



Undersøgelser af variation i DNA reparations gener, aldring og langt liv

- krydsfeltet mellem forskellige forskningsområder og institutioner

Postdoc Mette Sørensen



Præsentationsoversigt

- ❖ **Formålet med projektet & tværfagligheden**
- ❖ **Forskningsfeltet - den tværfaglige scene for aldringsgenetikken**
- ❖ **Data i projektet og eksempler på resultater**

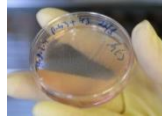
- ❖ **Erfaringer gjort med tværfaglig aldringsforskning**
 - ❖ Potentialer
 - ❖ Udfordringer



Projektet & tværfagligheden

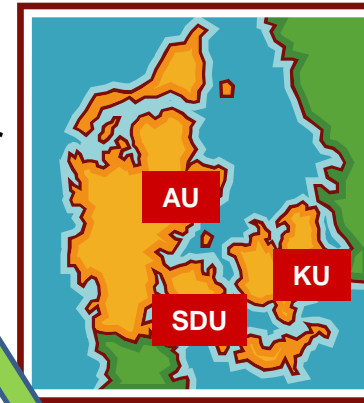
- ❖ **Formål: at identificere variation i DNA reparations-gener med betydning for aldring og lang levetid hos mennesket**

Aarhus Universitet (AU):



Molekylærbiologisk aldringsforskning

- ❖ Funktionelle studier af DNA reparationsprocesser i humane celler og dyremodeller



Syddansk Universitet (SDU) og Det Danske Tvillingregister (DTR):
Bl.a. genetisk epidemiologisk aldringsforskning i mennesker

Overordnet fælles forskningsformål: at blive klogere på aldringsbiologien



Baggrund

- genetiske epidemiologiske studier af aldring

❖ Tvillingstudier peger på arvelighed af:

❖ Aldringsfænotyper, f.eks.:

❖ Kognitiv status i alderdommen, f.eks.:

❖ 76% (McGue og Christensen, Exp. Aging Res, 28, 4, 2002)

❖ Fysisk funktion i alderdommen, f.eks.:

❖ Gribestyrke: 52% (Frederiksen et al. Genet. Epidemiol., 23, 2, 2002)

❖ Lang levetid (longevity), f.eks.:

❖ 25% (Herskind et al., Human Genetics, 97, 3, 1997)

❖ Minimal genetisk effekt før 60 år, mest udtalt fra 85+ år (Hjelmborg et al., Human Genetics, 119, 3, 2006)





Baggrund

- Biobanken ved SDU/DTR



- ❖ **Tvillinger født 1901-1969 (alder ved intake ca. 40-97)**
 - ❖ Biologisk materiale fra ca. 20.000 individer
- ❖ **Fødselsårgange af enkeltfødte længelevende**
 - ❖ født 1895/96, 1905, 1910, 1911 eller 1915 (alder v. intake ca. 92-100+)
 - ❖ Biologisk materiale fra ca. 3.400 individer
- ❖ **Familier af længelevende, søskende 90+ og deres familier**
 - ❖ Biologisk materiale fra 648 familier
- ❖ **Omfattende spørgeskema- og måledata, gentagne målinger over tid**
- ❖ **Registerdata**



Typer af genetisk epidemiologiske studier ved SDU/DTR

❖ Forskellige typer genetisk variation:

- ❖ DNA-sekvens-variation, gen-ekspression, epi-genetik, telomere mv.

❖ Analyse af enkelte gen-variationer, gener, biologiske pathways og hel-genom analyser

- ❖ Grundlæggende to tilgange:
 - ❖ Med a priori hypotese (kandidat-gen-studier)
 - ❖ Uden a priori hypotese (hel-genom-analyser)



Baggrund

- Hvilke gener er potentielle aldrings-gener?

- ❖ Funktionelle studier: dyremodeller og celle-studier
- ❖ Førtidig-aldnings-syndromer i mennesker
- ❖ Biologiske aldringsteorier



15 år 48 år



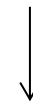
Kandidat-gener for lang livslængde og aldring hos mennesket

- ❖ Biologiske pathways:
 - ❖ Lipid-metabolisme
 - ❖ Insulin-signalering
 - ❖ Oxidativt stress
 - ❖ DNA reparation

APOE

FOXO3A

Molekylærbiologisk viden



Genetiske studier

(Christensen et al., Nature Genetics Review, 2006)



Valg af biologiske pathways, gener og gen-varianter

(1) Systematisk litteratursøgning på gener associeret med:

- ❖ livslængde i modelorganismer
- ❖ menneskets livslængde, alders relaterede egenskaber og sygdomme og fødtidig-aldnings-syndromer



3 pathways valgt: Insulin-signalering, DNA reparation og oxidativ stress

(2) Generne i de 3 pathways identificeres:

- ❖ Databaser + eksperter (AU)



77 DNA reparationsgener

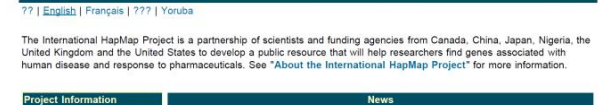
(3) Genvarianterne identificeres



- ❖ 592 varianter i DNA reparations generne



HapMap Homepage



CHIP Bioinformatics Tools



CHIP Bioinformatics Tools

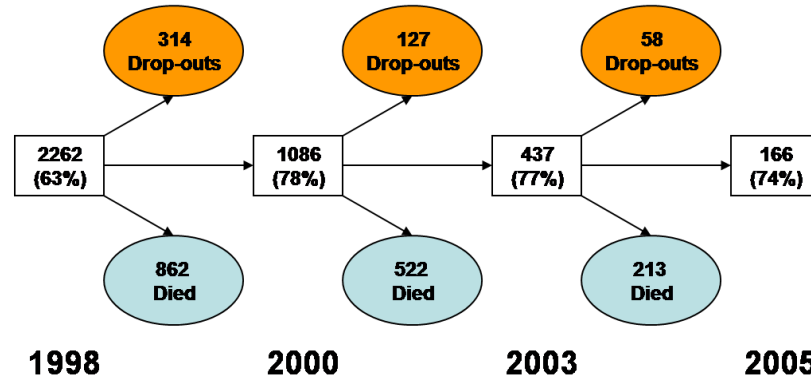
Welcome to the *CHIP Bioinformatics Tools*. Our services can be used in registered or guest mode. Registered mode will allow you to use extended features, such as saving and retrieving your workspaces, and to better protect the privacy of your data. Registration is free for non-commercial users. To use guest mode, simply enter "guest" as the username and leave the password field blank. The following services are available:



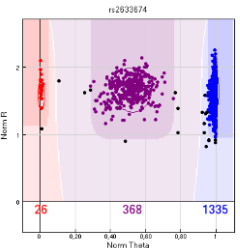
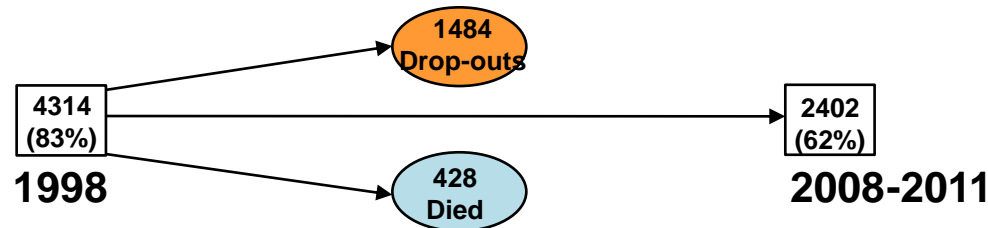
Danish Aging Research Center

Data i projektet

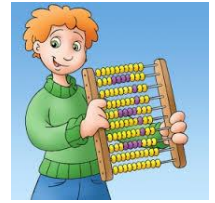
- ❖ 592 genvarianter i 77 DNA reparations-gener
- ❖ 1089 længelevende danskere (alder ved intake 92-93)
 - ❖ Tilfældigt udsnit af den danske 1905 kohorte



- ❖ 736 midaldrende kontrol-individer (alder ved intake 46-55)
 - ❖ Tilfældigt udsnit af enkelte individer fra Det Longitudinelle Studie af Midaldrende danske Tvillinger (fødselsårgangene 1943-1952)



Eksempler på resultater

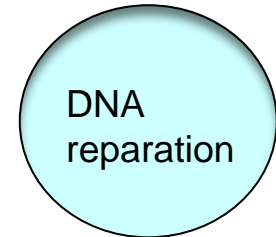


❖ Gener identificeret med association til lang livslængde og aldringsfænotyper:

- ❖ tværsnitsanalyse
- ❖ longitudinel analyse
 - ❖ *Lang livslængde:*
 - ❖ *RAD52, WRN, POLB, RAD23B og NTHL1*
 - ❖ *H2AFX, MLH1 og XRCC5*
 - ❖ *TERC*
 - ❖ *Aldringsfænotyper:*
 - ❖ *RAD23B* til kognition
 - ❖ *RECQL1* til Activity of daily living
- ❖ Ingen replikation i tyskere og hollændere

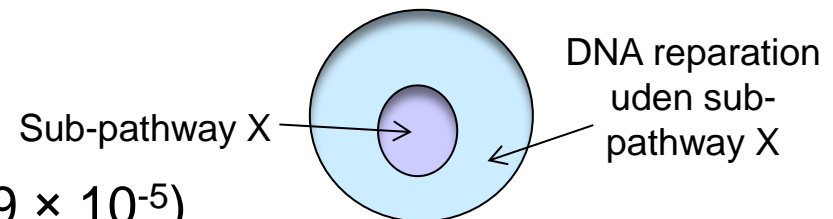


Pathway analyse



❖ Formål:

- ❖ (1) At undersøge om DNA reparation samlet set associerer til lang livlængde
- ❖ (2) At undersøge om en sub-pathways af DNA reparation associerer mere til livslængde end de øvrige 8 sub-pathways
 - ❖ kræver specifik viden fra funktionelle studier



- ❖ (1) Association var fundet ($p = 9.9 \times 10^{-5}$)
- ❖ (2) Base-exsision-reparation, recombinationsreparation og RecQ-helicaserne var mest associeret til livslængde

(Debrabant, Soerensene et al. 2014)



Erfaringer gjort med tværfaglig aldringsforskning

- i krydsfeltet mellem molekylærbiologien og genetikken

❖ Potentialer indenfor molekylær epidemiologi

❖ Mulighed for:

- ❖ at lave unikke fokuserede projekter vedrørende biologiske aspekter af aldring, som sjældent bliver undersøgt (eks. pathway analyse)
- ❖ at tænke udenfor de normale rammer for eget forskningsfelt

❖ Udfordringer

- ❖ Lære at tale det samme sprog (tager tid!)
- ❖ Separate arbejdssteder (kræver flittig kommunikation)
- ❖ Forskellige arbejdsprocesser indenfor forskellige forskningsfelter → forskellige betingelser, eks. mht. tid
- ❖ Forskellige kriterier for 'den gode publikation' indenfor forskellige forskningsfelter

❖ → man skal finde fælles betingelser for 'det gode projekt'





Lene Christiansen
Kaare Christensen
Tinna Stevnsner
Vilhelm A. Bohr
Matt McGue
Marianne Nygaard
Jonas Mengel-From
Birgit Debrabant
Serena Dato
Torben A. Kruse
Susanne Knudsen
Steen Gregersen
Ulla Munk

Tak!



The VELUX Foundation, the Max-Planck Institute for Demographic Research (Rostock, Germany), the Novo Nordisk Foundation, the Aase and Ejnar Danielsen Foundation, the Brødrene Hartmann Foundation, the King Christian the 10th Foundation, the Einer Willumsens Mindelegat Foundation and The Danish Council for Independent

