

Den exceptionellt långa livslängdens komplexa genetik

Några steg på väg mot lösning av åldrandets gåta



ANDRUS VIIDIK, professor emeritus, Wien, Österrike
 av@ana.au.dk

Gilgamesh (kung av Uruk omkring 2700 år f Kr) har gett namn åt ett epos, som hör till den tidiga mesopotamiska litteraturens mästerverk. Här beskrivs Gilgamesh sökande efter evigt liv med hjälp av bestämda ritualer, vilket visade sig vara förgäves. Sedan dess har vetenskapsmän genom årtusendena föreslagit ofta fantasifulla men överksamma medel mot åldrande och död.

Med en gradvis utveckling av den moderna vetenskapen genom de senaste två hundra åren har det framlagts en lång rad teorier om åldrandet, med tiden alltmer realistiska. Först kom teorier som försökte förklara fenomenet åldrande. Senare följde teorier som fokuserade på delar av åldrandet, och slutligen kom teorier som integrerade flera av de äldre teorierna.

Den framgångsrikaste av dem är Thomas BL Kirkwoods teori från 1977, som handlar om principer relaterade till evolutionsteorin utan att konkreta mekanismer anges [1].

Den gamla tiden lever än

Med utvecklingen av genetik blev det möjligt att undersöka enskilda gners betydelse för åldrandet och olika sjukdomstillstånd – ofta slumpvis upptäckta retarderande eller accelererande varianter av gener analyserades. Huvudverktyget blev analyser av förekomsten av enbaspolymorfi (single nucleotide polymorphism; SNP) hos enskilda gener. En SNP behöver inte ha funktionell betydelse men kan också ha en dramatisk konsekvens.

Ett exempel är att när den första guaninbasen i koden för prolin (GGA) ersätts med adenin blir det i stället koden för serin (AGA). Sker detta i position

556 i Sub1A-genen hos risplantan blir den unga plantan motståndskraftig mot översvämning [2].

Analys av SNP hos människa har ofta företagits i epidemiologiska studier av riskfaktorer för olika kroniska sjukdomar, varvid ett fåtal SNP har kommit till användning för analys av risken för en sjukdom. Riskökningen är typiskt begränsad, kanske från 10 till 12 procent, vilket man har salufört som en 20-procentig ökning (vilket jag tidigare rapporterat i en medicinsk kommentar i Läkartidningen) [3].

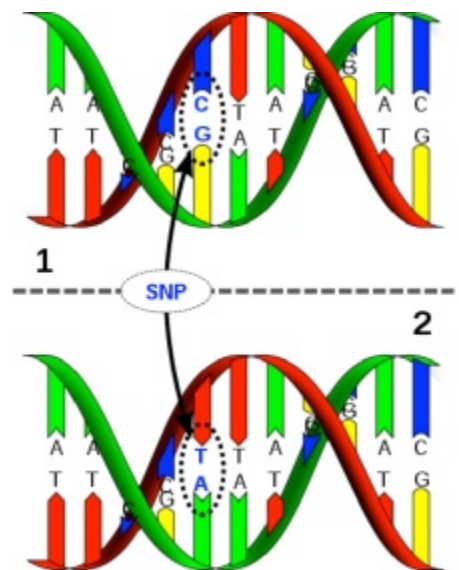
Grundforskare utgick ofta från musmodeller och fortsatte senare med analoga gener hos människan. Ett exempel är polymorfin hos Klotho-genen, som först undersöktes i en transgen musmodell på 1990-talet.

Klotho-gens produkt är ett protein, som hos musen är associerat med cellmembranet och kommer till uttryck i plexus choroideus och i njurtubuli. Om genen är defekt, förkortas musens livslängd förutom att infertilitet, osteoporos och ateroskleros uppträder. Klotho-proteinet finns också i blodplasma och cerebrospinalvätskan, vilket är vanligast hos människan.

»Åldersgenen« Klotho förbyllar

Klotho-genen har satts i samband med åldersrelaterade tillstånd som osteoporos och ateroskleros. En variant av Klotho-genen hos människan, »KL-VS«, förekommer hos omkring 15 procent av individer av europeiskt ursprung och karakteriseras av sex SNP. Epidemiologiska associationsstudier av KL-VS och livslängd har emellertid givit motstridiga resultat. Den heterozygota genotypen visade sig i två studier vara gynnsam för en lång livslängd, medan två andra studier inte kunde bekräfta det.

För att lösa problemet har Claudio Franceschi och medarbetare i år publicerat sin undersökning av genotyperna för Klotho-genen i en stor italiensk population (669 kvinnor och 420 män) i



Dessa två DNA-sekvenser är nästan identiska; endast en SNP (enbaspolymorfi) skiljer dem åt. (Källa: David Hall, Wikimedia Commons.)

åldern 19 till 109 år [4]. Om den heterozygota varianten av KL-VS-genen skulle vara gynnsam för överlevnaden, skulle

■ sammanfattat

Åldrandet har sedan urminnes tider fascinerat människan, och vetenskapsmän har sökt efter såväl orsakerna som möjliga botemedel eller »bromsmedel«.

Analys av enbaspolymorfi gjorde det möjligt att kartlägga hur förändringar i en gen påverkade fenotypen i såväl laboratorieförsök som populationsstudier.

Utvecklingen av GWAS (genome-wide association study) baserades på kunskap om hela genomet och gjorde det möjligt att analysera komplexa sammanhang mellan gener.

Nu har man visat att uppnående av exceptionellt hög ålder har samband med 150 enbaspolymorfier uppdelade i 19 grupper. Här ser man samband med prevalens och debutålder för olika åldersrelaterade sjukdomar.

le man förvänta sig att den blev mer frekvent med stigande ålder, dvs när fler med mindre gynnsamma varianter dött.

Man kom emellertid fram till ett överraskande resultat. Frekvensen heterozygota varianter steg, som man hoppats, hos de yngre gamla men sjönk sedan till de ungas nivå hos de äldsta gamla.

Franceschi och medarbetare försöker – inte helt övertygande – förklara detta med att det finns ett tidsfönster för den gynnsamma effekten av den heterozygota varianten eller kanske ett slags pleiotropi (dvs samma gen har positiva effekter hos yngre och negativa hos äldre).

Moderna tiden började för 20 år sedan
Sedan omkring 20 år har man använt kombinationen av två tekniker, genetisk länkning och positionell kloning, för att finna gener som orsakar monogena sjukdomar. En av de bäst kända av dessa sjukdomar är cystisk fibros.

En milstolpe för genetiken sattes den 26 juni 2000 då den dåvarande amerikanske presidenten Bill Clinton tillsammans med ledarna för de två parallellt löpande projekten för kartläggningen av människans genom – J Craig Venter och Francis S Collins – vid en ceremoni i Vita huset kunde meddela att genomet var kartlagt. Clinton förutsåg en revolution i medicinen, även om kartläggningen då var färdig enbart i grova drag.

Sedan dess har allt fler detaljer fogats till kartan. Revolutionen har i dag – tio år senare – ännu inte nått den kliniska medicinen, men grundvetenskapen och epidemiologin har redan kunnat utnyttja de nya kunskaperna. Ett viktigt nytt redskap, GWAS (genome-wide association study), har kunnat utvecklas och förfinas.

En GWA-studie genomförs med hjälp av upp till 500 000 eller fler SNP jämnt

fördelade över hela genomet som markörer. Två grupper av probander jämförs: den ena med en sjukdom eller hög ålder, den andra är kontroll (frisk eller yngre). Om kontrollgruppen har mindre genetisk variation, pekar markören på det genetiska problemet. Intressant är att många av dessa lokus inte kodar för proteiner utan påverkar kanske RNA-sfären och ändrar effektivitet hos transkription eller translation.

År 1999 fanns 1 publikation i PubMed med GWAS som sökord, år 2004 bara 17, och under 2009 och första halvåret 2010 var de 3 512. Den första stora studien publicerades 2007 och handlade om risklokus, häribland två gener för typ 2-diabetes. För en detaljerad diskussion om GWAS och olika sjukdomstillstånd hänvisas till en aktuell översiktsartikel av John Hardy och Andrew Singleton [5].

GWAS-metoden i skarpt läge

Thomas T Perls och medarbetare har nu med GWAS-metoden undersökt sammanlagt 1055 100-åriga och äldre tillsammans med 1 267 kontroller [6]. Hypotesen var att exceptionellt gamla hade ett flertal genvarianter, som påverkade åldrandet.

Huvudgruppen var 801 deltagare i NECS (New England Centenarian Study) (vita amerikaner med en medianålder på 103 år); en tredjedel av dem hade släktingar som hade uppnått exceptionellt hög ålder. Kontrollerna var 243 NECS-relaterade (hustrur till de 100-årigas barn eller barn till föräldrar som dött vid i genomsnitt 73 års ålder) och 683 valda från en genetisk databas så att de var jämförbara med de NECS-relaterade. Man hade kanske önskat sig en mer homogen kontrollgrupp, men resultatet blev ändå entydiga.

Med en analytisk modell bestående av 150 SNP kunde 90 procent av de exceptionellt gamla samlas i 19 grupper av genetiska signaturer, som i mer eller

mindre hög grad relaterade till senare debut av sjukdomar (exempelvis demens, högt blodtryck och hjärt-kärlsjukdom). Resultaten pekar också på en genetisk komplexitet. Man kunde också med hjälp av en oberoende grupp av exceptionellt gamla (n=254) och kontroller (n=341) visa att den analytiska modellen med 77 procents säkerhet kunde förutsäga exceptionellt hög ålder.

Gamla tidens teori håller för framtiden
Kirkwoods teori om åldrandets relation till evolutionsteorin [1] är fortfarande aktuell och byggs på med data från olika håll. Studiet av enstaka gener kommer att fortsätta i grundforskningslaboratorierna med syfte att alltmer i detalj kartlägga deras funktioner och deras interaktioner med sina nära omgivningar.

Inom den genetiska epidemiologin kommer GWAS att vidareutvecklas men också att generera nya problem, eftersom – som jag påpekat ovan – markörerna ofta pekar på lokus utan några i dag kända funktioner.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Kirkwood TBL. Evolution of ageing. *Nature*. 1977;270:301-4.
3. Viidik A. Kommersiella »ta själv«-gentest allt hetare - men värdet är osäkert. *Läkartidningen*. 2009;106:742-3.
4. Invidia L, Salvioi S, Altiglia S, Pierini M, Pannourgia MP, Monti D, et al. The frequency of Klotho KL-VS polymorphism in a large Italian population, from young subjects to centenarians, suggests the presence of specific time windows for its effect. *Biogerontology*. 2010;11:67-73.
5. Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. *N Engl J Med*. 2009;360:1759-68.
6. Sebastiani P, Solovieff N, Puca A, Hartley SW, Melista E, Andersen S, et al. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *Science*. Epub 1 juli 2010. doi: 10.1126/science.1190532.

Vill du skriva en medicinsk kommentar?

Välkommen! Men kontakta först Stefan Johansson, medicinsk redaktionschef: stefan.johansson@lakartidningen.se

Utmanande
saklig

Läkartidningen