

# Genomet og aldring

Lene Christiansen & Kaare Christensen

## STATUSARTIKEL

Dansk Center for  
Aldringsforskning,  
Syddansk Universitet

Ugeskr Læger  
2014;176:V06140347

De fænotyper, der typisk fokuseres på i genetiske aldringsstudier, er livslængde, *longevity* (exceptionel lang levetid) og sund aldring, dvs. opnåelse af en høj alder uden fysisk og kognitivt funktionstab. Der er en betydelig korrelation mellem disse fænotyper, f.eks. forbliver »længelevende« ofte ved godt helbred til langt oppe i årene [1, 2].

I genetisk-epidemiologiske studier har man påvist en væsentlig genetisk indflydelse på mange aldringsfænomener, inklusive livslængde. Chansen for at opnå en høj levealder er f.eks. markant større for slægtninge til »længelevende« [3]. I tvillingestudier har man estimeret, at ca. 25% af variationen i livslængde kan tilskrives genetiske faktorer [4], mens resultaterne af flere studier tyder på, at det exceptionelt lange liv har en endnu højere heritabilitet [5, 6]. Genetiske faktorer spiller desuden en afgørende rolle for en række aldersrelaterede fænotyper, som f.eks. fysisk og kognitiv funktion, der blandt ældre har en heritabilitet på mere end 50% [7, 8].

## UDFORDRINGER I GENETISKE ALDRINGSSTUDIER

Hovedparten af de genetiske aldringsstudier har hidtil været tværsnitstudier, hvor man har sammenlignet genotypfrekvenser i cases (»længelevende«) med yngre kontrolpersoner for at identificere genvarianter, der enten er hyppigere eller sjældnere blandt ældre end blandt yngre. Da DNA fra den ideelle kontrolgruppe (afdøde personer fra samme fødselskohorter) sjældent er til rådighed, udgør valget af en egnet kontrolgruppe en særlig udfordring, idet der er stor risiko for kohortspecifikke forskelle. Brugen af longitudi-

nelle studier, hvor en hel kohorte følges over tid, begrænser disse problemer, men kræver til gengæld inklusion af en meget stor studiepopulation ved *baseline* for at bevare en tilstrækkelig population i de højeste aldre. Med de nuværende dødsrater i Danmark skal man således følge mere end 8.500 80-årige mænd longitudinelt for at opnå en studiepopulation på 100 100-årige mænd. Traditionelle koblingsstudier med »afficerede« (»længelevende«) personer i flere generationer er sjældne i aldringsforskning, oftest pga. manglende DNA-materiale. Familiebaserede studier består i stedet ofte af ekstremt længelevende søskendepar, og i nogle studier inkluderer man desuden *longevity*-generationens børn og evt. søskendebørn. Antagelsen er, at disse er beriget med genvarianter, der er gunstige for lang levetid og sund aldring. Denne hypotese støttes af, at der generelt ses en lavere dødelighed, en lavere prævalens af aldersrelaterede sygdomme og en bedre status på en række helbredsparametre hos børn af »længelevende« end hos en alderssvarende population – såsom deres egne ægtefæller [9, 10].

## HVILKE GENETISKE FAKTORER HAR BETYDNING FOR ALDRING OG LONGEVITY?

Den genetiske baggrund for at opnå en høj alder menes at være karakteriseret ved enten en nedsat forekomst af alleler, der disponerer for sygdom, og/eller en øget forekomst af *longevity*-fremmede alleler, der bidrager til opretholdelse af et godt helbred. Noget overraskende er det i flere nyligt publicerede studier slået fast, at 85-100-årige tilsyneladende ikke har færre risikogenvarianter end yngre personer for en række sygdomme, der betragtes som aldersrelaterede og associeret med øget mortalitetsrisiko [11, 12]. Disse data tyder på, at den sunde aldring og lange levetid i højere grad skyldes en beskyttende indflydelse fra fordelagtige alleler, der modvirker effekten af ugunstige alleler, end det skyldes fraværet af sådanne sygdomsdisponerende genvarianter.

Studiet af den genetiske baggrund for forskelle i menneskets levealder har fundet stor inspiration fra eksperimentelle dyremodeller. Undersøgelser af bl.a. rundorme, bananfluer og mus har således bidraget med et utal af kandidatgener, som i muteret form enten øger mortaliteten i dyremodellerne eller kan forlænge levetiden med op til det dobbelte. Om end



## FAKTABOKS

Aldring er en kompleks fænotype – ofte operationaliseret ved livslængde, *longevity* (exceptionel lang levetid) og funktionsniveau.

Genetisk-epidemiologiske studier viser en betydelig genetisk komponent i livslængde og aldersrelaterede fænotyper.

Der er endnu kun få verificerede genetiske faktorer med betydning for aldring og livslængde.

Mulige forklaringer herpå er bl.a. – som ved andre komplekse fænotyper – begrænset statistisk styrke, små effektstørrelser samt mangel på præcise fænotypedefinitioner og statistiske metoder til at udrede effekten af gen-gen- og gen-miljø-interaktioner.

I forskning i genetikken bag aldring fokuserer man nu især på sjældne genvarianter og epigenetiske fænomener.

resultaterne fra studier af de tilsvarende humane homologer ikke har været nær så påfaldende, har disse peget på en rolle i aldringen for gener involveret i bl.a. insulin/immunglobulin (IG)F-1-signalering, lipidmetabolisme, stressrespons, samt DNA-reparation og beskyttelse af genomets integritet.

### Enkeltgener

Apolipoproteingenet *ApoE* har længe haft status som verificeret »aldringsgen« og er det humane gen med den mest veldokumenterede betydning for levealder. *APOE* eksisterer i tre allele former (E2, E3, E4), der koder for hver sin isoform af proteinet, og er bl.a. involveret i lipoproteinmetabolisme og immunregulering. I nogle studier har man fundet, at E2-allelen var associeret til bedre overlevelse og nedsat risiko for kognitiv svækkelse, mens E4-allelen gentagne gange er fundet at være associeret til en øget risiko for både kardiovaskulær sygdom og Alzheimers sygdom samt en generelt øget mortalitet [13].

Et nyligere identificeret »aldringsgen« er *FOXO3A*, der koder for en transkriptionsfaktor og qua dette indgår i en række vidt forskellige biologiske processer såsom celledækning, apoptose og oxidativ stressrespons. Der er fundet flere *FOXO3A*-genvarianter, som er forbundet med en (moderat) bedre overlevelse i adskillige populationer [14]. Det har endnu ikke været muligt at klarlægge en funktionel betydning af de identificerede varianter, men *FOXO3A* er en essentiel komponent i netop insulin/IGF-1-signaleringen, som var den første signalvej, der i dyreforsøg blev påvist at have indflydelse på livslængde, og flere af de implicerede gener har været associeret til aldring. Ingen af disse associationer er dog genfundet i andre populationer i samme grad som *FOXO3A*.

Den hypotesefri skanning for nye genetiske faktorer med *genome wide association studies* (GWAS) har hidtil haft begrænset succes i aldringsforskningen. Det er således kun det allerede kendte *ApoE*, eller variationer positionelt koblet til *ApoE* (*ApoC1*, *TOMM40*), der gentagne gange er blevet statistisk signifikant bekræftet [15, 16]. For nylig publicerede man i et europæisk samarbejde mellem ti lande dog et hidtil uset stort GWAS med 7.729 længelevende og 16.121 yngre kontrolpersoner i den indledende undersøgelse, efterfulgt af yderligere et studie med andre 13.060 »længelevende« og 61.156 kontrolpersoner. Foruden igen at fastslå betydningen af *ApoE* påviste man i dette studie et nyt locus på kromosom 5q33.3, som var associeret til opnåelse af en høj levealder. Dette locus ligger i et gen for et potentielt regulatorisk RNA-molekyle og i nærheden af genet *EBF1*. Dermed er der muligvis lokaliseret et tredje *longevity*-



Seks søstre, som tilsammen blev 580 år, heraf blev to over 104 år. Sådanne længelevende søskende samt deres børn, søskende-børn og evt. ægtefæller er i øjeblikket basis for en omfattende dansk-amerikansk undersøgelse af genetiske og nongenetiske faktoreres betydning for *longevity*. Foto: Rikke Madsen.

kandidatgen, om end mekanismen for effekten på aldring mangler at blive belyst nærmere [17].

### Mitochondrie-DNA

Mitochondrier er essentielle for cellernes energimetabolisme og spiller sandsynligvis en central rolle i aldring. Det menes, at mutationer i mitokondrie (mt)-DNA kan akkumulere med alderen, og en række mt-mutationer har været foreslået som værende af betydning for livslængden. Nyere forskning tyder imidlertid på, at de enkelte mutationer er populationspecifikke, og at effekten afhænger af den genetiske baggrund, som de opstår i. Hvis mt-mutationer er væsentlige for aldring, er det derfor muligvis især i gen-gen-interaktionen (epistase) mellem forskellige mtDNA-varianter og mellem disse og kerne-DNA-varianter, at associationen til aldringsrelaterede fænotyper skal findes [18]. Samtidig tyder bl.a. et nyt dansk studie på, at mængden af mtDNA kan have relevans, da denne falder med stigende alder og er positivt korreleret med både helbred og overlevelse blandt ældre [19].

### Strukturelle genomforandringer

Længden af kromosomenderne, telomererne, er korreleret med alder, og resultaterne af nogle studier har tydet på, at et slid på disse er associeret med både cellernes og organismens aldring. Ydermere er kortere leukocytelomerer fundet at være associeret med øget risiko for både kardiovaskulær sygdom, diabetes, demens, cancer og mortalitet [20], og telomerlængde bliver derfor af nogle betragtet som en biomarkør for aldring. Det er dog fortsat uvist, om telomerslitage er af kausal betydning for aldringsprocesser, og det er vigtigt at holde sig for øje, at der allerede fra fødslen er en høj grad af interindividuel variation i telomerlængder, som langt overstiger effekten af det slid, der ses med alderen [21]. Forskelle i telomerlængde repræsenterer en unik form for strukturel genetisk variation, men også andre større og mindre strukturelle

DNA-forskelle, de såkaldte *copy number*-variationer (CNV) kan være af betydning for genomets stabilitet og funktion, og kan bl.a. lede til markante ændringer i genekspressionen. Forskningen i CNV'ers betydning for aldring er stadig i sin begyndelse, men i to nyere studier har man fundet, at især en forhøjet mængde af større deletioner er associeret med øget mortalitet [22, 23].

### Epigenetiske fænomener

DNA-metylering spiller en vigtig rolle i regulering og kontrol af genekspression, og betydningen af forandringer i sådanne metyleringsmønstre for *longevity* og andre aldersrelaterede fænotyper er kommet i fokus i de seneste år. I flere studier har man påvist en ændring med alderen i den overordnede metyleringsprofil, kendetegnet ved en global hypometylering og en samtidig hypermetylering af enkelte regulatoriske områder med nedsat ekspression af en række gener som sandsynlig konsekvens [24]. I et interessant nyt studie har man identificeret en metyleringssignatur, som synes at kunne anvendes til prædiktion af alder, og med hvilken man endda kan skelne mellem »vævs-specifikke aldre« hos samme individ. Denne metyleringsalder fremstilles som et muligt mål for den samlede effekt af det epigenetiske vedligeholdelses-system, men det er endnu usikkert, om den har en egen effekt på aldringen eller blot er en markør, der er stærkt korreleret til alder [25].

### FREMTIDEN I GENETISKE ALDRINGSSTUDIER

Som det er tilfældet for andre komplekse fænotyper, er potentielle forklaringer på manglende succes i identifikation af gener af betydning for aldring og livslængde bl.a. begrænset statistisk styrke, små effektstørrelser og mangel på præcise fænotyperdefinitioner og på statistiske metoder til udredning af effekten af gen-gen- og gen-miljø-interaktioner [26]. Desuden udviser epigenetiske fænomener, mtDNA og telomerlængde celle- og vævsspecificitet. Sådanne studier udgør derfor en yderligere udfordring, specielt i større epidemiologiske studier, hvor blod ofte er det eneste biologiske materiale, der indsamles.

Mere specifikt for aldringsstudier er desuden det fænomen, at genvariationer kan have forskellig betydning for organismen gennem livet samt manglen på velegnede kontrolpersoner og veldefinerede studiepopulationer. I et nyt dansk studie har man fundet forskelle i prævalens af *longevity*-genvarianter i ældrekohorter [27]; en forskel, som muligvis reflekterer kohorteforskelle i sandsynligheden for at overleve til de højeste aldre. For hver ti år overlever således ca. 30% flere af en dansk fødselsårgang til 90-årsalderen [28]. Dette kan potentielt indvirke på genetiske stu-

dier af lang levetid, om end den fundne forskel i hyppighed af genvarianter er moderat.

Der er utvivlsomt en stor grad af heterogenitet i den genetiske baggrund for *longevity* og sund aldring, og den mest sandsynlige forklaring er, at sjældne, måske ligefrem »private« (familiespecifikke) varianter bidrager i markant grad. *Next generation sequencing* (NGS) af genomet i ekstreme »længelevende« har allerede ført til identifikation af nye, sjældne og ofte funktionelt betydende varianter, som ikke har kunnet detekteres med GWAS [29, 30]. NGS-data er dog stadig en resurse-mæssig udfordring, og påvisning af kausale sammenhænge med sjældne varianter er vanskeligt. Studier af f.eks. *longevity*-familier vil her blive værdifulde, idet disse familier netop kan være karakteriseret ved sådanne sjældne *longevity*-fremmede genvarianter og dermed bidrage til forståelse af den genetiske baggrund for aldring.

**KORRESPONDANCE:** Kaare Christensen, Dansk Center for Aldringsforskning, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, J.B. Winsløvsvej 9B, 5000 Odense. E-mail: kchristensen@health.sdu.dk

**ANTAGET:** 25. juli 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

- Engberg H, Oksuzyan A, Jeune B et al. Centenarians – a useful model for healthy aging? *Aging Cell* 2009;8:270-6.
- Rantanen T, Masaki K, He Q et al. Midlife muscle strength and human longevity up to age 100 years: a 44-year prospective study among a decedent cohort. *Age (Dordr)* 2012;34:563-70.
- Perls TT, Wilmoth J, Levenson R et al. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8442-7.
- Herskind AM, McGue M, Holm NV et al. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Hum Genet* 1996;97:319-23.
- Hjelmborg JV, Iachine I, Skytthe A et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet* 2006;119:312-21.
- Murabito JM, Yuan R, Lunetta KL. The search for longevity and healthy aging genes: insights from epidemiological studies and samples of long-lived individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:470-9.
- Christensen K, Frederiksen H, Vaupel JW et al. Age trajectories of genetic variance in physical functioning: a longitudinal study of Danish twins aged 70 years and older. *Behav Genet* 2003;33:125-36.
- McGue M, Christensen K. Growing old but not growing apart: twin similarity in the latter half of the lifespan. *Behav Genet* 2013;43:1-12.
- Newman AB, Glynn NW, Taylor CA et al. Health and function of participants in the Long Life Family Study: a comparison with other cohorts. *Aging* 2011;3:63-76.
- Westendorp RG, van Heemst D, Rozing MP et al. Nonagenarian siblings and their offspring display lower risk of mortality and morbidity than sporadic nonagenarians: The Leiden Longevity Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1634-7.
- Beekman M, Nederstigt C, Suchiman HE et al. Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:18046-49.
- Ganna A, Rivadeneira F, Hofman A et al. Genetic determinants of mortality. *Hum Genet* 2013;132:553-61.
- Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:507-37.
- Soerensen M, Dato S, Christensen K et al. Replication of an association of variation in the FOXO3A gene with human longevity using both case-control and longitudinal data. *Aging Cell* 2010;9:1010-7.
- Nebel A, Kleindorfer R, Caliebe A et al. A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals. *Mech Ageing Dev* 2011;132:324-30.
- Deelen J, Beekman M, Uh HW et al. Genome-wide association study identifies a single major locus contributing to survival into old age; the APOE locus revisited. *Aging Cell* 2011;10:686-98.
- Deelen J, Beekman M, Uh HW et al. Genome-wide association meta-analysis of human longevity identifies a novel locus conferring survival beyond 90 years of age. *Hum Mol Genet* 2014;23:4420-32.
- Raule N, Sevini F, Li S et al. The co-occurrence of mtDNA mutations on different

- oxidative phosphorylation subunits, not detected by haplogroup analysis, affects human longevity and is population specific. *Aging Cell* 2014;13:401-7.
19. Mengel-From J, Thinggaard M, Dalgård C et al. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood cells declines with age and is associated with general health among elderly. *Hum Genet* 2014;133:1149-59.
  20. Müezziner A, Zaineddin AK, Brenner H et al. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res Rev* 2013;12:509-19.
  21. Benetos A, Kark JD, Susse E et al. Tracking and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course. *Aging Cell* 2013;12:615-21.
  22. Kuningas M, Estrada K, Hsu YH et al. Large common deletions associate with mortality at old age. *Hum Mol Genet* 2011;20:4290-6.
  23. Glessner JT, Smith AV, Panossian S et al. Copy number variations in alternative splicing gene networks impact lifespan. *PLoS one* 2013;8:e53846.
  24. Huidobro C, Fernandez AF, Fraga MF. Aging epigenetics: causes and consequences. *Mol Aspects Med* 2013;34:765-81.
  25. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013;14:R115.
  26. Tan Q, Christiansen L, Brasch-Andersen C et al. Retrospective analysis of main and interaction effects in genetic association studies of human complex traits. *BMC Genet* 2007;16:70.
  27. Nygaard M, Lindahl-Jacobsen R, Soerensen M et al. Birth cohort differences in the prevalence of longevity-associated variants in APOE and FOXO3A in Danish long-lived individuals. *Exp Gerontol* 2014;57C:41-6.
  28. Christensen K, Thinggaard M, Oksuzyan A et al. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet* 2013;382:1507-13.
  29. Sebastiani P, Riva A, Montano M et al. Whole genome sequences of a male and female supercentenarian, ages greater than 114 years. *Front Genet* 2011;2:90.
  30. Han J, Ryu S, Moskowitz DM et al. Discovery of novel non-synonymous SNP variants in 988 candidate genes from 6 centenarians by target capture and next-generation sequencing. *Mech Ageing Dev* 2013;134:478-85.

## Genomet og farmakologien

Kim Brøsen<sup>1</sup> & Per Damkier<sup>2</sup>

Farmakogenetik er den klassiske betegnelse for studier af betydningen af arvelige faktorer for virkningerne af lægemidler, og ordet stammer fra slutningen af 1950'erne. Den næste æra blev indledt i midten af 1970'erne med opdagelsen af, at oxidationen af lægemidlerne spartein og debrisoquin udviser en genetisk polymorfi [1], som i dag betegnes cytokrom P450 (CYP)2D6-polymorfien. Afslutningen af det humane genom-projekt indvarslede en tredje og helt anderledes æra i farmakogenetikken, som har været præget af stor optimisme og vilje til at skræddersy medicinske beslutninger på basis af gentest, så de passer til

den enkelte patients behov. Det afspejler sig i flere offentligt tilgængelige databaser som for eksempel Pharmacogenomics Research Network ([www.pgrn.org](http://www.pgrn.org)) og PharmGKB ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)). Ulemperne ved genotypebestemmelse består i, at vores forståelse af betydningen af andre årsager til variation, især epigenetiske forandringer i genprodukter, endnu er begrænset. Den kliniske evidens bygger ofte på retrospektive associationsstudier, som er svære at reproducere, og egentlige randomiserede forsøg er i praksis meget vanskelige at udføre inden for dette område [2, 3]. Det antiretrovirale lægemiddel abacavir må ikke benyttes til bærere af *HLA-B\*5701*-allelen, da der hos disse patienter med stor sandsynlighed udvikles en alvorlig overfølsomhedsreaktion [4]. Ovenstående gælder den klassiske farmakogenetik, som bygger på kimcellemutationer, der nedarves fra forældrene. Anderledes stiller sagen sig med somatiske mutationer, som i mange tilfælde er sygdomsfremkaldende. Det har især inden for det hæmatologiske og onkologiske område vist sig, at diagnostik og valg af terapi, f.eks. behandling med tyrosinkinasehæmmere ved kronisk myeloid leukæmi [5], kan foretages meget mere præcist og målrettet ved subclassificering af sygdomme på basis af somatiske mutationer [6].

### STATUSARTIKEL

1) Institut for Sundheds-tjenesteforskning, Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet  
2) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V06140350

### ! FAKTABOKS

Der er enkeltnukleotidpolymorfier i cytokrom P450 (CYP)-2C9-genet *CYP2C9* samt *CYP2C19*, *CYP2D6* og *CYP3A5*, som er gode og velvaliderede biomarkører for de tilhørende CYP-enzymmer.

Rutinemæssig genotypebestemmelse før behandling med warfarin (*CYP2C9*), clopidogrel (*CYP2C19*), tamoxifen (*CYP2D6*) eller tacrolimus (*CYP3A5*) anbefales ikke.

Thiopurin S-methyltransferase-geno- eller fænotypebestemmelse før behandling med azathioprin især til børn benyttes mange steder i verden.

Abacavir må ikke benyttes til patienter, som er bærere af *HLA-B\*5701*-allelen.

Carbamazepin frarådes til patienter, som er af asiatisk oprindelse og bærere af *HLA-B\*1502*.

### CYTOKROM P450-ENZYSYSTEMET

Omkring halvdelen af alle lægemidler oxideres af CYP [7], og den farmakogenetiske udforskning af