

## Telomerer är inte nyckeln till evigt liv

■ Kjell Tullus skriver om telomerer i Läkartidningen under avdelningen »Nya rön« [1]. Han frågar sig om de är nyckeln till evigt liv, efter att ha läst en artikel om ämnet i Lancet [2]. Tullus skriver att »studien resultat stödjer alltså hypotesen att telomerers längd påverkar cellens och individens överlevnad«.

### Mer nyanserad slutsats

Vid läsning av Lancet-artikeln finner man emellertid att dess författare kommer till en väsentligt mer nyanserad slutsats: att förkortningen av telomerna kan vara antingen en bidragande orsak till en ökad dödlighet eller bara ett symptom på en underliggande åldrandeprocess. Någon antydning om den bidragande orsakens natur ges emellertid inte.

Celler med delningsförmåga (alltså alla celler utom nervceller, skelettmuskelceller och hjärtmuskelceller) kan vid odling i provrör genomgå ett begränsat antal delningar (eller mera exakt uttryckt populationsföröpplingar). Vid varje celldelning förkortas telomerna något, och när telomerna nått en kritisk längd upphör celldelningen.

Cellerna har då uppnått sin Hayflick-gräns, uppkallad efter den ena av de två forskare som 1961 upptäckte denna begränsning av cellers delningsförmåga vid studier av fibroblaster [3].

### Betydande antal celldelningar

Frågan om hur jämförbart detta fenomen är med cellers åldrande i kroppen är lätt att besvara. Redan 1970 påvisade Martin och medarbetare att fibroblaster från 80–90-åriga hade kvar en förmåga till ett betydligt antal celldelningar [4]. Det senaste bidraget till denna frågeställning kommer från Franceschis forskargrupp, som visade att celler från 100-åriga och äldre reagerade på olika växtfaktorer lika bra som celler från unga [5].

Det finns således inga bevis för att den åldrade individens fibroblaster och andra celler med förmåga att dela sig kommer nära sina Hayflick-gränser.

Det finns emellertid också celler som normalt delar sig ett mycket stort antal gånger i kroppen under livet. Hit hör stamceller i exempelvis röd benmärg och tarmepitelets kryptor. Dessa celler undgår Hayflick-gränsens femtiotal delningar genom att med hjälp av enzymet telomeras återuppbygga telomerna till

ursprunglig längd efter en celldelning [6].

Samma mekanism hjälper fibroblaster i provrör att överskrida Hayflick-gränsen, vilket Harley och medarbetare visade genom att med hjälp av en vektor tillföra cellerna telomerasets katalytiska komponent [7].

### Underliggande orsaker

Vad är då förklaringen till att Lancet-artikeln författare kunde påvisa kortare telomerer i blodceller hos dem som dog tidigare? Sannolikt är det inte den normala förkortningen av telomerer vid celldelning som borde ha förhindrats av stamcellernas telomerasaktivitet.

Det finns nämligen ännu en mekanism till telomerförkortning. Telomerer är uttalat känsliga för oxidativ stress, som orsakar brott var som helst på telomeren (inte enbart en förlust av det yttersta stycket). von Zglinickis forskargrupp studerade fibroblaster som inte tvingades att dela sig i provrör och kunde visa att telomerförkortningen ökades vid ökad och minskades vid minskad oxidativ stress [8].

Samma forskargrupp visade också, att en grupp patienter med vaskulär demens hade kortare telomerer än kontrollgruppen i såväl lymfocyter som fibroblaster från hud, vilket antyder att oxidativ stress är en riskfaktor för vaskulär demens [9]. Detta gäller sannolikt också de andra åldersrelaterade sjukdomar, för vilka Lancet-artikeln påvisat telomerförkortningar [2]. Telomerförkortningen synes därför vara ett symptom på underliggande orsaker till sjukdom och död men inte i sig själv en orsak.

Det finns alltså inga hållpunkter för att ett bevarande av telomerer i ungdomlig längd med hjälp av telomeras skulle vara nyckeln till evigt liv. Telomerasaktivitet kännetecknar stamceller, könsceller och cancerceller. Att med genteknologi släppa in telomeras i andra celler skulle innebära en risk för ohejdad växt av celler.

### Evigt liv via könscellerna ...

Skulle ett mirakel inträffa i forskningen om telomerer och telomeras (det finns idag i den biomedicinska litteratordatabasen PubMed 7 431 artiklar som handlar om detta ämne), måste man också finna en metod för att ge hjärnans nervceller, som inte delar sig i den vuxna kroppen, ett evigt liv.

Hayflick har påpekat att på ett sätt har

det eviga livet – med hjälp av telomeras – alltid funnits. Könscellerna har »evigt« liv genom att de förs vidare från generation till generation med den mänskliga kroppen som »mellanstation« [10].

**Andrus Viidik**

*professor, Wien, Österrike*

### Referenser

1. Tullus K. Telomerer – nyckeln till evigt liv? Läkartidningen 2003;100:1604.
2. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. Lancet 2003;361:393-5.
3. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res 1961;37:585-621.
4. Martin GM, Sprague CA, Epstein CJ. Replicative life-span of cultivated human cells. Effect of donor's age, tissue and genotype. Lab Invest 1970;23:86-92.
5. Tesco G, Vergelli M, Grassilli E, Salomoni P, Bellesia E, Sikora E, et al. Growth properties and growth factor responsiveness in skin fibroblasts from centenarians. Biochem Biophys Res Commun 1998;244:912-6.
6. Rubin H. The disparity between human cell senescence in vitro and lifelong replication in vivo. Nat Biotechnol 2002;20:675-81.
7. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. Science 1998;279:349-52.
8. von Zglinicki T, Pilger R, Sitte N. Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts. Free Radic Biol Med 2000;28:64-74.
9. von Zglinicki T, Serra V, Lorenz M, Saretzki G, Lenzen-Grossimlighaus R, Gessner R, et al. Short telomeres in patients with vascular dementia: an indicator of low antioxidative capacity and a possible risk factor? Lab Invest 2000;80:1739-47.
10. Hayflick L. How and why we age. New York: Ballantine Books; 1994. p. 35-6.