

# Telomerer, åldrande och livsstil – forskning med motstridiga fynd



**DISA DAHLMAN**, med stud, läkarprogrammet, Lunds universitet

**FREJ FYHRQUIST**, professor, Medicinska forskningsinstitutet Minerva och Invärtes medicin, Helsingfors universitets cen-

tralsjukhus, Helsingfors  
**PETER M NILSSON**, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Skånes universitetssjukhus, Malmö  
[peter.nilsson@med.lu.se](mailto:peter.nilsson@med.lu.se)

Nobelpriset i medicin eller fysiologi 2009 utdelades till forskning inom telomerbiologi, vilket påtagligt ökat intresset för detta expanderande vetenskapliga område. Alla celler genomgår celledelning, varvid DNA-molekylen förkortas. För att det kodande DNA:t inte ska skadas har det »buffertzoner« av repetitiva TTAGGG-sekvenser, telomerer, i sina ändar. Telomera förkortas vid mitos men återuppbyggs i köns-celler, stamceller och maligna celler med hjälp av enzymet telomeras [1]. Dessa celler får därmed ökad livslängd. I takt med antalet celledelningar och inverkan av oxidativ stress [2] minskar dock telomerlängden för att till slut bli så kort att cellen inte längre kan dela sig utan går i senescens [3, 4]. Telomerbindande proteiner som det sk TRF2 bidrar till att skydda cellen från senescens och apoptos [5].

Telomerlängdens koppling till kroppens åldrande har undersökts med avseende på ett flertal tillstånd och parametrar [6] (Fakta 1). Punktmutationer i telomerbindande proteiner har visat klar koppling mellan korta telomerer och kort livslängd. I sådana fall har man sett en tydlig kausalitet mellan accelererad telomerförkortning och både generell och vaskulärt åldrande. Telomerlängden mäts oftast med Southern blot-analys [7, 8], PCR [7, 9] eller immunfluorescensmetoden FISH [7, 10].

## Telomerlängd och sjukdomsfaktorer

Kort telomerlängd är associerad med hjärt-kärlproblem, såsom hjärtsvikt [11], koronarsjukdom [12-14], ateroskleros [15, 16] och högt pulstryck [17], och kan predicera ökad risk för hjärt-kärlsjukdom [18-20]. I en skotsk primärpreventiv studie (WOSCOP) framkom att personer som utvecklade koronarsjukdom och hjärtinfarkt hade kortare telomerlängd redan vid baslinjen än kontrollerna [21]. Det är dock oklart om snabb telomerförkortning är en följd av åldersrelaterade sjukdomar eller en orsak till dessa.

Patienter med typ 1-diabetes [22], typ 2-diabetes [23, 24], insulinresistens [25], glukosintolerans [26] och annan metabol rubbning [27] har påvisats ha signifikant kortare telomerer än friska kontrollpersoner. I en amerikansk populationsbaserad uppföljningsstudie fann man att insulinresistens och fetma hos ungdomar var relaterade till kortare telomerlängd [28], vilket stöder uppfattningen om en koppling mellan kroppsmått, metabola processer och påskyndat biologiskt åldrande [29].

## Telomerlängden påverkas av arv och livsstil

Faktorer i fosterutvecklingen och tidigt i livet kan tänkas predicera telomerlängd [30], t ex vid prematuritet eller tillväxthämning [31], på samma sätt som visats för hjärt-kärlsjukdom och diabetes [30, 31]. Genetiken bakom telomerasaktivitet

och telomerlängd har börjat kartläggas [32, 33]. Det mesta talar för att telomerlängden är paternellt bestämd [34-36], även om det finns en enstaka studie som talar för ett maternellt inflytande i stället [37], varför fler studier är önskvärda.

Telomerlängd och telomerförkortning associeras även med livsstilsfaktorer. Ett samband har antytts mellan låg socioekonomisk position och förkortad telomerlängd [38], men detta är föremål för debatt [39-43]. Andra studier kopplar samman biologi och psykologi genom analyser av mindfulness-meditation, telomerlängd och åldrande [44]. Pessimism har visats stå i relation till kortare telomerlängd och ökat uttryck av inflammationsmarkören interleukin-6 [45]. Upplevd psykisk stress och kortisolnivå har kopplats till telomerförkortning [46] och akut ökad telomerasaktivitet [47].

Ohälsosam livsstil i form av fetma och rökning har visats korrelera med förkortad telomerlängd [48]. En pilotstudie på män med prostatacancer tyder på att livsstilsintervention ökar telomerasnivån [49], vars genes är oklar. Hög nivå av omega 3-fettsyror i blod har också associerats med långsam telomerförkortning efter fem års uppföljning [50].

## Läkemedelsbehandling tycks komplicera bilden

I WOSCOP-studien tog pravastatinbehandling bort den signifikanta riskökningen för koronarsjukdom kopplad till kort telomerlängd vid baslinjen [21]. Detta kan bero på att telomerlängden i sig inte avgör när en cell slutar dela sig utan att det finns skyddande mekanismer, t ex i form av telomerasassocierade proteiner (TRF2) eller läkemedel.

Det finns också studier som pekar ut kortare telomerer som en prediktionsfaktor för ökad total mortalitet [51]. Man har även kunnat visa att typ 1-diabetiker som behandlas med angiotensinreceptorblockerare eller ACE-hämmare har mindre andel korta telomerer (<6,6 kilobaspar) än patienter behandlade med betablockerare eller kalciumkanalblockerare [52].

## Motstridiga fynd förbryllar

Några nya forskningsfynd är förvånande. Exempelvis har telomerlängden hos individer med vänsterkammarhypertrofi

## ■ sammanfattat

**Telomerer utgör** DNA-kedjans ändstycken i varje kromosom och skyddar arvs-massan vid celledelning.  
**Kort telomerlängd** är associerad med tillstånd som hjärt-kärlsjukdom, diabetes och fetma.  
**De flesta undersökningar** visar att ärftlighetsgången för telomerer är paternell. Inverkan av livsstilsfaktorer, stress och läkemedel tycks också ha betydelse för telomerlängden.  
**Flera observationsstudier**

har presenterat oväntade resultat, vilket kan bero på att företrädesvis andra faktorer än just telomerlängden är betydelsefulla för hälsotillståndet. Det råder också brist på långtidsstudier och standardiserade undersökningsmetoder.  
**En central fråga**, ännu obesvarad, är huruvida telomerlängden endast utgör en markör för biologiskt åldrande eller om den kan tillskrivas en mer primär och kausal roll i åldrandeprocesserna.

## ■ fakta 1. Telomerlängdens association med olika faktorer

### Kort telomerlängd har påvisats vid följande tillstånd

- Bukfetma med insulinresistens
- Depression
- Dyskeratosis congenita
- För stort kaloriintag (som leder till fetma)
- Generell ateroskleros
- Hepatit, cirros
- Hyperkolesterolemi
- Koronar hjärtsjukdom
- Nefropati hos patienter med typ 1-diabetes
- Osteoporos
- Progeria (Hutchinson–Gilford syndrom), Werners syndrom
- Psykosocial stressbelastning
- Reumatoid artrit
- Rökning
- Typ 1-diabetes
- Typ 2-diabetes
- Vissa benmärgsjukdomar

med anemi (Fanconis syndrom)

- Ökad exponering för oxidativ stress
- Ökad exponering för UV-ljus

### Följande substanser anses kunna öka telomerförkortning

- Angiotensin-2 (i cellkultur)
- Homocystein
- Oxiderat LDL-kolesterol
- Telomerasinhibitorer (onkologiska farmaka)
- TNF $\alpha$

### Följande substanser anses kunna bromsa telomerförkortning

- Angiotensin-2-receptorblockerare (i cellkultur)
- Antioxidantia
- Endogena antioxidantier
- HDL-kolesterol
- Omega 3-fettsyror
- Statiner (i cellkultur)
- Östrogen

visats vara längre än hos kontroller [53, 54], kanske genom kompensationsfenomen, som aktivering av kardiella stamceller. Korta telomerer predicerar inte heller incidenta fall av venös tromboembolism [55].

I den belgiska Asklepiosstudien kunde man inte påvisa några entydiga samband mellan korta telomerer och aterosklerotiska plack eller kardiovaskulära riskfaktorer som rökning [56, se även 57]. Kort telomerlängd kopplades till inflammationsmarkörer, oxidativ stress och »ohälsosam livsstil« men inte till vare sig kolesterolnivå eller högt blodtryck [58]. I den populationsbaserade Framinghamstudien framkom ingen koppling mellan kort telomerlängd och arteria carotis-plack, förutom hos obesa män [59]. Dessa resultat antyder att tvärsnittsundersökningar endast ger en fragmentarisk bild av telomerernas biologi.

### Fler longitudinella studier behövs

Utöver tvärsnittsstudier behövs longitudinella studier i definerade befolkningar [60]. Den österrikiska Bruneckstudien undersökte telomerlängdsförändring hos 550 individer och vid baslinjen hos 159 individer som avled under den tioåriga uppföljningsperioden [57]. Telomerlängden vid baslinjen var kortast hos dem som avled [se även 51]. Däremot fanns inga starka prediktorer för telomerförkortning över tid, mer än att de som hade längst telomerer vid baslinjen minskade mest i telomerlängd [se även 28]. Hos 16 procent av individerna ökade telomerlängden, vilket kan bero på aktivering av telomerasinnehållande stamceller eller förekomst av subklinisk cancer.

I Malmö finns telomerlängdsdata för ca 700 individer från studien Malmö Kost Cancer. Dessa data har använts i tvärsnittsstudier [61–63], och nu pågår en uppföljning av 354 av individerna efter 15 år. Fokus ligger på telomerlängdsförändring i relation till vaskulär åldrande [30, 64–66].

Ett annat metodproblem är att de flesta telomermätningar utförs på leukocyter i perifert blod, och det är oklart om detta avspeglar telomerlängd i andra vävnader, som kärlvägg (här

## ■ fakta 2. Telomerforskning om kardiovaskulär risk

### • Tvärsnittsstudier

**Asklepiosstudien** [58, 60]. Antal undersökta individer: 2 509. Metod: Southern blot-analys.

Viktigaste resultat: Inga entydiga samband påvisade mellan telomerlängd och aterosklerotiska plack i a carotis och a femoralis eller med rökning.

**Framingham heart study** [61, 75]. Antal undersökta individer: 1 062.

Metod: Southern blot-analys.

Viktigaste resultat: Koppling påvisad mellan telomerlängd och a carotis-tjocklek hos obesa män, annars ingen signifikant korrelation. Insulinresistens, oxidativ stress och hypertoni korrelerade med kortare telomerlängd.

**WOSCOPI** [21]. Antal undersökta individer: 1 542 män.

Metod: PCR.

Viktigaste resultat: Kortare telomerer fanns vid baslinjen hos de 484 män som senare utvecklade koronarsjukdom och hjärtinfarkt. Pravastatinbehandling minskade den signifikanta överrisken.

### • Longitudinella studier

**Bruneckstudien** [59]. Antal undersökta individer: 550 (550 + 159 vid baslinjen). Tid från baslinjen: 10 år.

Metod: PCR.

Viktigaste resultat: Kortare telomerer fanns vid baslinjen hos de 159 som avled. Inga starka prediktorer för telomerförkortning över tid mer än telomerlängd vid baslinjen. Ju längre vid baslinjen, desto mer uttalad förkortning över tid. 16 procent ökade sin telomerlängd. Svag koppling till kön, ingen till rökning.

**Bogalusa heart study** [28]. Antal undersökta individer: 635.

Tid från baslinjen: 10–12 år.

Metod: Southern blot-analys.

Viktigaste resultat: Kortare telomerlängd kopplad till insulinresistens och fetma hos ungdomar. Ju längre telomerer vid baslinjen, desto större förkortning över tid (tydligast hos afroamerikaner).

**Kinesisk populationsstudie** [20]. Antal undersökta individer: 767. Tid från baslinjen: 5 år. Metod: PCR.

Viktigaste resultat: Telomerlängd och hypertoni var oberoende riskfaktorer för att utveckla koronarsjukdom. Telomerlängd kunde predicera hypertoni.

har man kunnat visa en korrelation [67]) och myokardium. Det är möjligt att kronisk inflammation leder till ökad celledning i mononukleära celler och därmed till telomerförkortning. Att mätmetoder som PCR och Southern blot-analys inte är standardiserade gör också att olika resultat blir svårjämförda [7, 68, 69].

### Utblick mot framtiden

Telomerforskning är ett nytt område med stort behov av fler långtidsuppföljningar och data från olika interventionsstudier för att undersöka kardiovaskulär verksamma läkemedels inverkan på telomerbiologin. Telomerlängdsmätning kan vara betydelsefull vid kardiovaskulära interventioner [70–73]. En avhandling rörande Asklepiosstudien har nyligen presenterats [74], i nuläget sker en återundersökning av Asklepiosdeltagarna och liknande forskning pågår i Malmö med förväntade resultat under 2011.

Ett Berzelius-symposium betitlat »Telomere biology in health and disease – a crystal ball for the future?« planeras till 25–27 maj 2011 i samarbete med Svenska läkaresällskapet och med stöd av Svensk internmedicinsk förening. Några av frågeställningar som belyses från grundforskningen är

telomerlängd som markör för malignitet och telomerbiologins betydelse för regenerativ medicin byggd på stamcellsterapi. Samband mellan psykosocial stressbelastning och telomerförkortning kommer också att diskuteras, vilket öppnar

för en diskussion om omgivningsfaktorers samband med åldrande och telomerbiologisk påverkan.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

- REFERENSER**
5. Karlseder J, Smogorzewska A, de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science*. 2002;292:2446-9.
  6. Roos G, Osterman P. Nobelpriset om telomerers skyddsfunktion kan ge stor klinisk nytta. *Läkartidningen*. 2010;107(4):190-3.
  7. Aviv A. The epidemiology of human telomeres: faults and promises. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:979-83.
  8. Svenson U, Roos G. Telomere length as a biological marker in malignancy. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792:317-23.
  12. Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:842-6.
  20. Yang Z, Huang X, Jiang H, Zhang Y, Liu H, Qin C, et al. Short telomeres and prognosis of hypertension in a Chinese population. *Hypertension*. 2009;53:639-45.
  21. Brouillette SW, Moore SJ, MacMahon AD, Thompson JR, Shepherd J, Packard C, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Coronary Protection Study: a nested case-control study. *Lancet*. 2007;369:107-14.
  26. Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Ravikumar R, Deepa R, Mohan V. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis*. 2007;195:83-9.
  28. Aviv A, Chen W, Gardner JP, Kimura M, Brimacombe M, Cao X, et al. Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:323-9.
  30. Nilsson PM, Fagerberg B. Fetal programming av ohälsa i vuxen ålder – arv eller miljö? *Läkartidningen*. 2004;101:2342-5.
  43. Cherkas LF, Aviv A, Valdes AM, Hunkin JL, Gardner JP, Surdulescu GL, et al. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length. *Aging Cell*. 2006;5:361-5.
  44. Epel E, Daubenmier J, Moskowitz JT, Folkman S, Blackburn E. Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1172:34-53.
  46. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:17312-5.
  53. Vasan RS, Demissie S, Kimura M, Cupples LA, White C, Gardner JP, et al. Association of leukocyte telomere length with echocardiographic left ventricular mass: the Framingham heart study. *Circulation*. 2009;120:1195-202.
  56. De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois MR, De Bacquer D, Segers P, et al; Asklepios Study Investigators. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis: the Asklepios Study. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3074-81.
  57. Ehrlenbach S, Willeit P, Kiechl S, Willeit J, Reindl M, Schanda K, et al. Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based Bruneck Study: introduction of a well-controlled high-throughput assay. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1735-6.
  58. Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Langlois M, et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*. 2007;6:639-47.
  59. O'Donnell CJ, Demissie S, Kimura M, Levy D, Gardner JP, White C, et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1165-71.
  74. Rietzschel ER. Asklepios Study. Successful cardiovascular aging. Novel biomarkers, lifestyle and early cardiovascular damage in the general population [dissertation]. Gent: Ghent University; 2009.
  75. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006;5:325-30.