

Genetisk variation og langt liv

Hvilke genetiske faktorer bidrager til, at nogle mennesker lever ekstremt lange liv, mens andre ikke gør?

Antallet af meget gamle mennesker er steget markant i løbet af det sidste halve århundrede (Vaupel et al. 1998). Denne stigning har medført en øget opmærksomhed på de biologiske processer, der menes at bidrage til aldringsprocessen og til selve livslængden. Der har i de seneste år været et meget aktivt forskningsområde inden for den genetiske epidemiologi, som undersøger, om variation i disse biologiske processer kan bidrage til variationen i, hvordan vi ældes, og hvor længe vi lever.

Ophobning af skader i kroppens celler

Set ud fra et biologisk synspunkt er aldring en proces, som er forbundet med et fald i fysiologiske processer. Dette fald anses for at være forårsaget af bl.a. cellulære ændringer; et fald i celledeling, ændret genaktivitet og akkumulering af skader i cellens bestanddele (Guarente et al 2008). Skader ophobes i cellens forskellige bestanddele pga. skade i kroppen, eksempelvis forårsaget af de frie radikaler, der opstår ved cellens forbrændingsprocesser. Skader kan også skyldes udefrakommende stoffer som cigaretrøg.

Skadesophobning kan medføre, at cellens DNA bliver ustabil og dermed bidrager til både aldringsprocessen og til cancer. Teori om skadesophobning indtæller flere biologiske processer i aldringsprocessen. Eksempler er antioxidant-aktiviteter, vækst-hormon/insulin-signaler og DNA-reparation (Kirkwood og Austad 2000; Christensen et al. 2006). De to første processer menes indirekte at påvirke mængden af skader, mens den sidste er ansvarlig for reparation af de skader, der måtte opstå. Endelig er vækst-hormon/insulin-signaler også vigtig for andre processer, f.eks. vækst og stressrespons.

Formålet med mit ph.d.-projekt var at undersøge, om variation i langt liv hænger sammen med den genetiske variation i

disse tre biologiske processer. Derudover undersøgte vi 16 gener, som gentagne gange var nævnt i litteraturen, men som ikke havde vist entydige resultater i forhold til variationen i langt liv.

Studier af tvillinger anslår, at omkring 25 % af variationen i livslængde skyldes gener, mens 75 % af variationen skyldes påvirkning fra miljøet

DNAets byggesten og genetisk variation

Studier af tvillinger anslår, at omkring 25 % af variationen i livslængde skyldes gener, mens 75 % af variationen skyldes påvirkning fra miljøet (Herskind et al. 1996). Det er disse 25 %, som studeres indgående inden for genetisk epidemiologi,

og opmærksomheden er især rettet mod DNA'ets byggesten. Et DNA molekyle er opbygget af såkaldte *nukleotider*, som består af sukkergruppen deoxyribose, fosfat og fire typer af såkaldte baser; adenin, thymin, cytosin og guanin. Disse baser udgør den genetiske kode, og de binder til hinanden to og to, hvilket får de to strenge i DNA'et til at hænge sammen.

Når man undersøger sammenhængen mellem generne og variation i livslængde, undersøger man sammenhængen mellem variationen i livslængde individer imellem og variationen i den genetiske kode disse individer imellem. En type af genetisk variation, som er blevet studeret nøje de seneste år, er enkelt nukleotid polymorfier (SNPer). En SNP er variation individer imellem på enkelt nukleotid-niveau, dvs. forskellige individer kan have forskellige nukleotider i en given position i DNA'et (Se figur 1). Der er ca. 3 milliarder nukleotider i den menneskelige arvemasse, fordelt på 23 kromosompar, og man regner med, at der er mindst 1 SNP for hver 200 nukleotider; altså er der måske 15 millioner SNPer.

Overlevelse til og i løbet af høj alder

Sammenhængen mellem genetiske variationer og variationen i en egenskab hos mennesket, eksempelvis som hvor længe vi lever, undersøges i et såkaldt *associationsstudie*. Her undersøges for eksempel frekvensen af en specifik SNP hos en gruppe af længelevende individer med frekvensen af samme SNP hos yngre individer, og hvis netop denne SNP er stærkere repræsenteret blandt de længelevende, tages det som en indikation for, at denne SNP kan have en positiv effekt på at blive meget gammel. Sådanne studier har på nuværende tidspunkt været udført både blandt biologisk relaterede og ikke-relaterede individer. At det giver mening



at undersøge ikke-relaterede individer, er baseret på viden om menneskets evolution, altså at alle mennesker i en eller anden grad er beslægtet (McEnvoy et al. 2011). Studier af de genetiske aspekter af langt liv har dog vist sig at være vanskelige, og ved begyndelsen af dette ph.d.-projekt var kun *APOE*-genet påvist associeret til langt liv. *APOE*-genet koder for apoe-proteinet, som blandt andet er involveret i lipoprotein metabolisme, der blandt andet kan påvirke niveauet af kolesterol.

Efter omfattende litteraturgennemgang og søgning i bioinformatiske databaser udvalgte vi omkring 1.600 SNPer i 164 gener. For at undersøge associationen med langt liv blev disse SNPer undersøgt i en studiepopulation af 1.200 længelevende og 800 midaldrende danskere. De længelevende var individer fra den danske 1905-kohorte (Nybo et al. 2001), som blev påbegyndt i 1998, da alle danskere født i år 1905 blev kontaktet. Af de ca. 3.600 individer, som stadig var i live, deltog 2.262, og heraf gav 1.651 en blodprøve. De midaldrende individer var fra det longitudinelle studie af midaldrende danske tvillinger (Skytthe et al. 2002) og tilhørte fødselsårgangene 1943-52. Vi inkluderede dog kun den ene tvilling i et tvillingepar i ph.d.-projektet. De 1.600 SNP'er blev undersøgt i DNA fra alle 2.000 individer.

For at undersøge sammenhængen mellem de 1.600 SNPer og overlevelse til høj alder blev frekvenserne af de 1.600 SNPer hos de længelevende og midaldrende individer sammenlignet. For at undersøge sammenhængen mellem de 1.600 SNPer og overlevelse i løbet af den høje alder, blev sammenhængen mellem SNP frekvenserne og overlevelse blandt de 1.200 længelevende studeret. I sidstnævnte undersøgelse kan man undersøge, om en given SNP er en fordel eller en ulempe for at overleve fra 92-års alderen til eksempelvis 100 år.

Det er særligt interessant at undersøge overlevelsen i løbet af 90-årsalderen, da der her sker en kraftig selektion blandt de meget gamle; ca. 1 ud af 15 individer født i år 1905 overlevede til alderen 92-93, og af disse blev 1 ud af 15 100 år, altså var chancen for at overleve lige stor i henholdsvis alderen 0 – 92/93 som for alderen 92/93 – 100 for disse individer. Samtidig anses det genetiske bidrag til overlevelse at være maksimalt så sent i livet (Hjelmborg et al. 2006).

Tilsvarende tyske og hollandske studiepopulationer blev undersøgt for at verificere de SNPer, som vi fandt associeret med langt liv. Det er praksis inden for genetisk epidemiologi at udføre sådanne gentagelsesstudier. For at en given genetisk variation kan betragtes som universel, bør den forekomme relativt hyppigt, og den bør have en effekt i forskellige uafhængige studiepopulationer, gerne af forskellig etnisk oprindelse.

Resultaterne af ph.d.-projektet

Associationsstudierne ledte til identificering af nye SNPer inden for alle tre biologiske processer (Sørensen et al. 2012a), omend kun ganske få SNPer viste samme tendenser i de tyske og hollandske studiepopulationer. Nogle SNPer viste sig at være interessante i forhold til overlevelse til høj alder, mens andre var gældende for overlevelse i løbet af høj alder. Disse SNPer tilhørte ikke de samme gener, hvilket kan indikere, at effekten af generne ikke er stabil henover hele alderdommen;

Vores fund må betragtes som værende foreløbige, og yderligere studier er nødvendige for at kunne fastslå relevansen af dem. Et interessant spørgsmål er, om disse genetiske varianter også associerer med aldersrelaterede egenskaber, så som et fald i fysisk styrke hos de længelevende. Dette er vi pt. ved at undersøge.

Aldringsprocessen er forbundet med et fald i fysiologiske processer, som bl.a. menes at være forårsaget af ophobning af skader i vores arvemasse. Tvillinge- og familiestudier viser, at vores gener har betydning for, om nogle af os ældes godt og lever meget lange liv (f.eks. til over 100 år), mens andre ikke gør. I dette ph.d.-projekt undersøgte vi sammenhængen mellem levetid og variation i tre biologiske skadesprocesser. De tre er: antioxidant, væksthormon/insulin-signaler og DNA-reparation.

Vi fandt nye genvariationer, hvoraf nogle har positiv indflydelse på chancen for at blive meget gammel, mens andre har negativ indflydelse. Endvidere bekræftede vi nogle allerede kendte genvariationer i de gener, som benævnes *APOE*, *CETP* og *IL6*. Endelig var vi med til at validere et nyt gen, der sandsynligvis har indflydelse på, om man lever et langt liv; *FOXO3A* genet.

Artiklen bygger på en ph.d.-afhandling [note 1].

Mette Sørensen, cand.scient., ph.d., er postdoc. ved Dansk Center for Aldringsforskning, Epidemiologi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet. msoerensen@health.sdu.dk. www.sdu.dk/darc.

En øget viden om hvilke gener, der hænger sammen med langt liv, er vigtig, ikke for at vi skal kunne forlænge livet, men for at vi kan blive bedre til at identificere individer med øget risiko for at udvikle aldersrelateret funktionstab og aldersrelaterede sygdomme

Ved undersøgelsen af de 16 gener, som gentagne gange har været diskuteret i litteraturen, fandt vi både i den danske studiepopulation og i de tyske eller hollandske studiepopulationer association af SNPer i *APOE*, samt to andre gener: *CETP* og *IL6* men ikke i de resterende 13 gener (Soerensen et al. 2012b). *CETP*-genets produkt, *cetp*-proteinet, deltager som *apoe*-proteinet i lipoprotein metabolisme, mens *il6*-proteinet er et såkaldt cytokin, der er involveret i immunrespons-processer, dvs. processer der bl.a. har betydning for kroppens beskyttelse mod infektioner.

Et studie som dette gentagelsesstudie er vigtigt, da det bidrager med yderligere støtte af tidligere publicerede resultater og herved hjælper med at afklare hvilke gener, der er almenfyldige og hvilke gener, der ikke er det. Dvs. det er vigtigt for at verificere generne og derigennem afklare hvilke gener, der fordrer yderligere, mere dybdegående undersøgelser.

Endelig udførte vi detaljerede undersøgelser af tre gener, hvorom der opstod ny viden, mens ph.d.-projektet blev udført

(Soerensen et al. 2010 og Soerensen et al. 2012c). Vi bekræftede blandt andet en rolle af *FOXO3A*-genet til et langt liv og bidrog som de første med undersøgelse af SNPer i dette gen i løbet af alderdommen. *FOXO3A* har været vist associeret til langt liv i nordamerikanske (japansk og europæisk oprindelse), tyske, italienske, kinesiske og danske studiepopulationer, og det må siges at være det 'næste store longevity-gen' efter *APOE*-genet. Præcis hvad, der er det biologiske grundlag for associationen af *FOXO3A* til langt liv, vides ikke, men da *foxo3a*-proteinet regulerer aktiviteten af andre gener som allersidste trin i vækst-hormon/insulin-signaleren, kan betydningen være vidtrækkende.

Perspektiver

Det er vigtigt at få øget viden om hvilke gener, der hænger sammen med langt liv, ikke for at vi skal kunne forlænge livet, men for at vi kan blive bedre til at identificere individer med øget risiko for at udvikle aldersrelateret funktionstab og aldersrelaterede sygdomme.

Det handler således om at kunne spotte de individer, som ikke lever længe og godt, og om at kunne behandle og afhjælpe deres problemer og herigennem øge deres livskvalitet i alderdommen. At opnå en øget viden om præcis hvilke vedligeholdelsesprocesser og reparationsprocesser, der er vigtige for at give et langt liv, er helt centralt i forhold til at forstå den biologiske basis for aldring, og derved for at kunne udvikle nye behandlingsmetoder, herunder nye typer af medicin.

Note 1

Ph.d.-afhandlingen er udgivet i Ugeskrift for Læger og kan findes via http://www.danmedj.dk/portal/page/portal/dan-medj.dk/dmj_forside/PAST_ISSUE/2012/DMJ_2012_05/B4454 ("Genetic variation and human longevity").



Figur 1: En enkelt-nukleotid polymorfi (SNP).

Her ses variation i en enkelt nukleotid hos to personer (her markeret i rødt). Anders har et guanin (G)/cytosin (C) basepar i denne specifikke position i genomet, mens Peter har et adenin (vm har en funktionel rolle [eksempelvis styrer aktiviteten af genet] kan en sådan variation potentielt få en stor effekt for gen-produktets funktion i cellen.

Referencer

- Christensen et al. (2006). The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nature Reviews Genetics*, 7 (6):436-448
- Guarente et al. (2008). Molecular Biology of Aging. Cold Spring Harbor Laboratory Press, *Cold Spring Harbor Monograph Series* 51
- Herskind et al. (1996). The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870- 1900. *Human Genetics*, 97 (3):319-323
- Hjelmborg et al. (2006). Genetic influence on human lifespan and longevity. *Human Genetics* 119:312-321
- Kirkwood og Austad (2000). Why do we age? *Nature*, 408 (6809): 233-238
- McEvoy et al. (2011). Human population dispersal "Out of Africa" estimated from linkage disequilibrium and allele frequencies of SNPs. *Genome Research*, 21 (6):821-829
- Nybo et al., (2001). The Danish 1905 cohort: a genetic-epidemiological nationwide survey. *Journal of Aging and Health*, 13 (1):32-46
- Skytthe et al. (2002). The Danish Twin Registry: 127 birth cohorts of twins. *Twin Research*, 5 (5):352-357
- Soerensen et al. (2010), Replication of an association of variation in the FOXO3A gene with human longevity using both case-control and longitudinal data. *Aging Cell*, 9(6): 1010-7
- Soerensen et al. (2012a). Human longevity and variation in GH/IGF-1/insulin signaling, DNA damage signaling and repair and pro/antioxidant pathway genes: cross sectional and longitudinal studies. *Experimental Gerontology*, 47(5): 379-87
- Soerensen et al. (2012b). Evidence from case-control and longitudinal studies supports associations of genetic variation in APOE, CETP, and IL6 with human longevity. *Age (Dordr)*, jan. 12
- Soerensen et al. (2012c). Genetic variation in TERT and TERC and human leukocyte telomere length and longevity: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Aging Cell*, 11(2): 223-7
- Vaupel et al. (1998). Biodemographic trajectories of longevity. *Science*, 280 (5365):855-860