



DNA reparationsaktiviteter, mitokondriefunktioner, aldring og langt liv

- i krydsfeltet mellem forskellige forskningsområder og institutioner

Lektor Tinna Stevnsner
Aarhus Universitet



Danish Aging Research Center

VELUX FONDEN

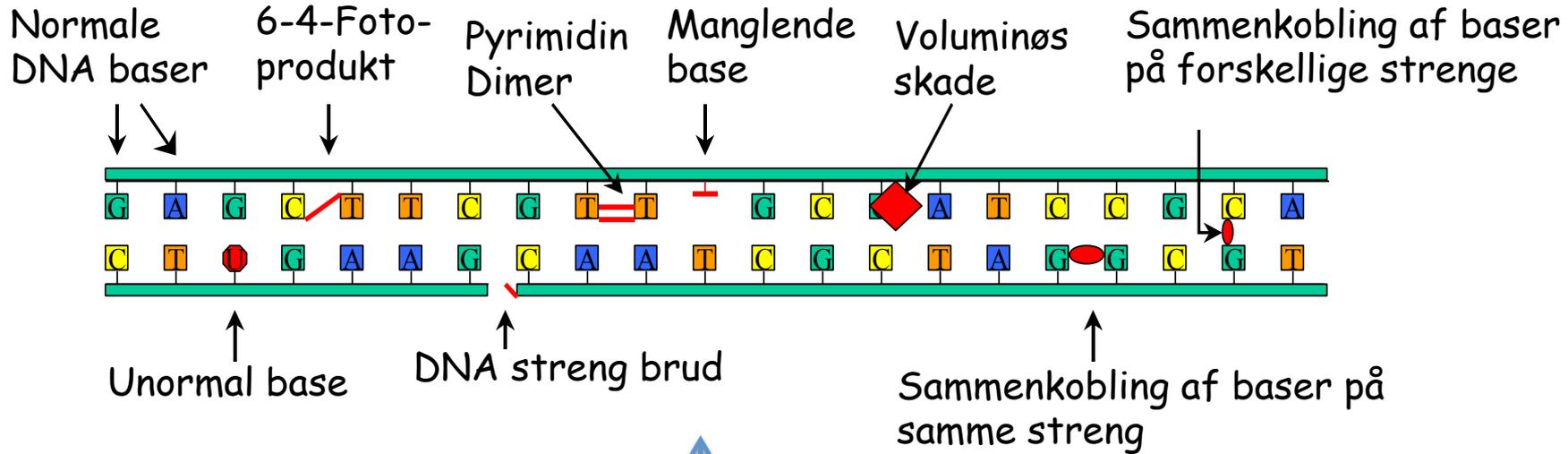


Overordnet projektformål

- ❖ **At identificere molekulære markører for forventet livslængde**
- ❖ **At identificere og analysere molekulære markører for bevarelse af kognitiv funktion sent i livet**



DNA skader, reparation og aldring



Er der korrelation imellem livslængde og DNA reparations kapacitet?



Design

- ❖ Tværsnitsundersøgelse af DSB reparations effektivitet
- ❖ N = 214 (både kvinder og mænd)
- ❖ Alder: 41-77 år

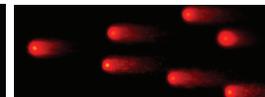
- ❖ Tvillingeundersøgelse af genetikkens og miljøets indflydelse på DSB reparations effektivitet
 - ❖ Monozygotiske (MZ) tvillinger (N = 94)
 - ❖ Dizygotiske (DZ) tvillinger (N = 104)



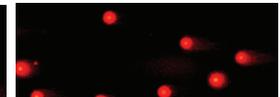
Analyse af lymfocytters
strengbruds reparations kapacitet v.h.j.a. "komet-assay" m.fl.



Før bestråling



0 timer efter bestråling



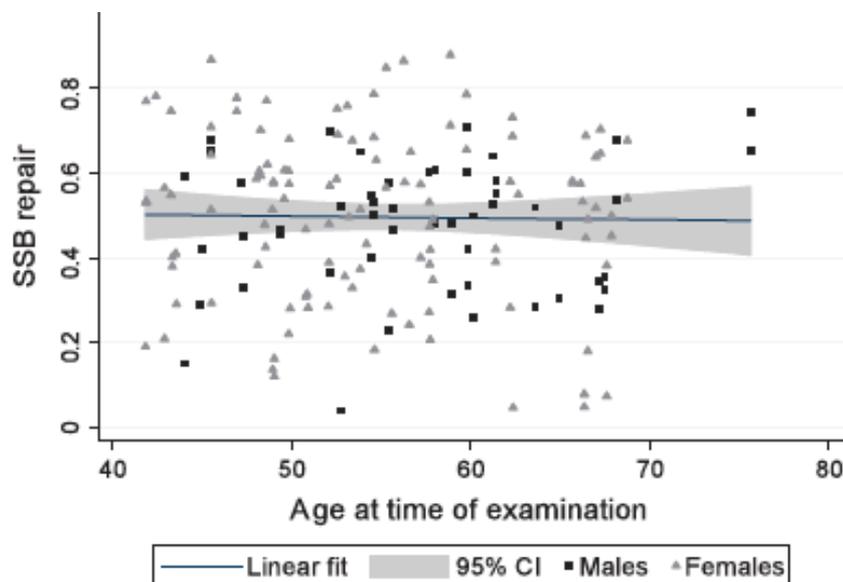
3 timer efter bestråling



SSB og DDSB reparation, køn og alder

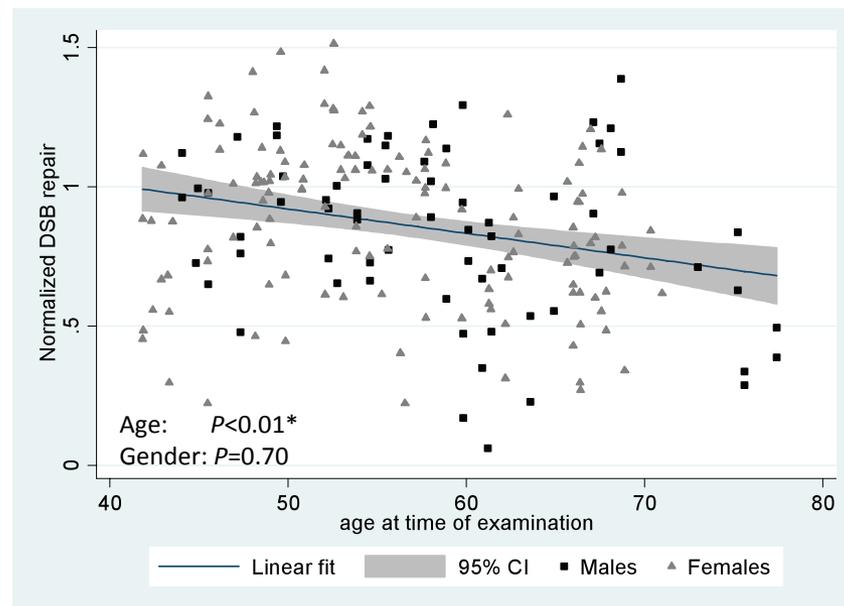
SSB reparation

Ingen effekt af køn eller alder



DDSB reparation

Tendens til alders-associeret fald



Research Article

**Genetic and Environmental Influence on DNA Strand
Break Repair: A Twin Study**

Christian Garm,^{1,2} Maria Moreno-Villanueva,³ Alexander Bürkle,³
Lisbeth Aagaard Larsen,² Vilhelm A. Bohr,⁴ Kaare Christensen,^{2,5} and
Tinna Stevnsner^{1*}

¹Danish Center of Molecular Gerontology and Danish Aging Research Center,
Department of Molecular Biology and Genetics, University of Aarhus, Denmark

²The Danish Aging Research Center, Epidemiology Unit, Institute of Public
Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

³Molecular Toxicology Group, Department of Biology, University of Konstanz,
Konstanz, Germany

⁴Laboratory of Molecular Gerontology, National Institute on Aging, National
Institutes of Health, Baltimore, Maryland

⁵Department of Clinical Biochemistry and Pharmacology and Department of
Clinical Genetics, Odense University Hospital, Denmark

Fælles publikationer

Aging Cell (2013) 12, pp58–66

Doi: 10.1111/acel.12019



Age and gender effects on DNA strand break repair in peripheral blood mononuclear cells

Christian Garm,^{1,2,3*} Maria Moreno-Villanueva,⁴ Alexander
Bürkle,⁴ Inge Petersen,² Vilhelm A. Bohr,⁵ Kaare
Christensen^{2,3} and Tinna Stevnsner¹

¹Department of Molecular Biology and Genetics, Danish Center of Molecular
Gerontology and Danish Aging Research Center, University of Aarhus,
Aarhus, Denmark

²Epidemiology Unit, The Danish Aging Research Center, Institute of Public
Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

³Departments of Clinical Biochemistry and Pharmacology and Clinical
Genetics, Odense University Hospital, Odense, Denmark

⁴Molecular Toxicology Group, Department of Biology, University of Konstanz,
Konstanz, Germany

⁵Laboratory of Molecular Gerontology, National Institute on Aging, National
Institutes of Health, Baltimore, MD, USA



Mitokondriefunktion, kognitiv kapacitet og aldring

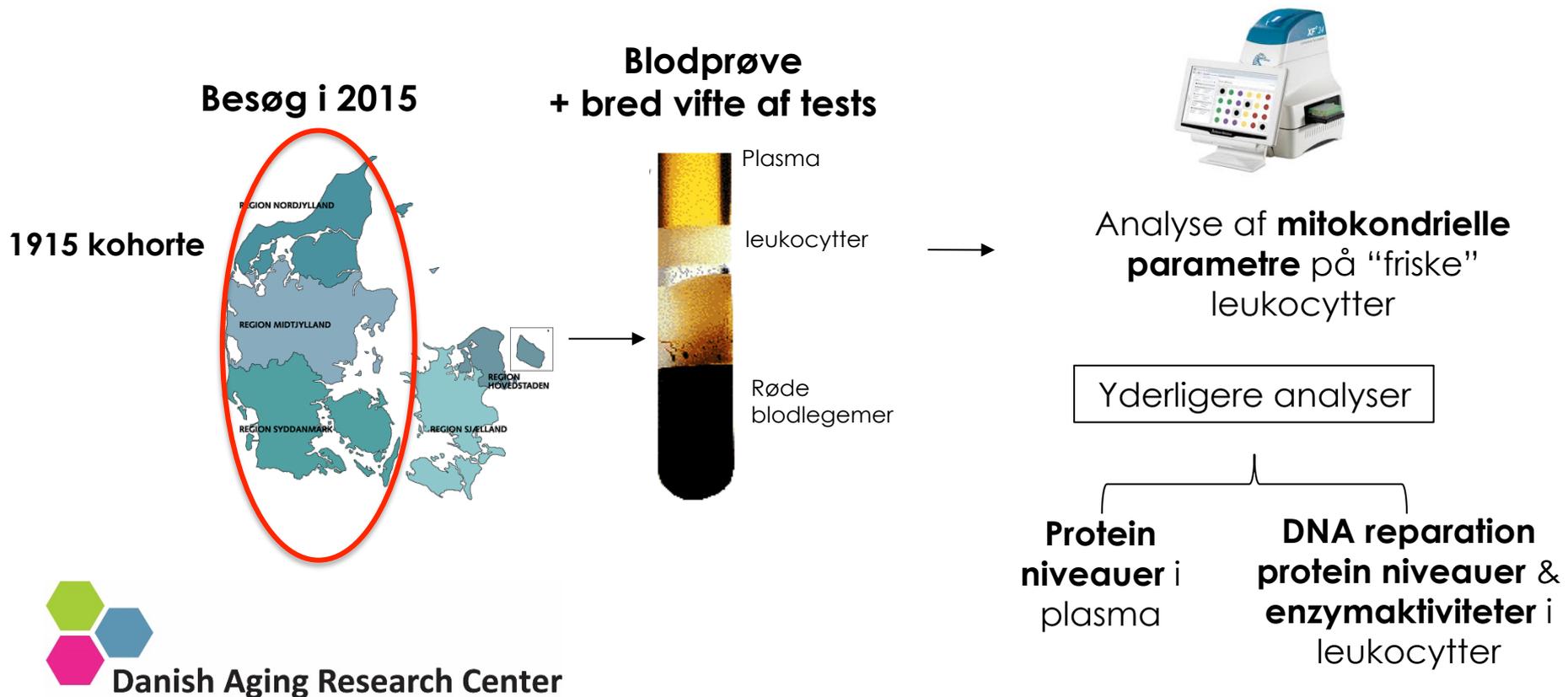


Er mitokondriel funktion og DNA reparations kapacitet relateret til kognitiv kapacitet sent i livet?



Design

Først indledende metode udvikling og optimering!



Associerer specifikke DNA reparations aktiviteter med kognitiv kapacitet sent i livet - og hvorfor?



Design

❖ Genotyper

- ❖ 570.467 genetiske varianter (SNPs)

❖ Kohorter

Kohorte	N
1905	203
1910	164
1915	161

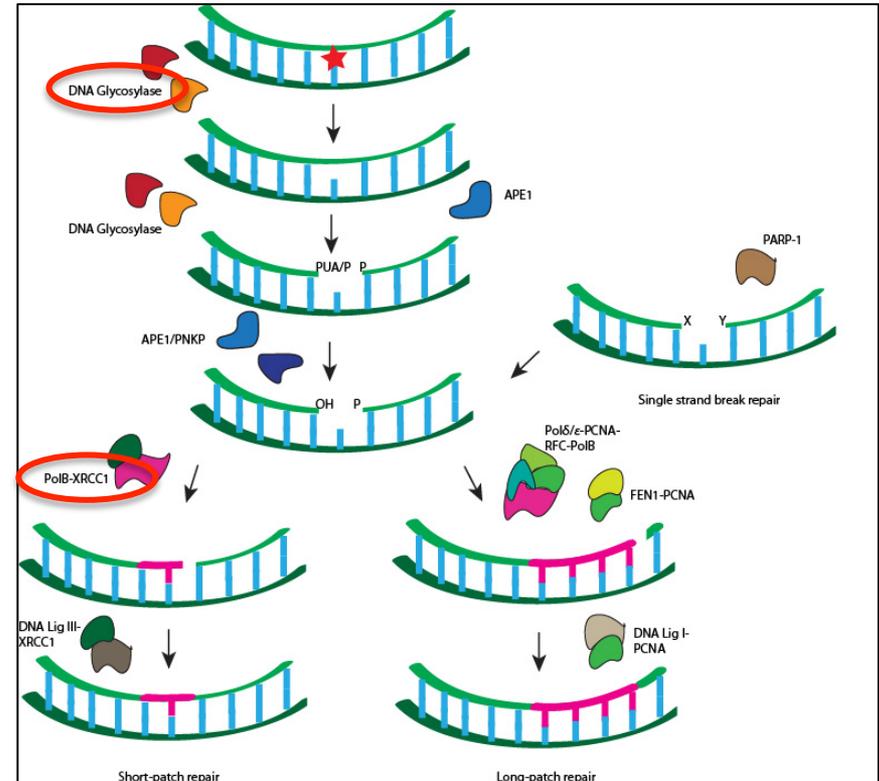
- ❖ I alt 528 "længe-levere (21% mænd)
- ❖ Gennemsnits alder ved prøvetagning 97.8 år)

❖ Særligt fokus på DNA reparations relaterede gener



Identifikation af specifikke trin i DNA reparations processen relevante for kognitiv kapacitet sent i livet

Gene	SNP	Beta	P-value	MMSE	Position
PolB	rs3136788	-2.004	0.0037	Yes	Intron
XRCC1	rs2854509	0.910	0.0037	Yes	Intron
	rs2854501	0.832	0.0058	Yes	Intron
NEIL2	rs8191613	3.010	0.0056	No	Missense
	rs8191664	3.010	0.0056	No	Missense
	rs6982453	0.765	0.0048	No	Intron
	rs804267	-0.699	0.0183	Yes	intron



Fordele og udfordringer

❖ Fordele

- ❖ Unikt samarbejde
- ❖ Adgang til værdifulde kohorter
- ❖ Generering af nye hypoteser og ideer
- ❖ Udvidet fagligt netværk
- ❖ Ny tværfaglig forståelse

❖ Udfordringer

- ❖ Praktiske foranstaltninger (logistik)
- ❖ Optimering af molekylærbiologiske metoder for 'high throughput'
- ❖ Forskelle i fagligt sprog





Tak

AU

Christian Garm

Inés Sanchez-Román Rojas

Sofie Hindkjær Lautrup

SDU

Kaare Christensen

Lene Christiansen

Mette Sørensen Thinggaard

Marianne Nygaard

Signe Høi Rasmussen

NIA, NIH

Vilhelm A. Bohr

