Viktiga steg på vägen mot att förstå mekanismer bakom åldrandet

Att förstå oss på de skadliga mekanismer som orsakar åldrande har varit människans strävan ända sedan vi kom på att vi blir äldre och att vi inte tycker om det, skriver Paul Hasty och Jan Vijg i en kommentar i Science nyligen till en artikel i samma nummer [1, 2].

Visst är det sant. Att få uppleva evig ungdom är en tanke som länge fascinerat mänskligheten. Kring denna önskan har det vuxit fram en miljardindustri där hälsokostaffärerna gör reklam för medel som de påstår bromsar åldrandet, och folk betalar dyra pengar för att åtgärda sitt åldrande yttre. Visst går det att påverka sitt eget åldrande med en sundare livsstil och genom att inte utsätta sig för sådana yttre faktorer som påskyndar åldrandeprocessen – även om åldrandet ändå följer ett slags oundviklig logik.

Eftersom generna spelar en viktig roll såväl i utvecklingen av nervsystemet och den övriga kroppen som i de flesta fysiologiska processer är det inte svårt att räkna ut att skador på DNA kan resultera i allvarliga verkningar. Och dessa skador uppstår hela tiden. Dels till följd av yttre påverkningar i form av radioaktiv strålning eller toxiska och cancerframkallande kemikalier, dels på grund av endogena faktorer som fria radikaler eller alkylerande ämnen. En av de processer som påverkas av dylika skador är just åldrandet. Lyckligtvis har naturen sett till att vår kropp utrustats med mekanismer för reparation av skador på DNA.

En sådan mekanism kallas på engelska för »nucleotide excision repair« (NER). Genom denna avlägsnas defekta bitar av DNA-helixen som uppstått på grund av UV-strålning, kemikalier eller vissa typer av oxidationsprocesser. Patienter med sjukdomen xeroderma pigmentosum (XP) bär på en nedärvd defekt som gör att reparationsmekanismen inte fungerar som den ska. På grund av denna defekt lider patienterna av överkänslighet mot solljus, deras hud åldras onormalt snabbt, och de löper en större risk än andra att drabbas av cancer. I en del fall kan man också se tecken på neurodegeneration [3].

Man har hittills upptäckt sju olika gener som är associerade med XP, XPA-G. Av dessa är XPB och XPD särskilt intressanta, eftersom mutationer i dessa även kan observeras hos patienter som lider av Cockayne syndrome (CS) och en ljuskänslig variant av »brittle hair disorder« kallad »trichothiodystrofy« (TTD). Båda dessa sjukdomar karakteriseras av fel i den postnatala utvecklingen, progressiva defekter i den neurologiska funktionen, störningar i den sexuella utvecklingen, abnormiteter i skelettets uppbyggnad samt en kraftigt reducerad livslängd, dock utan ökad benägenhet att drabbas av cancer [3-6].

XPB- och XPD-generna kodar för två av subenheterna i det komplex som utgör en transkriptionsfaktor kallad TFIIH [7, 8]. Denna har två viktiga funktioner. Dels separerar TFIIH DNAs två strängar så att det RNA-polymeras som katalyserar syntesen av RNA kan binda till DNA och initiera transkriptionen, dels fungerar TFIIH som en av flera viktiga faktorer vid reparationen [9, 10]. Följaktligen, om TFIIH inte fungerar på grund av mutationer i XPB och XPD kan detta orsaka defekter i såväl reparation av DNA som syntes av RNA.

I Science-studien har man låtit framställa en transgen musstam där mössen har en punktmutation i XPD. Man har visat att dessa möss har defekter i fråga om både transkription och reparation av DNA, och de uppvisar många av de symtom som kan observeras hos patienter med TTD. Redan vid 3 månaders ålder börjar mössen åldras kraftigt. I genomsnitt blir TTD-mössen inte mer än 1 år gamla, medan normala möss vanligen blir över 2 år gamla.

Mössen har en dvärglik kroppsbyggnad, och hårstråna i deras päls är sköra och pälsen fläckvis avpigmenterad redan i tidig ålder. Såväl hanar som honor uppvisar från början normalt reproduktionsbeteende, men fertiliteten hos honorna börjar avta vid 7 månaders ålder. Dessa fertilitetsproblem har samma profil som den som kännetecknar åldrande gnagare eller kvinnor i klimakteriet. Mössen utvecklar också med tiden förändringar i skelettet, osteoporos och böjd ryggrad, symtom som är förenade med åldrande hos människor.

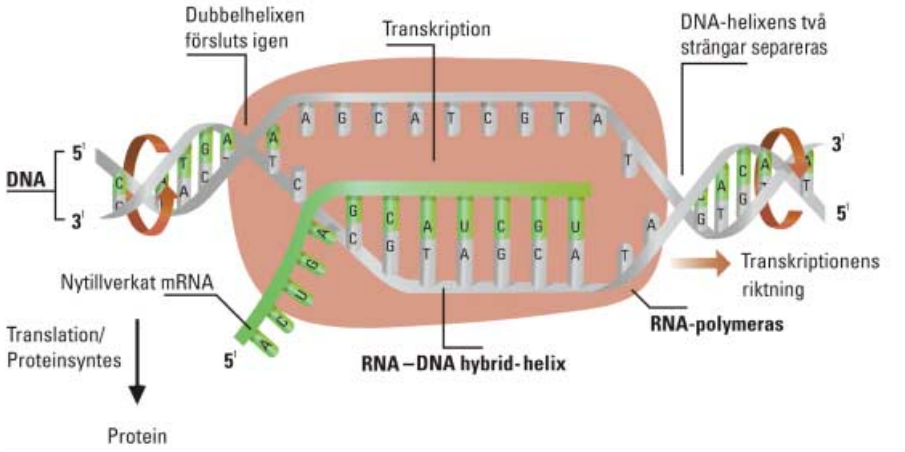
Det symtom hos patienter med TTD som anses vara mest bidragande till den korta livslängden är personernas oförmåga att utvecklas normalt, vilket leder till avmagring och ökad mottaglighet för infektioner. Samma situation gäller för TTD-mössen. Hos patienter och möss som har en mutation i en annan XP-gen, XPA, är reparationsaktiviteten totalt utplånad, men dessa möss uppvisar inget prematurt åldrande [11]. Däremot har XPA-möss och människor med mutationer i XPA-genen en ökad tendens att utveckla cancer.

Aktuell grundforskning

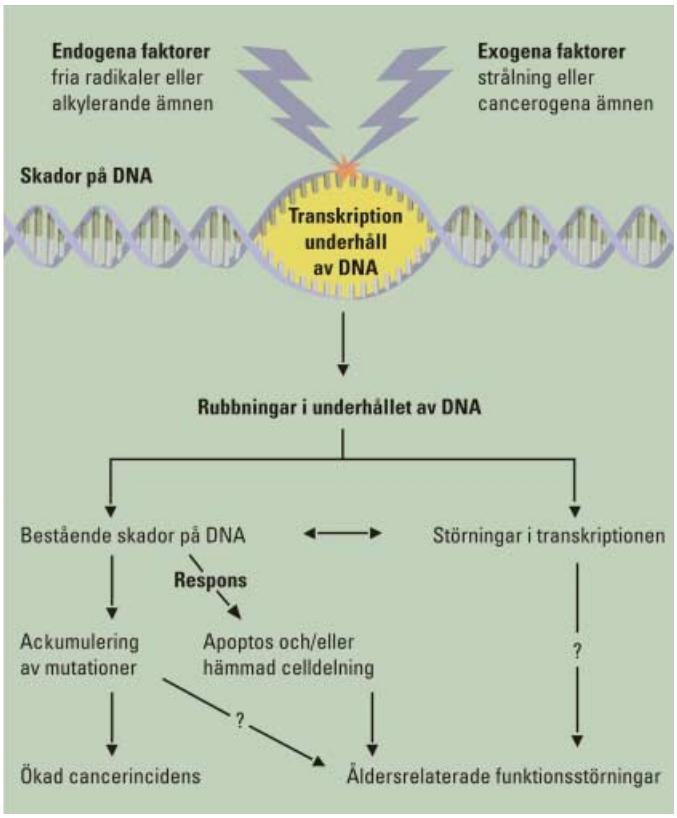
Eftersom reparationsaktiviteten inte är helt utslagen hos vare sig TTD-patienter eller -möss är det inte troligt att den försämrade förmågan att reparera DNA är den enda bidragande orsaken till TTD-symtomen och den korta livslängden. I stället kan man tänka sig att symtomen beror på en kombination av nedsatt DNA-reparationsförmåga och fel i transkriptionen. För att undersöka vad som är fallet i den frågan lät man korsa TTD-mössen med de möss som har en utslagen XPA-gen. Man upptäckte då att de dubbelmuterade mössen utvecklade en reducerad tolerans mot stress. De hade också grava störningar i embryogenesen med kraftigt förhöjd neonatal letalitet. De dubbelmutanter som överlevde utvecklades till en början långsamt och började sedan förlora vikt efter 2–3 veckor, vilket ledde till en genomsnittlig livslängd på 22 dagar.

Det verkar alltså som om en kombination av icke fungerande transkription och total oförmåga att reparera DNA gör det omöjligt för de dubbelmuterade TTD/XPA-mössen att överleva längre än 2–3 veckor. Hos möss som enbart har en mutation i XPD, vilket är fallet hos TTD-möss och -patienter, finns det fortfarande tillräckligt mycket reparationsaktivitet för att transkriptionsmaskineriet ska kunna upprätthållas åtminstone i viss mån och under längre tid än om XPA-genen också skulle ha varit muterad.

På liknande sätt kan XPA-muterade möss klara sig, förutsatt att skadorna på DNA är så pass få att transkriptionen till viss del kan fortgå. Dock, en kombination av defekter i TFIIH och en utslagen XPA-gen, vilket gäller för de dubbelmuterade mössen, leder till att både



Figur 1. *För att transkriptionen – syntesen med mRNA – ska kunna ske måste DNA-helixens två strängar först separeras. Därefter katalyserar RNA-polymeraset syntesen av mRNA med den ena av DNAs två strängar som mall. När den kodade strängen avlästs försluts dubbelhelixen igen. Efter transkriptionen transporteras mRNA från cellkärnan ut i cytoplasman där translationen – proteinsyntesen – sker på ribosomerna. Bilden har ställts till Läkartidningens förfogande av The McGraw-Hill Companies.*



Figur 2. *När skador uppstår på DNA av inre (t ex fria radikaler eller alkylerande ämnen) eller yttre (t ex strålning eller cancerogena ämnen) skäl aktiveras kroppens reparationsmekanismer – som NER – och DNA lappas ihop. Om dessa mekanismer inte fungerar, som t ex vid mutationer i de proteiner som ingår i reparationskomplexet, störs reparationen och skadorna på DNA består och/eller transkriptionen störs. Efter ett tag blir skadorna för stora och många, och cellerna svarar med att undergå apoptos eller sluta dela sig. Detta kan leda till påskyndat åldrande eller cancer. Bilden är publicerad i Science 2002;296:250-1 [1] och återgiven med tillstånd av The American Association for the Advancement of Science. Copyright 2002.*

alldeles för mycket trasigt DNA ansamlas och att transkriptionen avstannar. Därför börjar djuren inom kort åldras och avlider till slut i ung ålder.

Sammanfattningsvis föreslår författarna till Science-artikeln att det främst är den avstannade transkriptionen vid de ställen i DNA där detta skadats som är orsaken till TTD-mössens tidigare åldrande. Efter ett tag börjar DNA-skadorna ackumuleras, och som svar på detta undergår cellerna snart apoptos (programmerad celldöd) eller slutar dela på sig, vilket resulterar i att organismen slutar utvecklas.

Även om mycket forskning återstår för att vi ska få en detaljerad bild över vad det är som gör att människor och djur börjar åldras ger den aktuella studien ändå svar på några av frågorna. Den visar att en av orsakerna till att celler slutar utvecklas och dör är att defekter och instabilitet i genomet uppstår. Den visar också att för att för tidigt åldrande ska ske krävs, liksom vid så många andra sjukdomstillstånd, att det uppstår defekter i flera olika biokemiska reaktioner och processer.

Den här studien är ytterligare ett viktigt steg på vägen mot att förstå de molekylära mekanismer som är inblandade i åldrandet. Vidare kartläggning av dessa skulle kunna bidra till utvecklingen av läkemedel och genterapeutiska metoder för att hjälpa främst människor som föds med nedärvda defekter i regleringen av de processer som har med åldrande att göra. Detta skulle givetvis vara ett stort medicinskt genombrott. I det stora hela finns det dock en mängd etiska aspekter på detta, och tanken på hur mediciner som motverkar åldrande skulle kunna utnyttjas för mindre seriösa syften är aningen skrämmande.

Referenser

1. Hasty P, Vijg J. Genomic priorities in aging. Science 2002;296:1250-1.
2. de Boer J, Andressoo JO, de Wit J, Huijmans J, Beems RB, van Steeg H, et al. Premature aging in mice deficient in DNA repair and transcription. Science 2002;296:1276-9.
3. Bootsma D, Kraemer H, Cleaver JE, et al. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of cancer. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 245-74.
4. Stefanini M, Lagomarsini P, Arlett CF, Marinoni S, Borrone C, Crovato F, et al. Xeroderma pigmentosum (complementation group D) mutation is present in patients affected by trichothiodystrophy with photosensitivity. Hum Genet 1986;74(2):107-12.
5. Vermeulen W, Scott RJ, Rodgers S, Muller HJ, Cole J, Arlett CF, et al. Clinical heterogeneity within xeroderma pigmentosum as-

sociated with mutations in the DNA repair and transcription gene ERCC3. Am J Hum Genet 1994;54(2):191-200.
6. Lehmann AR. The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases. Genes Dev 2001; 15:15-23.
7. Schaeffer L, Roy R, Humbert S, Moncollin V, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, et al. DNA repair helicase: a component of BTF2 (TFIIH) basic transcription factor. Science 1993;260(5104):58-63.
8. Schaeffer L, Roy R, Humbert S, Moncollin V, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, et al. The ERCC2/DNA repair protein is associated with the class II BTF2/TFIIH transcription factor. Science 1994;13:2388-92.
9. Evans E, Moggs JG, Hwang JR, Egly JM, Wood RD. Mechanism of open complex and dual incision formation by human nucleotide excision repair factors. EMBO J 1997;16:6559-73.
10. Holstege FC, van der Vliet PC, Timmers HT. Opening of an RNA polymerase II promoter occurs in two distinct steps and requires the basal transcription factors IIE and IIH. EMBO J 1996;15:1666-77.
11. de Vries A, van Oostrom CT, Hofhuis FM, Dortant PM, Berg RJ, de Gruijl FR, et al. Increased susceptibility to ultraviolet-B and carcinogens of mice lacking the DNA excision repair gene XPA. Nature 1995; 377(6545):169-73.
12. van der Horst GT, van Steeg H, Berg RJ, van Gool AJ, de Wit J, Weeda G, et al. Defective transcription-coupled repair in Cockayne syndrome B mice is associated with skin cancer predisposition. Cell 1997;89 (3):425-35.

Ulrika Kahl är doktor i neurokemi och neurotoxikologi. Hon arbetar som vetenskaplig skribent och är webb- och informationsansvarig vid Human Brain Informatics samt institutionen för medicinsk epidemiologi vid Karolinska institutet. (Ulrika.Kahl@cns.ki.se)

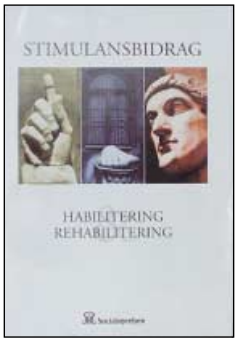
Särtryck
Läkartidningen

I samband med 1994 års handikappreform beslutade riksdagen att stimulera utvecklingen av rehabilitering och habilitering med 1,4 miljoner kronor, bidrag som Socialstyrelsen fördelade och följde upp. Ett axplock av de medicinskt fokuserade projekt som bedömts vara av riksintresse har presenterats som separata artiklar i Läkartidningen under 1996 och 1997 och i serieform under 1999–2001.

Denna serie har nu samlats i ett särtryck, som av Socialstyrelsens projektgrupp kompletterats med två rapporter som inte redovisats i tidningen. Särtrycket täcker ett brett spektrum av rehabiliteringen och habilitering, t ex vid slaganfall, demens och svåra hjärnskador, för barn med särskilda behov och de många små grupperna med ovanliga funktionshinder.

Skriften har distribuerats av Socialstyrelsen. En mindre upplaga finns att beställa från Läkartidningen.

Priset är 85 kronor



Habilitering och rehabilitering

Beställer härmed.....ex av Habilitering och rehabilitering

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker