

- Herbst RS, Fukuoka M, Baselga J. Gefitinib – a novel targeted approach to treating cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:956-65.
- Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005;23:2556-68.
- Bild AH, Yao G, Chang JT et al. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature* 2006;439:353-7.
- Potti A, Dressman HK, Bild A et al. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nat Med* 2006;12:1294-300.
- Greenman C, Stephens P, Smith R et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007;446:153-8.
- Bild AH, Potti A, Nevins JR. Linking oncogenic pathways with therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2006;6:735-41.
- Cowan-Jacob SW, Fendrich G, Floersheimer A et al. Structural biology contributions to the discovery of drugs to treat chronic myelogenous leukaemia. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2007;63:80-93.

## Fremtidige gennembrud inden for medicinsk behandling af aldersrelaterede sygdomme

Adjungeret professor Allan Vaag & forskningschef Jacob Sten Petersen

Steno Diabetes Center og Novo Nordisk A/S

Udgifter til medicin til aldersrelaterede sygdomme såsom type 2-diabetes (T2DM), hjerte-kar-sygdom og cancer udgør en stigende del af sundhedsudgifterne [1, 2], og der stilles stigende krav til nye lægemidlers effektivitet, sikkerhed og bivirkningsprofil. Denne negative spiral vil medføre en strammere prioritering af, hvilke medicinske behandlinger, der skal tilbydes i fremtiden. Samtidig med at levestandarden øges i de fleste lande, forbliver åreforkalkning en hovedårsag til for tidlig død med en stigende betydning i udviklingslande. Risikofaktorer for åreforkalkning inkluderer diabetes, hypertension og hyperlipidæmi, og dette konglomerat af risikofaktorer udgør definitionen på det »metaboliske syndrom« (MS). Klinisk er både MS, åreforkalkning og cancersygdomme, der er relateret til alder, hvorfor mange anvender samlebetegnelsen »de-

generative alderssygdomme«. Tidligt opståede sygdomme kan derfor betragtes som en accelereret aldringsprocess. Det er muligt, at der er fælles basale sygdomsmekanismer som f.eks. oxidative modifikationer af cellulære makromolekyler som lipider, proteiner og DNA, med forskellige fænotypiske udtryk.

Udgangspunktet for denne artikel er, at fremtidige medicinske landvindinger opnås vedrørende farmaka, som modvirker cellulære aldringsprocesser. Det formodes, at fremtidens medicinske interventioner initieres tidligere i tilværelsen blandt personer, der er i risiko for udvikling af aldersrelaterede sygdomme, hvorved grænsefladen mellem forebyggelse og behandling udviskes. Det er endvidere sandsynligt, at farmakologisk intervention i fremtiden i højere grad vil tage udgangspunkt i mekanismer, som indgår i eller interagerer med livsstilsintervention og forebyggelse såsom energibegrænset kost og fysisk aktivitet.

Med hensyn til biologiske mekanismer, som har betydning for aldring og udvikling af aldersrelaterede sygdomme, er de mest interessante forkortelse af telomere, DNA-metylering og andre epigenetiske modifikationer, inflammation, nedsat mitokondriefunktion og oxidativt stress.

### Faktaboks

Fremtidens medicinske gennembrud inkluderer lægemidler, som påvirker aldringsprocesser.

Fremtidige medicinske indikationer vil i højere grad omfatte personer, der er i risiko for udvikling af sygdom.

Epigenetik, inflammation, telomerkortelse, sirtuiner og oxidativt stress er eksempler på mulige mål for fremtidige medicinske gennembrud inden for forebyggelsen af aldersrelaterede sygdomme.

Fremtidens medicinske behandling vil være individorienterede inden for og mellem eksisterende sygdomsklassifikationer.

### Epigenetik

Epigenetik defineres som arvelige ændringer i genudtrykkelsesmønstre, som er opstået uden ændringer i DNA-sekvensen. Epigenetik dækker over forskellige molekylære mekanismer, hvoraf DNA-promoter- og -histonmetyleringer samt -histonacetyleringer er de bedst kendte [3, 4]. Promoterregionen er det stykke DNA, som styrer et bestemt gens udtryk, og histoner er de proteiner, som DNA er viklet om omkring. Mens metylering af DNA-promoterregioner generelt set hæmmer udtrykkelsen af gener, er der holdepunkter for, at acetylering af histoner kan øge udtrykkelsen af gener. Epigenetiske DNA- og histonmodifikationer udgør således i modsætning til den genomiske sekvens plastiske og modificerbare mekanismer af betydning for normal vækst, udvikling

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

og celledifferentiering. For mange gener pågår der med alderen generelt en øget metylering af de områder, hvor cytosin er efterfulgt af guanin i DNA-sekvensen (CpG-områder), og aldersbetingede forskelle i DNA-metylering henholdsvis -acetylering kan forklare, hvorfor enæggede tvillinger med tiden bliver fænotypisk mere forskellige [3]. Epigenetiske mekanismer har betydning for den uafhængige cellevækst ved cancersygdomme, og der benyttes allerede farmaka med epigenetiske virkningsmekanismer inden for onkologien [4]. Virkningsmekanismerne af disse farmaka involverer ændringer af histon- og kromatinstrukturen, samt en hæmning eller revertering af hypermetylerede tumorsuppressorgener ved henholdsvis en hæmning af histon-deacetylase- (HDAC) eller DNA-metyltransferase (DNMT)-enzymene [4]. Nyligt FDA-godkendte cancerfarmaka med metyleringshæmmende virkningsmekanismer er nukleosidanalogerne 5-azacytidin (5-Aza-CR; azacitidine) og 5-aza-2'-deoxycytidine (5-Aza-Cdr, decitabine), som begge er virksomme over for myelodysplastisk syndrom (MDS). Begge disse stoffer adskiller sig fra cytosin ved en nitrogensubstitution ved carbon 5-positionen. Inkorporeringen af stofferne i DNA i stedet for cytosin ved celledelingen bevirker, at DNMT fanges i modificerede cytosinringe, hvorved cellerne depleteres for DNMT. Den DNA, som syntetiseres efter at behandlingen er afsluttet, udviser herefter en mindre grad af DNA-metylering som følge af et mindre indhold af DNMT i cellen. Ud over at bevirke responsrater på op til 60-70% blandt MDS-patienter har disse stoffer gunstige effekter over for både akut og kronisk myeloid leukæmi [4].

Epigenetiske mekanismer kan også bidrage til at forklare, hvorledes metaboliske påvirkninger i fostertilværelsen kan medføre øget risiko for udvikling af T2DM senere i livet [5], og der er derfor et betydeligt potentiale i udvikling af lægemidler, som er målrettet specifikt mod epigenetiske ændringer.

### Inflammation

Subklinisk betændelse (inflammation) og aktivering af et kompliceret netværk af cytokinmediatorer kan påvises ved de fleste aldersrelaterede sygdomme. Selv om hypotesen om, at inflammation i sig selv kan være sygdomsfremkaldende, er attraktiv, er det fortsat uafklaret, om inflammationen ved disse sygdomme udgør primære eller sekundære fænomener. Der er behov for viden om, hvilke specifikke påvirkninger af det komplicerede netværk af inflammatoriske mediatorer og *pathways*, som kan bevirke udvikling af fænotypisk forskellige sygdomsbilleder. Inden for cancerbehandling er der fokus på cytokiner som terapeutiske mål. Generel hæmning af inflammation ved hjælp af højdosis-acetylsalicylsyre kan mindske insulinresistensen og blodglukoseniveauet hos patienter med T2DM. Hæmning af interleukin 1-receptoren har i korttidsforsøg vist at kunne sænke blodglukoseniveauet ved en øgning af insulinsekretionen hos patienter med T2DM [6]. Derimod bevirker en hæmning af den formodede inflammatoriske mediator af insulinresistens tumornekrosefaktor (TNF)-



Indholdsstoffet resveratrol i rødvin modvirker biologiske aldringsprocesser.

alfa ingen forbedring af metabolismen hos patienter med T2DM [7].

### Mitokondriefunktion og oxidativt stress

Mitokondriernes evne til energidannelse aftager med alderen, og en teori går ud på at nedsat mitokondriefunktion kan bevirke mindre fedtforbrænding, ophobning af fedt i cellerne og dermed insulinresistens og T2DM [8]. Mitokondrierne er desuden ansvarlige for dannelsen af oxidativt stress, som stiger proportionalt med graden af adenosintrifosfat (ATP)-produktion. Ud over toksiske effekter på cellulære nøglefunktioner såsom reparation af DNA, forekomst af mutationer, induktion af inflammation og programmeret celledød (apoptose), kan oxidativt stress i sig selv medføre insulinresistens. Mulige fremtidige lægemidler, som øger (gen)dannelsen eller funktionen af mitokondrier, kan for eksempel baseres på stoffer, som stimulerer den nukleære transskriptionsfaktor PGC-1-alfa, som har en nøglefunktion i dannelsen af mitokondrier og udtrykkelser af gener, der er involveret i oxidativ fosforylering. En hæmning af dannelsen - eller beskyttelse over for skadevirkninger - af oxidativt stress har længe været overvejet til forebyggelse af hjerte-kar-sygdom, diabetes og cancer, men

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

resultaterne af intervention med antioxidanter – som for eksempel vitamin E – har været skuffende.

### Telomerforkortelse

Telomerer er defineret som de på kromosomet yderst beliggende repetitive DNA-sekvenser (TTAGGG), og de hertil associerede proteiner. Telomerer har betydning for DNA-replikationsprocessen ved celledelinger, og de beskytter bl.a. DNA mod degradering. Ved hver celledeling sker der en irreversibel forkortelse af telomerlængden, som således afspejler cellens alder. Når forkortelsen med tiden er blevet af en vis størrelse, mister cellen evnen til DNA-replikation og dermed til celledeling, hvormed cellen går til grunde. Telomerforkortelser er påvist blandt cancerpatienter samt hos patienter med accentueret arteriosklerose og egentlig hjerte-kar-sygdom, men det er uvist, om dette er et primært eller sekundært fænomen [9]. En mulighed for at teste betydningen af telomerforkortelser kan være udvikling af lægemidler, som hæmmer det specifikke telomerase-enzym, som bevirker telomerforkortelser.

### Sirtuiner

Den eneste kendte intervention, som kan forlænge livet i organismer fra gærceller over gnavere (rotter) til primater (hunde), er kalorierestriktion. Det forhold, at både MS og T2DM præcipiteres af excessiv kalorieindtagelse, bekræfter sammenhængen mellem energiindtag, diabetes, biologisk aldring og for tidlig død af hjerte-kar-sygdom. Der er evidens for, at en gruppe af gener benævnt sirtuiner har betydning for, at kalorierestriktion kan bevirke en forlænget overlevelse [10]. Der findes mindst syv forskellige sirtuiner, hvoraf Sirt1 antages at være den vigtigste mediator af overlevelse blandt dyr og mennesker [10]. Sirtuiner har betydning for opretholdelse af genomisk stabilitet, proteindeacetylering, mitokondriefunktion, glukosemetabolisme og insulinvirkning. *Knock-out* af Sirt1 hos mus viste, at Sirt1 blandt andet medierede en øget grad af fysisk aktivitet i forbindelse med kalorierestriktion [10]. Indholdsstoffet resveratrol i rødvin aktiverer sirtuiner, hvilket kan være medvirkende til en forlænget levetid blandt rødvinsskikkere.

### Individualisering

I erkendelse af at de ætiologiske faktorer og molekylære mekanismer ved udvikling af aldersrelaterede sygdomme indeholder en større diversitet end hidtil antaget, vil individorienteret behandling og forebyggelse spille en stigende rolle i fremtidens sundhedsindsats. Det forhold, at miljøekspositioner på alle tidspunkter i tilværelsen fra konceptionen til livets slutning kan tænde og slukke permanent eller transient for specifikke gener ved epigenetiske processer, og at netop disse mekanismer kan være nøglen til forståelsen af, hvorledes miljøfaktorer kan inducere flere forskelligartede sygdomsbilleder, stiller krav om at kende den enkelte persons epigenetiske kode mhp. design af specifikke interventioner over for mety-

lerings- eller acetyleringsændringer. Dette kan for eksempel gøres ved hjælp af metylerings-*arrays*, som tillader screening af adskillige tusinde metyleringssteder for ændringer i metyleringsgrader. Såfremt vores hypotese om, at den »epigenetiske kode« delvist grundlægges i fosterlivet, kan en konsekvens være at udtage vævsprøver (evt. placenta) fra nyfødte med henblik på kortlægning af den epigenetiske kode og dermed risiko for senere sygdom.

### Konklusion

Medicinsk intervention og forebyggelse af aldersrelaterede sygdomme udgør et stort potentiale i fremtidens sundhedsindsats. Væsentlige fremskridt inden for den molekylære forståelse af aldersrelaterede sygdomsprocesser vil være nøglen til at opnå de ønskede gennembrud i forebyggelsen og behandlingen af aldersrelaterede sygdomme. Komplexiteten af sygdomsmekanismer og fænotypiske varianter af samme sygdomme medfører et øget behov for individualiseret forebyggelses- og behandlingsindsats fra konceptionstidspunktet og fremad. Visionen er, at den fremtidige medicinske sundhedsindsats over for aldersrelateret sygdom i højere grad tager karakter af primær forebyggelse, og at behandlingsprincipperne tilnærmer sig og overlapper med forebyggelse ved livsstilsintervention.

Korrespondance: Allan Vaag, Steno Diabetes Center, DK-2820 Gentofte.  
E-mail: avaa@steno.dk

Antaget: 15. januar 2009  
Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Langgaard-Lauridsen P, Larsen M. Danmarks Apotekerforening Analyse af forbruget af lægemidler i 2007. [www.apotekerforeningen.dk/pdf/Analyse%20af%20laegemiddelforbruget%202007.pdf](http://www.apotekerforeningen.dk/pdf/Analyse%20af%20laegemiddelforbruget%202007.pdf) (1. november 2008).
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
3. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:10604-9.
4. Cortez CC, Jones PA. Chromatin, cancer and drug therapies. *Mutat Res* 2008;647:44-51.
5. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD et al. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest* 2008;118:2316-24.
6. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517-26.
7. Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor-alpha blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res* 2005;42:517-25.
8. Petersen KF, Befroy D, Dufour S et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;300:1140-2.
9. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiol Rev* 2008;88:557-79.
10. Guarente L. Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:868-74.