EGCG (in grünem Tee), können die Aktivität von FOXO3 in Laborstudien steigern. Auch Kalorienrestriktion ist ein bekannter Aktivator von Signalwegen, die FOXO3 beeinflussen.
8. **Was sind Stammzellen und wie hilft FOXO3, sie zu erhalten?** Stammzellen sind die "Reparaturkolonnen" unseres Körpers, die für die Regeneration von Geweben unerlässlich sind. Mit dem Alter nimmt ihre Anzahl und Funktion ab. FOXO3 spielt eine entscheidende Rolle dabei, den Pool an Stammzellen zu erhalten, indem es sie vor Schäden schützt und ihre vorzeitige Erschöpfung verhindert.
9. **Was ist oxidativer Stress und wie bekämpft FOXO3 ihn?** Oxidativer Stress ist ein Zustand, bei dem schädliche Moleküle, sogenannte freie Radikale, in unseren Zellen überhandnehmen und Zellstrukturen schädigen. Dies ist ein zentraler Prozess des Alterns. FOXO3 bekämpft dies, indem es die Produktion von antioxidativen Enzymen ankurbelt, die diese freien Radikale neutralisieren und die Zelle schützen.
10. **Wie sieht die Zukunft der Forschung zu FOXO3 zur Förderung von Gesundheit und Langlebigkeit aus?** Die Forschung konzentriert sich darauf, Wirkstoffe oder Lebensstil-Strategien zu entwickeln, die den FOXO3-Signalweg gezielt aktivieren. Das Ziel ist nicht nur, die Lebensspanne zu verlängern, sondern vor allem die "Gesundheitsspanne" – also die Anzahl der Jahre, die man in guter Gesundheit lebt. FOXO3 gilt als vielversprechender Angriffspunkt, um altersbedingten Krankheiten vorzubeugen und ein gesundes Altern zu fördern.

Kapitel 4: Zeitleiste der FOXO3-Forschung

4.1 Einleitung

Dieses Kapitel stellt eine chronologische Zeitleiste der wichtigsten Meilensteine im wissenschaftlichen Verständnis des FOXO3-Gens dar. Die Zeitleiste verfolgt die Entwicklung von der ersten Charakterisierung seiner grundlegenden Regulation bis hin zu den jüngsten Entdeckungen, die seine zentrale Rolle für die menschliche Langlebigkeit untermauern und es in den Fokus der modernen Altersforschung gerückt haben.

4.2 Chronologische Meilensteine

- **1999:** Eine wegweisende Studie von Brunet et al. wird veröffentlicht. Sie zeigt, dass die Kinase Akt das Zellüberleben fördert, indem sie einen Forkhead-Transkriptionsfaktor (das später als FOXO3 identifizierte Protein) phosphoryliert und dadurch hemmt. Dies legte den Grundstein für das Verständnis seiner Regulation.
- **2002:** Frühe Forschungen identifizieren die entscheidende Rolle von FOXO3 beim Schutz von Stammzellen vor oxidativem Stress. Diese Entdeckung deutete erstmals auf seine Bedeutung für die Aufrechterhaltung der regenerativen Kapazität von Geweben hin.
- **2008:** Die erste große Humangenetik-Studie von Willcox et al. berichtet über eine starke Assoziation zwischen dem Genotyp des *FOXO3A*-Gens und menschlicher Langlebigkeit.



Die Studie wurde an einer gut charakterisierten Gruppe von amerikanischen Männern japanischer Abstammung durchgeführt und etablierte *FOXO3* als ein führendes Kandidatengen für Langlebigkeit.

- **2009:** Die Assoziation zwischen *FOXO3A* und Langlebigkeit wird in unabhängigen Studien an deutschen und italienischen Populationen erfolgreich repliziert. Diese Bestätigungen in verschiedenen ethnischen Gruppen untermauern die universelle Bedeutung des Gens.
- **2014:** Eine umfassende Meta-Analyse von Bao et al. wird veröffentlicht. Sie analysiert die Daten aus elf Studien und bestätigt die signifikante Assoziation von fünf spezifischen *FOXO3A*-Polymorphismen mit Langlebigkeit. Die Studie hebt auch erstmals die starken geschlechtsspezifischen Effekte hervor, insbesondere bei Männern.
- **2015:** Morris et al. veröffentlichen einen einflussreichen Übersichtsartikel, der die bisherige Forschung zusammenfasst und die Rolle von *FOXO3* als ein Schlüsselgen für die menschliche Langlebigkeit festigt. Der Artikel beleuchtet die vielfältigen zellulären Mechanismen, die diesem Phänomen zugrunde liegen.
- **2018:** Ein Übersichtsartikel von Stefanetti et al. liefert aktuelle Informationen zur Rolle von FOXO3 in der Skelettmuskulatur, in der Langlebigkeitsgenetik und seiner komplexen Regulation durch microRNAs, was neue regulatorische Ebenen aufzeigt.
- **2023:** Bernardo et al. publizieren einen Übersichtsartikel, der die vielschichtige Rolle von FoxO3 bei der zellulären Anpassung an oxidativen Stress detailliert beschreibt und seine Position als zentraler Regulator der Stressantwort weiter festigt.

Kapitel 5: Quellenverzeichnis

5.1 Einleitung

Die folgende Liste enthält die wissenschaftlichen Artikel und Veröffentlichungen, die im bereitgestellten Kontextmaterial zitiert oder referenziert wurden und die Grundlage für diesen Bericht bilden.

5.2 Formatierte Quellennachweise

- Abid, M. R., Yano, K., Guo, S., et al. (2005). Forkhead transcription factors inhibit vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 29864–29873.
- Altshuler, D., Daly, M. J., & Lander, E. S. (2008). Genetic mapping in human disease. *Science*, 322(5903), 881–888.
- Anderson, M. J., Viars, C. S., Czekay, S., et al. (1998). Cloning and characterization of three human forkhead genes that comprise an FKHR-like gene subfamily. *Genomics*, 47(2), 187–199.
- Anselmi, C. V., Malovini, A., Roncarati, R., et al. (2009). Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study. *Rejuvenation Research*, 12(2), 95–104.



- Banasik, K., Ribel-Madsen, R., Gjesing, A. P., et al. (2011). The FOXO3A rs2802292 G-allele associates with improved peripheral and hepatic insulin sensitivity and increased skeletal muscle-FOXO3A mRNA expression in twins. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1), E119–E124.
- Bao, J. M., Song, X. L., Hong, Y. Q., et al. (2014). Association between FOXO3A gene polymorphisms and human longevity: a meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*, 16(3), 446–452.
- Barbieri, M., Bonafè, M., Rizzo, M. R., et al. (2004). Gender specific association of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma-2 with longevity. *Experimental Gerontology*, 39(7), 1095–1100.
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281–297.
- Becker, L., Nguyen, L., Gill, J., et al. (2018). Age-dependent shift in macrophage polarisation causes inflammation-mediated degeneration of enteric nervous system. *Gut*, 67(5), 827–836.
- Becker, T., Loch, G., Beyer, M., et al. (2010). FOXO-dependent regulation of innate immune homeostasis. *Nature*, 463(7279), 369–373.
- Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50(4), 1088–1101.
- Bernardo, V. S., Torres, F. F., & da Silva, D. G. H. (2023). FoxO3 and oxidative stress: a multifaceted role in cellular adaptation. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, 101(1-2), 83–99.
- Bigarella, C. L., Li, J., Rimmelé, P., et al. (2017). FOXO3 Transcription Factor Is Essential for Protecting Hematopoietic Stem and Progenitor Cells from Oxidative DNA Damage. *Journal of Biological Chemistry*, 292(7), 3005–3015.
- Blüher, M., Kahn, B. B., & Kahn, C. R. (2003). Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*, 299(5606), 572–574.
- Boehm, A. M., Khalturin, K., Anton-Erxleben, F., et al. (2012). FoxO is a critical regulator of stem cell maintenance in immortal Hydra. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(48), 19697–19702.
- Boehm, A. M., Rosenstiel, P., & Bosch, T. C. (2013). Stem cells and aging from a quasi-immortal point of view. *Bioessays*, 35(11), 994–1003.
- Bonafè, M., & Olivieri, F. (2009). Genetic polymorphism in long-lived people: cues for the presence of an insulin/IGF-pathway-dependent network affecting human longevity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 299(1), 118–123.
- Bonafè, M., Olivieri, F., Cavallone, L., et al. (2001). A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *European Journal of Immunology*, 31(8), 2357–2361.



- Bosch, T. C. G., Anton-Erxleben, F., Hemmrich, G., & Khalturin, K. (2010). The Hydra polyp: nothing but an active stem cell community. *Development, Growth & Differentiation*, 52(1), 15–25.
- Brocca, L., Toniolo, L., Reggiani, C., et al. (2017). FoxO-dependent atrogenes vary among catabolic conditions and play a key role in muscle atrophy induced by hindlimb suspension. *The Journal of Physiology*, 595(4), 1143–1158.
- Broer, L., Buchman, A. S., Deelen, J., et al. (2014). GWAS of longevity in CHARGE consortium confirms APOE and FOXO3 candidacy. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(1), 110–118.
- Brooks-Wilson, A. R. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. *Human Genetics*, 132(12), 1323–1338.
- Brunet, A., Bonni, A., Zigmond, M. J., et al. (1999). Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell*, 96(6), 857–868.
- Brunet, A., Park, J., Tran, H., et al. (2001). Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). *Molecular and Cellular Biology*, 21(3), 952–965.
- Capri, M., Salvioli, S., Sevini, F., et al. (2006). The genetics of human longevity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1067, 252–263.
- Charvet, C., Alberti, I., Luciano, F., et al. (2003). Proteolytic regulation of Forkhead transcription factor FOXO3a by caspase-3-like proteases. *Oncogene*, 22(29), 4557–4568.
- Chen, C. C., Jeon, S. M., Bhaskar, P. T., et al. (2010). FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor. *Developmental Cell*, 18(4), 592–604.
- Chiribau, C. B., Cheng, L., Cucoranu, I. C., et al. (2008). FOXO3A regulates peroxiredoxin III expression in human cardiac fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*, 283(13), 8211–8217.
- Christensen, K., Johnson, T. E., & Vaupel, J. W. (2006). The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nature Reviews Genetics*, 7(6), 436–448.
- Chung, W. H., Dao, R. L., Chen, L. K., & Hung, S. I. (2010). The role of genetic variants in human longevity. *Ageing Research Reviews*, 9 Suppl 1, S67–S78.
- Clark, K. L., Halay, E. D., Lai, E., & Burley, S. K. (1993). Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5. *Nature*, 364(6436), 412–420.
- Corbo, R. M., Pinto, A., & Scacchi, R. (2013). Gender-specific association between FSHR and PPARG common variants and human longevity. *Rejuvenation Research*, 16(1), 21–27.



- Crossley, L. J. (2003). Neutrophil activation by fMLP regulates FOXO (forkhead) transcription factors by multiple pathways, one of which includes the binding of FOXO to the survival factor Mcl-1. *Journal of Leukocyte Biology*, 74(4), 583–592.
- Dansen, T. B., Kops, G. J., Denis, S., et al. (2004). Regulation of sterol carrier protein gene expression by the forkhead transcription factor FOXO3a. *Journal of Lipid Research*, 45(1), 81–88.
- DaSilva, L., Kirken, R. A., Taub, D. D., et al. (1998). Molecular cloning of FKHRL1P2, a member of the developmentally regulated fork head domain transcription factor family. *Gene*, 221(1), 135–142.
- De Benedictis, G., Carotenuto, L., Carrieri, G., et al. (1998). Gene/longevity association studies at four autosomal loci (REN, THO, PARP, SOD2). *European Journal of Human Genetics*, 6(6), 534–541.
- De Benedictis, G., Rose, G., Carrieri, G., et al. (1999). Mitochondrial DNA inherited variants are associated with successful aging and longevity in humans. *The FASEB Journal*, 13(12), 1532–1536.
- Dejean, A. S., Beisner, D. R., Ch'en, I. L., et al. (2009). Transcription factor Foxo3 controls the magnitude of T cell immune responses by modulating the function of dendritic cells. *Nature Immunology*, 10(5), 504–513.
- de Keizer, P. L. (2017). The Fountain of Youth by Targeting Senescent Cells? *Trends in Molecular Medicine*, 23(1), 6–17.
- Deguise, M. O., Boyer, J. G., McFall, E. R., et al. (2016). Differential induction of muscle atrophy pathways in two mouse models of spinal muscular atrophy. *Scientific Reports*, 6, 28846.
- Delpuech, O., Griffiths, B., East, P., et al. (2007). Induction of Mxi1-SR alpha by FOXO3a contributes to repression of Myc-dependent gene expression. *Molecular and Cellular Biology*, 27(13), 4917–4930.
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3), 177–188.
- Donlon, T. A., Curb, J. D., He, Q., et al. (2012). FOXO3 gene variants and human aging: Coding variants may not be key players. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 67(11), 1132–1139.
- Donlon, T. A., Morris, B. J., Chen, R., et al. (2017). FOXO3 longevity interactome on chromosome 6. *Aging Cell*, 16(5), 1016–1025.
- Donlon, T. A., Willcox, B. J., & Morris, B. J. (2017). FOXO3 cell resilience gene neighborhood. *Aging (Albany NY)*, 9(12), 2467–2468.
- Drummond, M. J., Addison, O., Brunker, L., et al. (2014). Downregulation of E3 ubiquitin ligases and mitophagy-related genes in skeletal muscle of physically inactive, frail older women: a cross-sectional comparison. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(8), 1040–1048.



- Eijkelenboom, A., & Burgering, B. M. (2013). FOXOs: signalling integrators for homeostasis maintenance. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(2), 83–97.
- Eijkelenboom, A., Mokry, M., de Wit, E., et al. (2013). Genome-wide analysis of FOXO3 mediated transcription regulation through RNA polymerase II profiling. *Molecular Systems Biology*, 9, 638.
- Ekoff, M., Kaufmann, T., Engström, M., et al. (2007). The BH3-only protein Puma plays an essential role in cytokine deprivation induced apoptosis of mast cells. *Blood*, 110(9), 3209–3217.
- ENCODE Project Consortium, Birney, E., Stamatoyannopoulos, J. A., et al. (2007). Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*, 447(7146), 799–816.
- Erikson, G. A., Bodian, D. L., Rueda, M., et al. (2016). Whole-Genome Sequencing of a Healthy Aging Cohort. *Cell*, 165(4), 1002–1011.
- Essafi, A., Fernández de Mattos, S., Hassen, Y. A., et al. (2005). Direct transcriptional regulation of Bim by FoxO3a mediates STI571-induced apoptosis in Ber-Abl-expressing cells. *Oncogene*, 24(14), 2317–2329.
- Flachsbar, F., Caliebe, A., Kleindorp, R., et al. (2009). Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(8), 2700–2705.
- Flachsbar, F., Dose, J., Gentschew, L., et al. (2017). Identification and characterization of two functional variants in the human longevity gene FOXO3. *Nature Communications*, 8(1), 2063.
- Forte, G., Grossi, V., Celestini, V., et al. (2014). Characterization of the rs2802292 SNP identifies FOXO3A as a modifier locus predicting cancer risk in patients with PJS and PHTS hamartomatous polyposis syndromes. *BMC Cancer*, 14, 661.
- Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., et al. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of Ageing and Development*, 128(1), 92–105.
- Franceschi, C., Motta, L., Valensin, S., et al. (2000). Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? Italian Multicenter Study on Centenarians. *Aging (Milan)*, 12(2), 77–84.
- Fu, Q., Du, Y., Yang, C., et al. (2016). An oncogenic role of miR-592 in tumorigenesis of human colorectal cancer by targeting Forkhead Box O3A (FoxO3A). *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 20(7), 771–782.
- Furuyama, T., Kitayama, K., Yamashita, H., et al. (2003). Forkhead transcription factor FOXO1 (FKHR)-dependent induction of PDK4 gene expression in skeletal muscle during energy deprivation. *The Biochemical Journal*, 375(Pt 2), 365–371.
- Furuyama, T., Nakazawa, T., Nakano, I., et al. (2000). Identification of the differential distribution patterns of mRNAs and consensus binding sequences for mouse DAF-16 homologues. *The Biochemical Journal*, 349(Pt 2), 629–634.



- Furuyama, T., Yamashita, H., Kitayama, K., et al. (2002). Effects of aging and caloric restriction on the gene expression of Foxo1, 3, and 4 (FKHR, FKHRL1, and AFX) in the rat skeletal muscles. *Microscopy Research and Technique*, 59(4), 331–334.
- Giannakou, M. E., Goss, M., Junger, M. A., et al. (2004). Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body. *Science*, 305(5682), 361.
- Gopinath, S. D., Webb, A. E., Brunet, A., & Rando, T. A. (2014). FOXO3 promotes quiescence in adult muscle stem cells during the process of self-renewal. *Stem Cell Reports*, 2(4), 414–426.
- Grossi, V., Forte, G., Sanese, P., et al. (2018). The longevity SNP rs2802292 uncovered: HSF1 activates stress-dependent expression of FOXO3 through an intronic enhancer. *Nucleic Acids Research*, 46(11), 5587–5600.
- Hannenhalli, S., & Kaestner, K. H. (2009). The evolution of Fox genes and their role in development and disease. *Nature Reviews Genetics*, 10(4), 233–240.
- Hartman, A. L., Gasior, M., Vining, E. P., & Rogawski, M. A. (2007). The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatric Neurology*, 36(5), 281–292.
- He, Q., Morris, B. J., Grove, J. S., et al. (2014). Shorter men live longer: association of height with longevity and FOXO3 genotype in American men of Japanese ancestry. *PLoS One*, 9(5), e94385.
- Hector, A. J., McGlory, C., Damas, F., et al. (2018). Pronounced energy restriction with elevated protein intake results in no change in proteolysis and reductions in skeletal muscle protein synthesis that are mitigated by resistance exercise. *The FASEB Journal*, 32(1), 265–275.
- Herskind, A. M., McGue, M., Holm, N. V., et al. (1996). The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Human Genetics*, 97(3), 319–323.
- Hillion, J., Le Coniat, M., Jonveaux, P., et al. (1997). AF6q21, a novel partner of the MLL gene in t(6;11)(q21;q23), defines a forkhead transcriptional factor subfamily. *Blood*, 90(9), 3714–3719.
- Holstege, H., Pfeiffer, W., Sie, D., et al. (2014). Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. *Genome Research*, 24(5), 733–742.
- Hubbard, B. P., & Sinclair, D. A. (2014). Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(3), 146–154.
- Hudson, M. B., Rahnert, J. A., Zheng, B., et al. (2014). miR-182 attenuates atrophy-related gene expression by targeting FoxO3 in skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 307(4), C314–C319.
- Hui, R. C., Gomes, A. R., Constantinidou, D., et al. (2008). The forkhead transcription factor FOXO3a increases phosphoinositide-3 kinase/Akt activity in drug-resistant



leukemic cells through induction of PIK3CA expression. *Molecular and Cellular Biology*, 28(19), 5886–5898.

- Jia, K., Chen, D., & Riddle, D. L. (2004). The TOR pathway interacts with the insulin signaling pathway to regulate *C. elegans* larval development, metabolism and life span. *Development*, 131(16), 3897–3906.
- Kamei, Y., Mizukami, J., Miura, S., et al. (2003). A forkhead transcription factor FKHR up-regulates lipoprotein lipase expression in skeletal muscle. *FEBS Letters*, 536(1-3), 232–236.
- Kenyon, C. (2010). A pathway that links reproductive status to lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1204, 156–162.
- Kenyon, C. J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288), 504–512.
- Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., et al. (1993). A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 366(6461), 461–464.
- Kino, T., & Chrousos, G. P. (2004). Human immunodeficiency virus type-1 accessory protein Vpr: a causative agent of the AIDS-related insulin resistance/lipodystrophy syndrome? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1024, 153–167.
- Kleindorp, R., Flachsbarth, F., Puca, A. A., et al. (2011). Candidate gene study of FOXO1, FOXO4, and FOXO6 reveals no association with human longevity in Germans. *Aging Cell*, 10(4), 622–628.
- Kneppers, A. E. M., Langen, R. C. J., Gosker, H. R., et al. (2017). Increased Myogenic and Protein Turnover Signaling in Skeletal Muscle of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(7), 637.e1–637.e11.
- Kops, G. J., de Ruiter, N. D., De Vries-Smits, A. M., et al. (1999). Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B. *Nature*, 398(6728), 630–634.
- Kops, G. J., Medema, R. H., Glassford, J., et al. (2002). Control of cell cycle exit and entry by protein kinase B-regulated forkhead transcription factors. *Molecular and Cellular Biology*, 22(7), 2025–2036.
- Kuningas, M., Mägi, R., Westendorp, R. G., et al. (2007). Haplotypes in the human Foxo1a and Foxo3a genes; impact on disease and mortality at old age. *European Journal of Human Genetics*, 15(3), 294–301.
- Lai, E., Prezioso, V. R., Smith, E., et al. (1990). HNF-3A, a hepatocyte-enriched transcription factor of novel structure is regulated transcriptionally. *Genes & Development*, 4(8), 1427–1436.
- Lee, H. Y., Chung, J. W., Youn, S. W., et al. (2007). Forkhead transcription factor FOXO3a is a negative regulator of angiogenic immediate early gene CYR61, leading to inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia. *Circulation Research*, 100(3), 372–380.



- Lee, J. C., Espéli, M., Anderson, C. A., et al. (2013). Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway. *Cell*, 155(1), 57–69.
- Lee, J. K., Bettencourt, R., Brenner, D., et al. (2012). Association between serum interleukin-6 concentrations and mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *PLoS One*, 7(4), e34218.
- Léger, B., Derave, W., De Bock, K., et al. (2008). Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Research*, 11(1), 163B–175B.
- Li, Y., Wang, W. J., Cao, H., et al. (2009). Genetic association of FOXO1A and FOXO3A with longevity trait in Han Chinese populations. *Human Molecular Genetics*, 18(24), 4897–4904.
- Li, Y., Li, A., Wu, J., et al. (2016). MiR-182-5p protects inner ear hair cells from cisplatin-induced apoptosis by inhibiting FOXO3a. *Cell Death & Disease*, 7(9), e2362.
- Li, Z., Abdalla, B. A., Zheng, M., et al. (2018). Systematic transcriptome-wide analysis of mRNA-miRNA interactions reveals the involvement of miR-142-5p and its target (FOXO3) in skeletal muscle growth in chickens. *Molecular Genetics and Genomics*, 293(1), 69–80.
- Liesa, M., & Shirihai, O. S. (2013). Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell Metabolism*, 17(4), 491–506.
- Lin, L., Hron, J. D., & Peng, S. L. (2004). Regulation of NF- κ B, Th activation, and autoinflammation by the forkhead transcription factor Foxo3a. *Immunity*, 21(2), 203–213.
- Link, W., & Fernandez-Marcos, P. J. (2017). FOXO transcription factors at the interface of metabolism and cancer. *International Journal of Cancer*, 141(12), 2379–2391.
- Lio, D., Scola, L., Crivello, A., et al. (2002). Gender-specific association between -1082 IL-10 promoter polymorphism and longevity. *Genes and Immunity*, 3(1), 30–33.
- Liu, R., Liu, F., Li, L., et al. (2015). MiR-498 regulated FOXO3 expression and inhibited the proliferation of human ovarian cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 72, 52–57.
- Lou, K., Chen, N., Li, Z., et al. (2017). MicroRNA-142-5p Overexpression Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis by Regulating FOXO in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Oncology Research*, 25(1), 65–73.
- Lunetta, K. L., & Murabito, J. M. (2012). Genetics of human longevity and healthy aging. In: Newman AB, Cauley JA, editors. *The Epidemiology of Aging* (pp. 215–235). Springer.
- Lv, Z., Rao, P., & Li, W. (2015). MiR-592 represses FOXO3 expression and promotes the proliferation of prostate cancer cells. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(9), 15246–15253.



- Ma, J., Matkar, S., He, X., et al. (2018). FOXO family in regulating cancer and metabolism. *Seminars in Cancer Biology*, 50, 32–41.
- Mahmud, D. L., G-Amlak, M., Deb, D. K., et al. (2002). Phosphorylation of forkhead transcription factors by erythropoietin and stem cell factor prevents acetylation and their interaction with coactivator p300 in erythroid progenitor cells. *Oncogene*, 21(10), 1556–1562.
- Makkar, R. R., Smith, R. R., Cheng, K., et al. (2012). Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *The Lancet*, 379(9819), 895–904.
- Manning, B. D., & Toker, A. (2017). AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, 169(3), 381–405.
- Manolio, T. A., Brooks, L. D., & Collins, F. S. (2008). A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(5), 1590–1605.
- Marinkovic, D., Zhang, X., Yalcin, S., et al. (2007). Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(8), 2133–2144.
- Martins, R., Lithgow, G. J., & Link, W. (2016). Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. *Aging Cell*, 15(2), 196–207.
- Medema, R. H., Kops, G. J., Bos, J. L., & Burgering, B. M. (2000). AFX-like Forkhead transcription factors mediate cell-cycle regulation by Ras and PKB through p27kip1. *Nature*, 404(6779), 782–787.
- Menon, V., & Ghaffari, S. (2018). Transcription factors FOXO in the regulation of homeostatic hematopoiesis. *Current Opinion in Hematology*, 25(4), 290–298.
- Mercken, E. M., Crosby, S. D., Lamming, D. W., et al. (2013). Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. *Aging Cell*, 12(4), 645–651.
- Mikkelsen, U. R., Agergaard, J., Couppé, C., et al. (2017). Skeletal muscle morphology and regulatory signalling in endurance-trained and sedentary individuals: The influence of ageing. *Experimental Gerontology*, 93, 54–67.
- Miyamoto, K., Araki, K. Y., Naka, K., et al. (2007). Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool. *Cell Stem Cell*, 1(1), 101–112.
- Modur, V., Nagarajan, R., Evers, B. M., & Milbrandt, J. (2002). FOXO proteins regulate tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand expression. Implications for PTEN mutation in prostate cancer. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(49), 47928–47937.
- Morris, B. J. (2005). A forkhead in the road to longevity: the molecular basis of lifespan becomes clearer. *Journal of Hypertension*, 23(7), 1285–1309.
- Morris, B. J. (2013). Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 56, 133–171.



- Morris, B. J., Chen, R., Donlon, T. A., et al. (2016). Association Analysis of FOXO3 Longevity Variants With Blood Pressure and Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 29(11), 1292–1300.
- Morris, B. J., Willcox, D. C., Donlon, T. A., & Willcox, B. J. (2015). FOXO3: A Major Gene for Human Longevity--A Mini-Review. *Gerontology*, 61(6), 515–525.
- Murabito, J. M., Yuan, R., & Lunetta, K. L. (2012). The search for longevity and healthy aging genes: insights from epidemiological studies and samples of long-lived individuals. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 67(5), 470–479.
- Myatt, S. S., & Lam, E. W. (2007). The emerging roles of forkhead box (Fox) proteins in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 7(11), 847–859.
- Nadal, A., Marrero, P. F., & Haro, D. (2002). Down-regulation of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene by insulin: the role of the forkhead transcription factor FKHRL1. *The Biochemical Journal*, 366(Pt 1), 289–297.
- Nair, A. K., Sugunan, D., Kumar, H., & Anilkumar, G. (2012). Association analysis of common variants in FOXO3 with type 2 diabetes in a South Indian Dravidian population. *Gene*, 491(2), 182–186.
- Napolioni, V., & Lucarini, N. (2010). Gender-specific association of ADA genetic polymorphism with human longevity. *Biogerontology*, 11(4), 457–462.
- Nebel, A., Kleindorp, R., Caliebe, A., et al. (2011). A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals. *Mechanisms of Ageing and Development*, 132(8-9), 324–330.
- Niu, Y., Na, L., Feng, R., et al. (2013). The phytochemical, EGCG, extends lifespan by reducing liver and kidney function damage and improving age-associated inflammation and oxidative stress in healthy rats. *Aging Cell*, 12(6), 1041–1049.
- Obsilova, V., Vecer, J., Herman, P., et al. (2005). 14-3-3 Protein interacts with nuclear localization sequence of forkhead transcription factor FoxO4. *Biochemistry*, 44(34), 11608–11617.
- Ogg, S., Paradis, S., Gottlieb, S., et al. (1997). The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. *Nature*, 389(6654), 994–999.
- Oh, H. M., Yu, C. R., Golestaneh, N., et al. (2011). STAT3 protein promotes T-cell survival and inhibits interleukin-2 production through up-regulation of Class O Forkhead transcription factors. *Journal of Biological Chemistry*, 286(35), 30888–30897.
- Oh, J., Lee, Y. D., & Wagers, A. J. (2014). Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nature Medicine*, 20(8), 870–880.
- Okamoto, T., & Machida, S. (2017). Changes in FOXO and proinflammatory cytokines in the late stage of immobilized fast and slow muscle atrophy. *Biomedical Research*, 38(6), 331–342.



- Paik, J. H., Kollipara, R., Chu, G., et al. (2007). FoxOs are lineage-restricted redundant tumor suppressors and regulate endothelial cell homeostasis. *Cell*, 128(2), 309–323.
- Parolo, S., Marchetti, L., Lauria, M., et al. (2018). Combined use of protein biomarkers and network analysis unveils deregulated regulatory circuits in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*, 13(3), e0194225.
- Pawlikowska, L., Hu, D., Huntsman, S., et al. (2009). Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity. *Aging Cell*, 8(4), 460–472.
- Peng, S. L. (2007). Immune regulation by Foxo transcription factors. *Autoimmunity*, 40(6), 462–469.
- Puig, O., Marr, M. T., Ruhf, M. L., & Tjian, R. (2003). Control of cell number by Drosophila FOXO: downstream and feedback regulation of the insulin receptor pathway. *Genes & Development*, 17(16), 2006–2020.
- Qiu, X., & Dou, Y. (2017). miR-1307 promotes the proliferation of prostate cancer by targeting FOXO3A. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 88, 430–435.
- Ren, L., Zhao, Y., Huo, X., et al. (2018). MiR-155-5p promotes fibroblast cell proliferation and inhibits FOXO signaling pathway in vulvar lichen sclerosis by targeting FOXO3 and CDKN1B. *Gene*, 653, 43–50.
- Rimmelé, P., Bigarella, C. L., Liang, R. B. I., et al. (2014). Aging-like phenotype and defective lineage specification in SIRT1-deleted hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cell Reports*, 3(1), 44–59.
- Sandri, M., Barberi, L., Bijlsma, A. Y., et al. (2013). Signalling pathways regulating muscle mass in ageing skeletal muscle: the role of the IGF1-Akt-mTOR-FoxO pathway. *Biogerontology*, 14(3), 303–323.
- Sandri, M., Lin, J., Handschin, C., et al. (2006). PGC-1alpha protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(44), 16260–16265.
- Sandri, M., Sandri, C., Gilbert, A., et al. (2004). Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*, 117(3), 399–412.
- Santo, E. E., & Paik, J. (2018). FOXO in Neural Cells and Diseases of the Nervous System. *Current Topics in Developmental Biology*, 127, 105–118.
- Schaible, R., & Sussman, M. (2013). FOXO in aging: did evolutionary diversification of FOXO function distract it from prolonging life? *BioEssays*, 35(12), 1101–1110.
- Schuur, E. R., Loktev, A. V., Sharma, M., et al. (2001). Ligand-dependent interaction of estrogen receptor-alpha with members of the forkhead transcription factor family. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(36), 33554–33560.



- Sengupta, A., Molkentin, J. D., Paik, J. H., et al. (2011). FoxO transcription factors promote cardiomyocyte survival upon induction of oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, 286(9), 7468–7478.
- Shimazu, T., Hirschey, M. D., Newman, J., et al. (2013). Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*, 339(6116), 211–214.
- Skurk, C., Izumiya, Y., Maatz, H., et al. (2005). The FOXO3a transcription factor regulates cardiac myocyte size downstream of AKT signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 280(21), 20814–20823.
- Skurk, C., Maatz, H., Kim, H. S., et al. (2004). The Akt-regulated forkhead transcription factor FOXO3a controls endothelial cell viability through modulation of the caspase-8 inhibitor FLIP. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(2), 1513–1525.
- Skytthe, A., Pedersen, N. L., Kaprio, J., et al. (2003). Longevity studies in Genom EU twin. *Twin Research*, 6(5), 448–454.
- Sniekers, S., Stringer, S., Watanabe, K., et al. (2017). Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nature Genetics*, 49(7), 1107–1112.
- Soerensen, M., Dato, S., Christensen, K., et al. (2010). Replication of an association of variation in the FOXO3A gene with human longevity using both case-control and longitudinal data. *Aging Cell*, 9(6), 1010–1017.
- Soerensen, M., Nygaard, M., Dato, S., et al. (2015). Association study of FOXO3A SNPs and aging phenotypes in Danish oldest-old individuals. *Aging Cell*, 14(1), 60–66.
- Solon-Biet, S. M., McMahon, A. C., Ballard, J. W. O., et al. (2014). The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metabolism*, 19(3), 418–430.
- Song, L., Zhou, F., Cheng, L., et al. (2017). MicroRNA-34a Suppresses Autophagy in Alveolar Type II Epithelial Cells in Acute Lung Injury by Inhibiting FoxO3 Expression. *Inflammation*, 40(3), 927–936.
- Stahl, M., Dijkers, P. F., Kops, G. J., et al. (2002). The forkhead transcription factor FoxO regulates transcription of p27Kip1 and Bim in response to IL-2. *Journal of Immunology*, 168(10), 5024–5031.
- Stefanetti, R. J., Voisin, S., Russell, A., & Lamon, S. (2018). Recent advances in understanding the role of FOXO3. *F1000Research*, 7, 1372.
- Stefani, M., Markus, M. A., Lin, R. C., et al. (2007). The effect of resveratrol on a cell model of human aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1114, 407–418.
- Stitt, T. N., Drujan, D., Clarke, B. A., et al. (2004). The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Molecular Cell*, 14(3), 395–403.



- Sun, L., Hu, C., Zheng, C., et al. (2015). FOXO3 variants are beneficial for longevity in Southern Chinese living in the Red River Basin: A case-control study and meta-analysis. *Scientific Reports*, 5, 9852.
- Sunters, A., Fernández de Mattos, S., Stahl, M., et al. (2003). FoxO3a transcriptional regulation of Bim controls apoptosis in paclitaxel-treated breast cancer cell lines. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(50), 49795–49805.
- Sykes, S. M., Lane, S. W., Bullinger, L., et al. (2011). AKT/FOXO signaling enforces reversible differentiation blockade in myeloid leukemias. *Cell*, 146(5), 697–708.
- Tan, Q., Yashin, A. I., Bladbjerg, E. M., et al. (2001). Variations of cardiovascular disease associated genes exhibit sex-dependent influence on human longevity. *Experimental Gerontology*, 36(8), 1303–1315.
- Tao, R., Xiong, X., DePinho, R. A., et al. (2013). FoxO3 transcription factor and Sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Pcsk9) gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, 288(41), 29252–29259.
- Tatar, M., Kopelman, A., Epstein, D., et al. (2001). A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science*, 292(5514), 107–110.
- Teumer, A., Qi, Q., Nethander, M., et al. (2016). Genomewide meta-analysis identifies loci associated with IGF-I and IGFBP-3 levels with impact on age-related traits. *Aging Cell*, 15(5), 811–824.
- Timmers, P. R., Wilson, J. F., Joshi, P. K., & Deelen, J. (2020). Multivariate genomic scan implicates novel loci and haem metabolism in human ageing. *Nature Communications*, 11(1), 3570.
- Tobias, A. (1999). Assessing the influence of a single study in the meta-analysis estimate. *Stata Technical Bulletin*, 8(44), 15–17.
- Tothova, Z., Kollipara, R., Huntly, B. J., et al. (2007). FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. *Cell*, 128(2), 325–339.
- Tsuchiya, K., Tanaka, J., Shuiqing, Y., et al. (2012). FoxOs integrate pleiotropic actions of insulin in vascular endothelium to protect mice from atherosclerosis. *Cell Metabolism*, 15(3), 372–381.
- Tzivion, G., Dobson, M., & Ramakrishnan, G. (2011). FoxO transcription factors; Regulation by AKT and 14-3-3 proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1813(11), 1938–1945.
- Uchida, S., De Gaspari, P., Kostin, S., et al. (2013). Sca1-derived cells are a source of myocardial renewal in the murine adult heart. *Stem Cell Reports*, 1(5), 397–410.
- Urbánek, P., & Klotz, L. O. (2017). Posttranscriptional regulation of FOXO expression: microRNAs and beyond. *British Journal of Pharmacology*, 174(12), 1514–1532.



- van der Ree, M. H., van der Meer, A. J., van Nuenen, A. C., et al. (2016). Miravirsin dosing in chronic hepatitis C patients results in decreased microRNA-122 levels without affecting other microRNAs in plasma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43(1), 102–113.
- Vasudevan, S., Tong, Y., & Steitz, J. A. (2007). Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*, 318(5858), 1931–1934.
- Wagatsuma, A., Shiozuka, M., Takayama, Y., et al. (2016). Effects of ageing on expression of the muscle-specific E3 ubiquitin ligases and Akt-dependent regulation of Foxo transcription factors in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 412(1-2), 59–72.
- Webb, A. E., & Brunet, A. (2014). FOXO transcription factors: key regulators of cellular quality control. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(4), 159–169.
- Webb, A. E., Pollina, E. A., Vierbuchen, T., et al. (2013). FOXO3 shares common targets with ASCL1 genome-wide and inhibits ASCL1-dependent neurogenesis. *Cell Reports*, 4(3), 477–491.
- Wei, Z., Liu, Y., Wang, Y., et al. (2016). Downregulation of Foxo3 and TRIM31 by miR-551b in side population promotes cell proliferation, invasion, and drug resistance of ovarian cancer. *Medical Oncology*, 33(11), 126.
- Weigel, D., & Jäckle, H. (1990). The fork head domain: a novel DNA binding motif of eukaryotic transcription factors? *Cell*, 63(3), 455–456.
- Willcox, B. J., Donlon, T. A., He, Q., et al. (2008). FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(37), 13987–13992.
- Willcox, B. J., Tranah, G. J., Chen, R., et al. (2016). The FoxO3 gene and cause-specific mortality. *Aging Cell*, 15(4), 617–624.
- Wistow, G., Bernstein, S. L., Wyatt, M. K., et al. (2002). Expressed sequence tag analysis of human RPE/choroid for the NEIBank Project: over 6000 non-redundant transcripts, novel genes and splice variants. *Molecular Vision*, 8, 205–220.
- Wu, H., Huang, T., Ying, L., et al. (2016). MiR-155 is Involved in Renal Ischemia-Reperfusion Injury via Direct Targeting of FoxO3a and Regulating Renal Tubular Cell Pyroptosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 40(6), 1692–1705.
- Xi, X., Zhang, C., Han, W., et al. (2015). MicroRNA-223 Is Upregulated in Active Tuberculosis Patients and Inhibits Apoptosis of Macrophages by Targeting FOXO3. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 19(12), 650–656.
- Yang, W., Du, W. W., Li, X., et al. (2016). Foxo3 activity promoted by non-coding effects of circular RNA and Foxo3 pseudogene in the inhibition of tumor growth and angiogenesis. *Oncogene*, 35(30), 3919–3931.
- Yeo, H., Lyssiotis, C. A., Zhang, Y., et al. (2013). FoxO3 coordinates metabolic pathways to maintain redox balance in neural stem cells. *The EMBO Journal*, 32(19), 2589–2602.



- You, H., Pellegrini, M., Tsuchihara, K., et al. (2006). FOXO3a-dependent regulation of Puma in response to cytokine/growth factor withdrawal. *The Journal of Experimental Medicine*, 203(7), 1657–1663.
- Yu, H., Fellows, A., Foote, K., et al. (2018). FOXO3a (Forkhead Transcription Factor O Subfamily Member 3a) Links Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis, Matrix Breakdown, Atherosclerosis, and Vascular Remodeling Through a Novel Pathway Involving MMP13 (Matrix Metalloproteinase 13). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(3), 555–565.
- Zeng, Y., Chen, H., Ni, T., et al. (2014). GxE Interactions between FOXO genotypes and tea drinking are significantly associated with cognitive disability at advanced ages in China. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(4), 423–431.
- Zeng, Y., Cheng, L., Chen, H., et al. (2010). Effects of FOXO genotypes on longevity: a biodemographic analysis. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(12), 1285–1299.
- Zettergren, A., Kern, S., Rydén, L., et al. (2018). Genetic variation in FOXO3 is associated with self-rated health in a population-based sample of older individuals. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 73(10), 1323–1327.
- Zhang, X., Tang, N., Hadden, T. J., & Rishi, A. K. (2011). Akt, FoxO and regulation of apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1813(11), 1978–1986.
- Zhang, X., Yalcin, S., Lee, D. F., et al. (2011). FOXO1 is an essential regulator of pluripotency in human embryonic stem cells. *Nature Cell Biology*, 13(9), 1092–1099.
- Zhang, X., Zuo, X., Yang, B., et al. (2014). MicroRNA directly enhances mitochondrial translation during muscle differentiation. *Cell*, 158(3), 607–619.
- Zhang, S., Liu, L., Wang, R., et al. (2013). MicroRNA-217 promotes angiogenesis of human cytomegalovirus-infected endothelial cells through downregulation of SIRT1 and FOXO3A. *PLoS One*, 8(12), e83620.
- Zingg, J. M., Hasan, S. T., Cowan, D., et al. (2012). Regulatory effects of curcumin on lipid accumulation in monocytes/macrophages. *Journal of Cellular Biochemistry*, 113(3), 833–840.
- Ziv, E., & Hu, D. (2011). Genetic variation in insulin/IGF-1 signaling pathways and longevity. *Ageing Research Reviews*, 10(2), 201–204.

Dieses Dokument kann Fehler erhalten. Bitte überprüfen Sie den Inhalt sorgfältig. Weitere Informationen finden Sie auf der Webseite PowerBroadcasts.com

