

Telomerers rolle ved aldersbetingede sygdomme

Laila Bendix¹ & Steen Kølvråa²

STATUSARTIKEL

1) Dansk Center for Aldringsforskning (DARC) og 2) Vejle Sygehus, Klinisk Genetisk Afdeling

I aldringsforskning fokuseres der i disse år ikke så meget på, hvorfor vi ældes, men snarere på, hvorfor vi ældes så forskelligt. Telomerer er foreslået at være en genetisk betinget faktor med en vis indflydelse på, hvorfor vi ældes i forskellige tempi. Telomerer er specialiserede DNA-strukturer, der er lokaliseret på kromosomenderne. Telomererne vides at blive afkortet for hver celledeling og er derfor blevet kaldt cellens biologiske ur. I denne artikel vil vi først beskrive den negative association, der findes mellem telomerer og alder, og dernæst hvorledes man forestiller sig, at telomerdysfunktion kan bidrage til aldringsprocessen og de dertilhørende sygdomme. Endelig vil vi berøre, hvorledes en telomerforlængende behandling muligvis kan finde en plads i klinikken.

TELOMERLÆNGDENS SAMMENHÆNG MED ALDER

Sammenhængen mellem telomerlængde og cellulær aldring er veletableret, mens sammenhængen mellem telomerlængde og individets aldring er mindre klar.

Telomerlængde og kronologisk alder

Da de fleste menneskeceller har yderst lidt eller ingen ekspression af telomerase – det enzym, der forlænger telomererne – vil man forvente, at telomererne i et individ forkortes gennem livet. Når man undersøger telomerlængden i større populationer, ses da også en negativ korrelation mellem alder og telomerlængde

målt i blodceller [1, 2], men med en betydelig variation i telomerlængden mellem individer af samme kronologiske alder, **Figur 1**. Denne gradvise, nærmest lineære afkortning gælder dog ikke for de første leveår (Figur 1), ligesom der foreligger data, der tyder på, at individer, der opnår meget høj alder, også har en accelereret forkortelse [1, 3]. Den øgede afkortning af telomerer i de første leveår antages at være et resultat af den voldsomme vækst tidligt i livet, der resulterer i et øget replikationsbetinget telomertab. Det er mindre klart, hvorfor der er en øget forkortelse sent i livet, men det har været foreslået, at det skyldes en depletering af stamcellepooler og derfor en øget omsætning af de resterende stamceller.

Hastigheden i telomertab

I de få studier, i hvilke man har målt telomerlængder i blod hos det samme individ gentagne gange med års mellemrum, er det vist, at den individuelle nedslidningsrate er meget forskellig. Faktisk ser det ud til, at enkelte forlænger deres telomerer i visse perioder [4]. Dette må formodes at skyldes et træk på forskellige stamcellepooler med forskellig telomerlængder, selv om det også er foreslået at kunne skyldes en kortvarig aktivering af telomerasen.

Hvis man i stedet måler telomerlængden i celler i kroppen, der deler sig meget lidt eller slet ikke (f.eks. centralnervesystemet og fibroblaster), finder man ikke uventet, at telomererne tabes meget langsomt i disse væv.

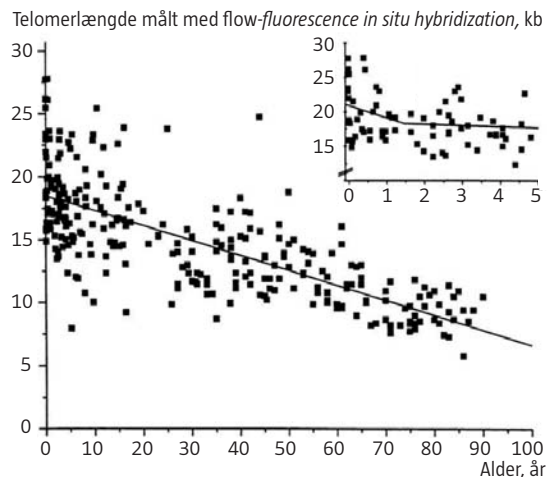
Telomerlængde i blodceller associerer i ringe grad med mortalitet og generel morbiditet

I og med at telomerlængden varierer så meget inden for samme kronologiske alder, er det fristende at tale om en biologisk »telomalder«. Hvis telomerer var et bedre mål for personens biologiske alder end den kronologiske alder, ville man formode, at dette blev reflekteret i en sammenhæng mellem telomerlængde og mortalitet/morbiditet som følge af aldersrelaterede sygdomme.

I et af de første større epidemiologiske studier med dette sigte fandt man en korrelation mellem telomerlængde og mortalitet [5] med en overdødelighed af hjerte-kar-sygdomme og infektiøse tilstande hos individer med kortere telomerer. Associationen er genfundet i et tvillingestudie [6], men i andre store

FIGUR 1

Sammenhæng mellem telomerlængde og alder. Det ses, hvorledes der er et lineært fald i telomerlængde med alderen (gennemsnit 59 bp/leveår) med et øget tab i de første leveår (indsat figur i højre hjørne viser forløbet for de første leveår). Det ses desuden, hvorledes der er stor variation for individer med samme kronologiske alder. Kilde: [2].





FIGUR 2

Eksempler på sygdomme, hvor telomerer har været foreslået at spille en rolle, blandt dem mange aldersrelaterede sygdomme. Mange af disse studier har været baseret på målinger af telomerlængder i leukocytter, og varierende resultater er opnået. Man skal være varsom med konklusioner om årsagssammenhænge i sådanne studier, idet man ikke kan afvise, at korte telomerer i leukocytter snarere er et udtryk for en generel sygdomsstatus end et udtryk for, at sygdommen er udløst af korte telomerer. Se boks for forkortelser. Referencer til figuren kan fås ved henvendelse hos den korrespondanceansvarlige forfatter.

Hæmatologiske cancere	Korte telomerer indikerer progressiv sygdom og dermed dårlig overlevelse i MDS, AML, CML, CLL og myeloma. Sammenhæng mellem telomerlængde og grad af cytogenetiske abnormaliteter
Aplastisk anæmi	Nogle AA-patienter har korte telomerer (< 10-percentilen). Nogle AA-patienter er fundet at have mutationer i telomeraserelaterede proteiner (TR og TERT)
Dyskeratosis congenita	DKC-patienter har meget korte telomerer (< 1-percentilen). Skyldes mutationer i telomeraserelaterede proteiner (dyskerin, TR og TERT)
Idiopatisk pulmonal fibrose	Nogle patienter med IPF har korte telomerer (< 10-percentilen). Enkelte IPF-patienter er fundet at have mutationer i telomeraserelaterede proteiner (TR og TERT)
Reumatoid arthritis	Korte telomerer i RA-patienter formodes at skyldes proliferativ stress og evt. insufficient opregulering af telomerase. Nyt arbejde finder dog længere telomerer i RA; diskrepans muligvis metodologisk
Osteoartrose	Akkumulering af senescente kondrocytter ved slidstederne. Telomererne er kortere i kondrocytter nær læsionen. Telomerlængden korrelerer med graden af histopatologiske artrosefund
Mammacancer	Korte telomerer prædiktør for dårlig prognose. Ændringer i telomerlængde fundet > 1 cm fra tumor som eksempel på <i>field cancerization</i>
Coloncancer	Lange telomerer associeret med dårlig overlevelse. Telomerer foreslået at spille en rolle i den genomiske ustabilitet, der ses ved kromosominstabil coloncancer
Colitis ulcerosa	Korte telomerer i afficerede colonocytter, pga. øget celledeling og oxidativt stress pga. kronisk inflammation. Mulig årsag til at længerevarende colitis ulcerosa prædisponerer til coloncancer
Hypertension	Telomerer er kortere i leukocytter hos patienter med hjerte-kar-sygdomme. Telomerlængde korrelerer negativt med grad af aterosklerose. Hæmodynamisk stress kan bidrage til telomerforkortelse
Nefropati	Accelereret senescens af renale celler ved diabetisk nefropati og øget telomerforkortelse foreslået at skyldes hyperglykæmi. Telomerlængde prædiktør for progression af nefropati ved DM
Diabetes mellitus	DM-patienter har accelereret telomernedslidning, i leukocytter og arterievægge. Ingen forskel i telomerlængde hos patienter med/uden nefropati. Korte telomerer forudsiger øget mortalitet
Hiv	Foreslået at replikativ senescens bidrager til hiv-patogenesen. Telomerstudier afdækket aspekter af CD8+T-cellebiologi ved hiv. Telomeraseaktivatorer kan evt. forbedre den antivirale aktivitet
Alzheimer	Telomerer er kortere i neuronale celler fra alzheimerpatienter end raske. Korte telomerer foreslået at spille en rolle for den observerede svækkelse af immunsystemet i alzheimerpatienter
Skizofreni	Korte telomerer hos kroniske skizofrenipatienter indikerer en abnorm aldringskomponent i denne lidelse. Mulig sammenhæng til øget forekomst af DM og hypertension hos disse patienter

studier har man ikke kunnet bekræfte disse fund [7-9]. Dette skyldes muligvis forskellige studie-design og forskelligheder i de inkluderede aldersgrupper.

TELOMERER OG ALDERSRELATEREDE SYGDOMME

Da man som nævnt mener, at telomerer kan bidrage til den biologiske aldringsproces, er der også i en række studier set på den eventuelle association mellem telomerer og specifikke, aldersrelaterede sygdomme (Figur 2). Teoretisk kunne en sådan association fremkomme på tre forskellige måder: 1) *Konstitutionelt korte telomerer*: Hvis man er født med meget korte telomerer, vil cellerne hurtigere løbe tør for telomerer, og dermed vil aktivt prolifererende organer hurtigere miste evnen til at forny sig ved celledeling. 2) *Øget celleproliferation*: Hvis man pga. en sygdomstilstand har et øget træk på en bestemt celletype, vil det afficerede organ efterhånden blive depleteret for de relevante stamceller. 3) *Cellulært stress*: Hvis telomererne udsættes for cellulær stress, og/eller hvis

man er dårlig til at reparere DNA-skader, vil der opstå celler med enkelte kortere telomerer, som via den videre nedslidning hurtigt bliver kritisk korte.

Konstitutionelt korte telomerer

Da de fleste studier, i hvilke man har set på korrelation mellem mortalitet/morbiditet og telomerlængde, er baseret på en enkelt telomermåling, ved vi endnu ikke, om fund af en kort telomerlængde skyldes en konstitutionelt kort telomerlængde eller øget nedslidning. Vi mangler således studier, der følger individer over et helt liv for at se, om en kortere medfødt telomerlængde vil resultere i tidlige aldringstegn. Der findes dog en genetisk sygdom, dyskeratosis congenita (DKC), som er karakteriseret netop ved konstitutionelt meget korte telomerer. Denne sygdom viser, at korte telomerer har store konsekvenser.

DKC er karakteriseret ved hudsymptomer og aplastisk anæmi. DKC skyldes mutationer i gener, der er relateret til telomerasekomplekset, og det karakteriserer



FORKORTELSER

AA = aplastisk anæmi
 AML = akut myeloid leukæmi
 CLL = kronisk lymfatisk leukæmi
 CML = kronisk myeloid leukæmi
 DKC = dyskeratosis congenita
 DM = diabetes mellitus
 IPC = idiopatisk lungefibrose
 MDS = myelodysplastisk syndrom
 OA = osteoartrose
 RA = reumatoid arthritis
 TERT = *telomerase reverse transcriptase*
 TR = telomerase-RNA

ristiske for disse patienter er, at de har meget korte telomerer i forhold til deres kronologiske alder [10]. Patienterne dør hyppigst af aplastisk anæmi, som formentlig skyldes, at blodcellernes stamcellepooler depleteres pga. mangel på telomerase til at vedligeholde telomererne. Derudover har de en øget cancerisiko, som også kan sættes i forbindelse med deres korte telomerer, og udvikler ofte lungefibrose. I familier med dominant nedarvning af DKC ses *anticipation* [11], dvs. forværring og tidligere debut af symptomer i efterfølgende generationer, hvilket tyder på, at graden af telomerforkortning har betydning.

Øget proliferationsbetinget nedslidning

Ud fra vores viden om telomerernes funktion ser det ud til, at de fleste mennesker har rigeligt lange telomerer, og således ikke generelt vil formodes at »løbe tør« for telomerer. Til gengæld kan tilstande med øget træk på en bestemt celletype resultere i, at telomererne nedslides lokalt til et niveau, hvor deres beskyttende funktion ophører. Af denne type tilstande kan nævnes inflammatoriske tarmsygdomme, hvor en afkortning af telomerer som følge af øget proliferation af colonocytterne er foreslået at være baggrunden for den øgede cancerisiko hos disse patienter [12], og osteoartrose, hvor nedslidning af telomerer muligvis spiller en rolle ved depleteringen af bruskceller i de afficerede områder [13]. På samme måde kunne det også tænkes, at individer, der har oplevet mange infektioner gennem et liv, vil have kortere telomerlængder i blodet og dermed øget risiko for immunosenescens. Til støtte herfor ved man, at *memory*-T-celler har kortere telomerer end naive T-celler [2, 14].

Telomernedslidning som følge af cellulært stress

I cellestudier er det vist, at oxidativt stress kan afkorte telomerer, ud over hvad det proliferationsbetingede tab kan forklare. Emnet er endnu ikke fuldt afklaret, men man hælder til den forklaring, at enkelte

telomerer kan blive afkortet på en mere pludselig måde som følge af cellulært stress [14]. Det er samme mekanisme, der er foreslået at ligge til grund for den øgede telomerforkortning, der ses ved diabetisk nefropati. Her forestiller man sig, at hyperglykæmien kan være skadelig for telomererne, muligvis gennem generering af frie radikaler [15].

I populationsstudier har man vist, at både fysiologisk stress, såsom rygning [16], og psykologisk stress er associeret med kortere telomerer i blodceller [17]. Telomerers længde er således foreslået generelt at reflektere den type liv, et individ har levet.

TELOMERELONGERING – EN BEHANDLINGSMULIGHED?

Når man læser litteratur om telomerer, skal man gøre sig klart, hvorvidt der er tale om epidemiologiske studier, der beskriver en association mellem mortalitet/morbiditet og telomerlængde i blodceller, eller om det er et studie, der beskriver en kausal sammenhæng således som den, der findes for DKC. I de første tilfælde forestiller man sig, at telomerer er en *proxy* for den generelle aldringsproces, som individet har været udsat for. Dette forklarer også, hvorfor der er en relativt lav association mellem disse parametre – de sygdomme, som personen dør af, kan have et utal af årsager. Til gengæld er det relevant at identificere de tilstande, hvor telomererne spiller en mere kausal rolle, idet det kan få betydning for behandlingen.

Det er oplagt at forsøge med telomereløngende behandling til sygdomme inden for DKC-spektret, men det er også foreslået at bruge denne behandling til mere almindelige sygdomme, f.eks. degenerative lidelser som osteoartrose [18]. En sådan behandling kunne foregå både *in vivo*, gennem genterapi eller med telomerase-aktiverende medikamina, og *ex vivo*, hvor behandlede (»telomeriserede«) celler reintroduceres hos den enkelte patient efter telomereløngering [19].

»Telomerisering« er forsøgt i modelsystemer med



FAKTABOKS

Telomerlængden korrelerer negativt med alder, men der er en betydelig variation mellem individer af samme kronologiske alder.

Telomerlængde associerer i ringe grad med generel mortalitet og morbiditet, men har ikke desto mindre været foreslået at spille en rolle i mange både maligne og ikkemaligne sygdomme.

Både fysiologisk og psykologisk stress har vist sig at være associeret med kortere telomerer i blodceller. Telomerer tænkes således at reflektere den type liv, et individ har levet.

Telomereløngering kan muligvis finde en plads i behandlingen af aldersrelaterede sygdomme, f.eks. i form af telomeraseaktivatorer. Man har endnu ikke overblik over evt. bivirkninger.

forskellige celletyper, såsom mesenkymale stamceller til knoglevævsregeneration og neurale progenitorceller for at danne funktionelle neuroner, men man er endnu ikke nået til kliniske afprøvninger. Mere generelle telomeraseaktivatorer er heller ikke blevet frigivet til klinisk afprøvning endnu. Der er dog et stort kapløb i gang om at finde sådanne aktivatorer, idet disse kunne formodes at være generelle »foryngelses-piller«. At markedet for sådanne aktivatorer eksisterer ses af, at der allerede i dag findes et kosttilskud, TA-65 [20], på det amerikanske marked, som angiveligt er en effektiv telomeraseaktivator. Telomeraseaktivatorer er dog langt fra en godkendelse som lægemiddel, i særdeleshed fordi eksperter er uenige om de mulige bivirkninger ved en sådan behandling. Mens man muligvis vil kunne undgå nogle aldersrelaterede tilstande, er der en frygt for en øget risiko for at udvikle tumorer ved indtagelse af et sådant medikament, idet telomerforkortning er foreslået at være et værn mod cancer. På den anden side kunne man også forestille sig, at man med en sådan behandling i stedet kunne nedsætte risikoen for cancer, idet man her ved undgår den formodede telomerrelaterede inducering af genomisk instabilitet, som efterfølgende kan lede til tumorudvikling. Vores viden om virkning og bivirkninger af sådanne behandlinger afventer yderligere studier.

KORRESPONDANCE: Laila Bendix, Hans Appels Vej 14, 5260 Odense S.

E-mail: laila.bendix@slb.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 25. februar 2010

FØRST PÅ NETTET: 3. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterne har overdraget deres patent på en ny metode til måling af telomere til Tinnu Holding A/S. Efterfølgende har firmaet givet økonomisk driftsstøtte til validering af metoden.

LITTERATUR

- Halaschek-Wiener J, Vulto I, Fornika D et al. Reduced telomere length variation in healthy oldest old. *Mech Age Dev* 2008;129:638-41.
- Rufer N, Brummendorf TH, Kolvraa S et al. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood. *J Exp Med* 1999;190:157-67.
- Bischoff C, Graakjaer J, Petersen HC et al. Telomere length among the elderly and oldest-old. *Twin Res Hum Genet* 2005;8:425-32.
- Nordfjall K, Svenson U, Norrback KF et al. The individual blood cell telomere attrition rate is telomere length dependent. *PLoS Genet* 2009;5:e1000375.
- Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003;361:393-5.
- Kimura M, Hjelmborg JV, Gardner JP et al. Telomere length and mortality: a study of leukocytes in elderly Danish twins. *Am J Epidemiol* 2008;167:799-806.
- Bischoff C, Petersen HC, Graakjaer J et al. No association between telomere length and survival among the elderly and oldest old. *Epidemiology* 2006;17:190-4.
- Martin-Ruiz CM, Gussekloo J, Van Heemst D et al. Telomere length in white blood cells is not associated with morbidity or mortality in the oldest old: a population-based study. *Aging Cell* 2005;4:287-90.
- Njajou OT, Hsueh WC, Blackburn EH et al. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:860-4.
- Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood* 2007;110:1439-47.
- Marrone A, Walne A, Dokal I. Dyskeratosis congenita: telomerase, telomeres and anticipation. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15:249-57.
- O'Sullivan JN, Bronner MP, Brentnall TA et al. Chromosomal instability in ulcerative colitis is related to telomere shortening. *Nat Genet* 2002;32:280-4.
- Martin JA, Brown TD, Heiner AD et al. Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2004;596:103.
- Von Zglinicki T. Role of oxidative stress in telomere length regulation and replicative senescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908:99-110.
- Verzola D, Gandolfo MT, Gaetani G et al. Accelerated senescence in the kidneys of patients with type 2 diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F1563-F1573.
- Morla M, Busquets X, Pons J et al. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J* 2006;27:525-8.
- Epel ES, Blackburn EH, Lin J et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:17312-5.
- Fleisig HB, Wong JMY. Telomerase as a clinical target: Current strategies and potential applications. *Exp Gerontol* 2007;42:102-12.
- Harley CB. Telomerase therapeutics for degenerative diseases. *Curr Molec Med* 2005;5:205-11.
- Kendrick M. Anti-aging pill targets telomeres at the ends of chromosomes. *Scientific American* 2009, 17. august.



DANISH MEDICAL BULLETIN

Det nye nummer af Danish Medical Bulletin er nu tilgængeligt på nettet: www.danmedbul.dk

Original articles

- Validation of the cholesteatoma diagnosis in the Danish National Hospital Register. *Bjarki Ditlev Djurhuus, Axel Skyttøe & Christian Emil Faber*
- Decreasing incidence rate for surgically treated middle ear cholesteatoma in Denmark 1977-2007. *Bjarki Ditlev Djurhuus, Christian Emil Faber & Axel Skyttøe*
- Evidence-based recommendations for treatment with methotrexate in rheumatic disorders. *Ole Rintek Madsen, Mikkel Faurshou, Anne Gitte Loft et al.*
- Serious complications after infective endocarditis. *Van Le & Sabine Gill*
- Anaesthesia for awake craniotomy is safe and well-tolerated. *Jakob Hessel Andersen & Karsten Skovgaard Olsen*
- ABO-incompatible kidney transplantation. *Karoline Schousboe, Kjell Titlestad, Francois Baudier et al*
- Good results after endonasal cartilage closure of nasal septal perforations. *Malene Sine Røkkjær, Thomas Qvist Barrett & Claus Gregers Petersen*

DMSc theses

- Survival after stroke. Risk factors and determinants in the Copenhagen stroke study. *Lars Peter Kammersgaard*
- Mechanisms of cellular synchronization in the vascular wall. Mechanisms of vasomotion. *Vladimir Matchkov*
- Mental health problems and psychopathology in infancy and early childhood. An epidemiological study. *Anne Mette Skovgaard*

PhD theses

- The growth hormone system and cardiac function in patients with growth hormone disturbances and in the normal population. *Mikkel Andreasen*
- Role of tumor necrosis factor- α in the regulation of keratinocyte cell cycle and DNA repair after ultraviolet-B radiation. *Annesofie Faurshou*
- Clinical aspects of MR colonography as a diagnostic tool. *Michael Patrick Achiam*



E-MAIL ALERTS
Subscribe now!

Tilmeld dig E-mail Alerts fra Danish Medical Bulletin og få en mail, når der udkommer et nyt nummer.