



Andrus Viidik, professor emeritus, Aarhus universitet, Århus, Danmark; gästforskare, SMZ Sophienspital, Wien, Österrike (av@ana.au.dk)

Korta telomerer vid sjukdom – orsak eller verkan?

Dysfunktion av telomeras försvagar kromosomernas skyddande slutstycken

II Skosnöret och DNA-dubbelspiralen i en kromosom i en cellkärna är linjära strukturer, dvs de har två ändrar var. Hylsorna på ändarna av ett skosnöre förhindrar skosnöret från att fransa sig. De integritetsbevarande strukturerna i dubbelspiralens ändrar består av telomerer. Dessa är uppbyggda av monotona upprepningar av exakt samma nukleotidsekvens – hos människan TTAGGG upp till en längd på 15 000 baspar, som således avslutar dubbelspiralen. Redan på 1930-talet blev det påvisat att kromosomerna måste ha slutstycken med egenskaper som förhindrade dem att »klibbas samman« men också att på andra sätt förändras strukturellt. Benämningen telomer, som kommer från de grekiska orden telos (slut) och meros (del), introducerades redan då. Telomerens nukleotidsekvens bestämdes först i slutet av 1970-talet.

Varför detta intresse för telomeren, som är en långtråkig upprepning av TTAGGG? Förklaringen ligger i det faktum att DNA-dubbelspiralen vid varje celledelning förlorar några hundra baspar av sin telomer, eftersom enzymet DNA-polymeras inte förmår att kopiera enkelspiralerna i de två dottercellerna till full längd – kopiornas telomerer blir något kortare. Efter ett antal celledelningar har förkortningen av telomererna nått en kritisk punkt. Cellerna upphör då att dela sig (åldras) eller dör (genom apoptos) eller överskrider denna kontrollpunkt och fortsätter att dela sig (genomet blir instabilt, vilket bidrar till malign omvandling).

Om förkortningen av telomerer vid celledelning alltid vore irreversibel skulle könscellerna, som för den genetiska koden vidare från en generation till nästa, sluta att fungera efter ett fåtal generationer och släktet skulle dö ut. I mitten av 1980-talet upptäcktes enzymet telomeras, som kan förlänga telomererna igen. Dess huvudkomponenter är en omvänd transkriptas (»telomerase reverse transcriptase« – TERT) och en RNA-komponent, men också andra mer eller mindre väldefinierade komponenter ingår [1].

Antigen kan stimulera lymfoida cellers telomerer

Telomeras är aktivt i många typer av celler under den tidiga fosterutvecklingen. Hos vuxna är det aktivt i könsceller och de flesta maligna celler samt tidvis i stamceller, exempelvis i den röda benmärgen. Andra celler hos den vuxna har tidigare inte ansetts ha aktivt telomeras. Nu har det påvisats att normala bindvävsceller uppvisar telomerasaktivitet periodiskt vid celledelning och att om denna aktivitet blockeras påverkas cellernas delningsförmåga vad gäller såväl hastighet som antal delningar [2]. Men denna aktivitet tycks inte vara nog för att förhindra förkortning av telomerer.

Bindvävsceller från människa kan genomgå ett 50-tal celledelningar när de odlas i provrör. Om en aktiv TERT-gen med hjälp av en vektor förs in i sådana celler kan delningsförmå-

Sammanfattat

Telomererna i DNA-dubbelspiralens ändrar skyddar kromosomens integritet, men de förkortas vid varje celledelning.

Enzymet telomeras återuppbygger telomerer i köns-celler, maligna celler och till viss grad i stamceller.

Vid vissa sjukdomar är telomerasdysfunktion central, medan vid andra är telomeraförkortningen närmast en markör för risk eller prognos.

gan förbättras avsevärt [3]. Senare har det rapporterats att dessa celler genomgått omkring 500 celledelningar [Leonard Hayflick, The Sea Ranch, pers medd, 2003].

De fysiologiska förändringar som telomererna hos det hematopoetiska systemets celler genomgår med tiden är välundersökta [1]. Stamcellerna har längre telomerer än mogna celler, men graden av deras telomerasaktivitet är inte tillräcklig för att helt förhindra förkortning av telomererna. De myeloiska cellpopulationerna (granulocyter och monocyter) genomgår telomeraförkortning med stigande ålder som förväntat mot bakgrund av hur många gånger de delat sig – mest uttalat under det första levnadsåret och under resten av livet med ett betydligt långsammare tempo.

För de lymfoida cellpopulationerna är bilden mer komplicerad. Också telomererna hos dessa celler (B- och T-celler, såväl naiva celler som minnesceller) genomgår förkortning, men de kan förlängas igen om cellerna stimuleras med ett antigen. B-celler i lymfoida folliklar (»germinal center B cells«) uppvisar betydligt längre telomerer och högre telomerasaktivitet än naiva B-celler, vilket motverkar minskningen av den replikativa kapaciteten. Telomererna hos minnes-B-celler förkortas som förväntat vid upprepade celledelningar. När det gäller CD4⁺-T-celler (hjälp-T-celler) har minnesceller kortare telomerer än naiva celler, medan motsvarande typer av B-celler har lika långa telomerer. Den kliniska betydelsen av dessa skillnader är ännu inte klarlagd.

Korta telomerer vid cancer, hepatit, aids, oxidativ stress ...

Dyskeratosis congenita är en ärftlig sjukdom som kan vara autosomal eller bunden till X-kromosomen och som leder till döden, oftast i fortskridande benmärgssvikt. Sjukdomsdebuten är senare för den autosomala varianten, förmodligen på

grund av att telomerdefekten här är mildare. Här sitter mutationen i RNA-komponenten, medan den finns i en annan komponent, dyskerin, i telomeraskomplexet vid den X-bundna varianten. Också hos en undergrupp av patienter med aplastisk anemi finns en defekt i telomeraskomplexet.

Telomerer kan vid andra sjukdomar förkortas i förtid på grund av ökade krav på celledelning [1]. Vid den kroniska fasen av aids förkortas telomererna hos CD⁸⁺-celler (mördar-T-celler) betydligt, liksom hos leverceller vid kroniska sjukdomar (hepatit och cirros). Vid levercirros tycks det finnas ett kausalt samband eftersom knockout-möss, som saknar telomeras, utvecklar levercirros. Efter benmärgstransplantation ses kortare telomerer hos mottagare än hos donator, vilket kan vara en av orsakerna till behandlingsmisslyckanden. Vid sjukdomar som ataxia-telangiectasia och Fanconis anemi är huvudproblemet skador på DNA-dubbelspiralen, medan den uttalade förkortningen av telomerer är sekundär.

Det finns också andra faktorer av betydelse för ökad förkortning av telomerer. Telomerer är uttalat känsliga för oxidativ stress, som orsakar brott var som helst på telomeren (inte enbart en förlust av det yttersta stycket). Man har kunnat visa att förkortningen av telomerer hos celler i provrör ökar vid ökad och minskar vid minskad oxidativ stress [4]. Vid vaskulär demens är lymfocyternas telomerer kortare än hos friska jämgamla, vilket antyder att oxidativ stress är en riskfaktor för denna form av demens [5]. Detta gäller sannolikt också för andra åldersrelaterade sjukdomar [6].

Också vid utveckling av cancer spelar förkortning av telomerer en roll. I djurmodeller är det visat att inaktivering av p53-proteinet hjälper celler med korta telomerer förbi kontrollpunkten och därmed bidrar till malign omvandling [7] i stället för upphörd delningsförmåga eller apoptos. Ett återuppväckande av telomerasaktiviteten kommer sannolikt senare i cancerutvecklingen. Telomererna hos lymfocyter har visats vara kortare hos patienter med rönksrelaterad cancer (i huvud och hals, urinblåsa, lunga och njure) än hos friska kontrollpersoner, oberoende av kända riskfaktorer [8]. Ännu saknas dock bevis för ett kausalt samband, även om maligna celler generellt har korta telomerer. Vi vet heller inte om förkortningen av telomerer sker parallellt i hematopoetiska och epiteliala cellinjer.

Kanske genterapi i framtiden

Finns det möjliga kliniska applikationer för dessa nya rön? Närmast till hands är att utnyttja telomerlängd som en markör för risk för eller prognos vid degenerativa och maligna sjukdomar [7]. I ett längre tidsperspektiv kan man tänka sig att med hjälp av genteknologi öka cellers telomerasaktivitet vid sjukdomar med defekter i telomerasfunktion [1]. Hittills har

Likheten mellan en kromosom och ett skosnöre är kanske större än man anat! Såväl kromosomens slutpunkter som skosnörets ändrar måste skyddas. I skosnörets fall hindrar en hylsa att det fransar upp sig, hos kromosomen försvårar telomerer (strukturer i båda ändrar av kromosomens DNA-dubbelspiral) dess integritet. Vid vissa sjukdomstillstånd, t ex cancer, ses förkortade telomerer. Frågan om detta är orsak till eller verkan av sjukdom är ännu olöst.

man lyckats föra in TERT-genen i celler som bindvävs- och T-celler och i provrör kunnat påvisa gynnsamma effekter.

Men innan vi kan överväga genterapi måste våra kunskaper om den molekylära patofysiologin för de ovan diskuterade sjukdomarna fördjupas väsentligt. En viktig punkt här är också att kromosomerna från samma individ har olika långa telomerer [9]. Vid de flesta undersökningar har man använt tekniker som enbart mäter den genomsnittliga längden (medelvärde) för en cells telomerer. Detta innebär att kromosomer med korta telomerer kan bli instabila, medan medelvärdet fortfarande uppvisar en betryggande säkerhetsmarginal. Idag saknas också en säker vektor för en sådan terapi [10].

Så hur är det då: Är förkortning av telomerer vid sjukdom uttryck för orsak eller verkan? Några gånger är det nog orsak, men oftare verkan. Den fortsatta forskningen, helst som ett samarbete mellan kliniker, molekylärbiologer och epidemiologer, måste ta hänsyn till båda möjligheterna.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Wong JMY, Collins K. Telomere maintenance and disease. *Lancet* 2003;362: 983-8.
2. Masutomi K, Yu EY, Khurts S, Ben-Porath I, Currier JL, Metz GB, et al. Telomerase maintains telomere structure in normal human cells. *Cell* 2003;114:241-53.
3. 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.
4. 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.
5. von Zglinicki T, Serra V, Lorenz M, Saretzki G, Lenzen-Grossimlig-haus 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.
6. 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.
7. Wong KK, DePinto RA. Walking the telomere plank into cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1184-6.
8. Wu X, Amos CI, Zhu Y, Zhoo H, Grossman BH, Shay JW, et al. Telomere dysfunction: A potential cancer predisposing factor. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1211-8.
9. Graakjaer J, Bischoff C, Korsholm L, Holstebro S, Vach W, Bohr VA, et al. The pattern of chromosome-specific variations in telomere length in humans is determined by inherited, telomere-near factors and is maintained throughout life. *Mech Ageing Dev* 2003;124:629-40.
10. Richter J, Relander T, Fasth A, Karlsson S. Bakslag för genterapi: Två fall av leukemi i fransk studie. *Läkartidningen* 2003;100:498-500.