

Den långa vägen fram till försäljning av telomerlängder

Kan telomerernas längd förutsäga ålderdom och sårbarhet för kroniska sjukdomar? Frågan är omstridd, men trots det saluför redan nu företag i USA sådana test till allmänheten. Högst diskutabelt, anser artikelförfattaren.

Leonard Hayflick och Paul Moorhead på Wistar-institutet i Philadelphia visade 1961 entydigt att humana celler med delningsförmåga kunde dela sig 40–60 gånger, varefter cellerna dog eller gick i »replicative senescence» [1]. Denna gräns har kommit att kallas Hayflick-gränsen. Därmed skedde ett skifte från det tidigare paradigmet att somatiska celler var odödliga förutsatt att de var befriade från organismens komplexitet. Alexis Carrel (Rockefellerinstitutet i New York; Nobelpris för transplantationskirurgiska arbeten) hade 1912 »visat» att hjärtceller från kycklingfosterceller i kultur, och därmed obehindrad tillgång till näringsvätska, levde länge [2] och att minst en kultur levde i 34 år [3]. Orsaken till denna »odödlighet» – som i det närmaste blev ett axiom i dåtidens cellbiologi – var sannolikt att nya celler tillfördes – medvetet eller omedvetet – med ny näringsvätska [3]. Paradigmet med Hayflick-gränsen fick snart en solid bas med bekräftande resultat från ett flertal laboratorier.

Den förste som förslög en mekanism för Hayflick-gränsen var den ryske biologen Alexey Olovnikov 1972, som kallade den »marginotomy» [4]. I hans modell kunde kopiemaskinen inte kopiera helt till slutet av mallen (den kopierade strängen som kopiemaskinen satt på), varför slutändarna på de nykopierade DNA-strängarna blir kortare. Han förutsade också att »marginotomy may be the primary cause of various disorders of age of the ageing of multicellular organisms» – efter ett antal celledelningar, när slutändarna är förbrukade. Viktiga pus-

selbitar i mekanismen fanns dock redan i slutet av 1930-talet. Hermann Muller (amerikansk genetiker och Nobelpristagare) konkluderade från sitt arbete med bananflugor att den »terminala genen förseglade kromosomen» [5]. Barbara McClintock (också amerikansk genetiker och Nobelpristagare) kom till en liknande slutsats i sitt arbete med brott på kromosomer hos majsplantor [6].

Det skulle dröja till år 1978 innan Elizabeth Blackburn (då postdoc på Yale-universitetet) publicerade den repetitiva nukleotidsekvensen för urdjuret Tetrahymena telomer: TTGGGG [7]. Senare kartlades sekvensen för människan: TTAGGG [8]. Ett problem återstod: om telomererna förkortades vid varje celledelning, så skulle arten dö ut när könszellernas telomerer var förbrukade efter några generationer. Ett enzym som bygger upp telomerens längd igen postulerades redan av Olovnikov.

Ett enzym med denna funktion, det omvända transkriptaset telomeras, beskrevs 1985 av Carol Greider och Elizabeth Blackburn (då på University of California, Berkeley) – också här först hos urdjuret Tetrahymena [9]. Det humana telomeraset beskrevs några år senare [10]. Blackburn och Greider fick tillsammans med Jack Szostak 2009 års Nobelpris i fysiologi eller medicin. (Szostak gjorde för Blackburn i ett tidigt skede kritiska experiment).

En grupp vid Geron Corporation (Menlo Park, CA, USA) tillförde 1998 humana somatiska celler genen för telomerasets katalytiska del – dessa celler delade sig utan att vare sig åldras eller stoppa celledelningen [11]. Några år senare hade minst 500 celledelningar registrerats [Hayflick L, pers medd].

Nyligen har en forskargrupp utvecklat en musmodell där man kunde stänga av och återställa telomerasaktiviteten [12]. Utan telomerasaktivitet uppvisade

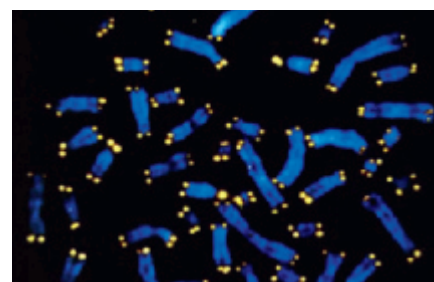


Foto: UCLA Newsroom

Figur 1. Kromosomer ses i blått och telomerer i gult. Rita Effros (professor, University of California, Los Angeles) visade 2008 att telomerer förkortades vid kronisk stress med förhöjd kortisolspiegel.

mössen tecken på för tidigt åldrande, tecken som försvann när telomerasaktiviteten kopplades på igen. En extrapolering från mus till människa försvåras emellertid av att musen har mycket längre telomerer och telomerasaktivitet i fler vävnader [13].

Debatten om huruvida förkortningar av telomerernas längd orsakas av sjukdomar eller om förkortningen åtminstone är en bidragande orsak är inte avslutad. Resonemanget i min medicinska kommentar i Läkartidningen 2003 [14] har fortfarande sin giltighet. Ett exempel är att von Zglinicki (Newcastle University, Storbritannien) påvisade förkortade telomerer hos patienter med vasculär demens men tvekade att kalla det en riskfaktor [15]. Senare visade han att korta telomerer hos patienter med apoplexi är en markör för ökad mortalitet, demens och försämrade kognitiva funktioner [16]. Hos en kohort av 70-åringar kunde man emellertid inte visa korrelationer mellan telomerlängd och en rad kognitiva och fysikaliska parametrar [17], medan hos 85-åriga och äldre telomerlängden var så instabil att beräkning av korrelationer var meningslös [18]. Detta axplock av arbeten från en av många goda forskargrupper är avsett att illustrera osäkerheten kring vad telomerlängden, typiskt mätt för monocytter i blod, betyder.

Så länge den molekylära biologin och genetiken utvecklats har den haft kommersiella intressen som följeslagare, med domstolsförhandlingar om patents



ANDRUS VIIDIK
professor emeritus, Aarhus universitet, Wien, Österrike
av@ana.au.dk

giltighet och rätta ägare i släptåg. Här kan nämnas striden mellan Roche och Promega om rätten till att marknadsföra enzymet Taq-polymeras, som är en nödvändig ingrediens för polymeraskedjereaktion (PCR). Inte så rent kommersiell är striden mellan intressegrupper och Myraid Genetics om patenten och därmed de höga priserna för diagnostisk testning av BCRA1 och BCRA2, i vilka vissa mutationer ökar risken för bröstcancer markant. Myriad delar vinsterna med University of Utah. En annan strid där ett universitet (Wisconsin) är inblandat på liknande sätt handlar om patent på element i stamcellsteknologin. Ett på diskutabelt kommersiellt utnyttjande av kunskapen om människans genetik – SNP eller enbaspolymorfi – har jag behandlat i en medicinsk kommentar [19] och Läkartidningen i en nyhetsartikel [20].

Till slut kommer nu två aktuella bolagsbildningar som saluför mätning av telomerlängden att diskuteras. Den ena av dem, »Telome Health« (Menlo Park, CA, USA), har Elizabeth Blackburn som den prominenta bland stiftarna, och den andra är »Life Length« i Madrid med cancerforskaren Maria Blasco som grundare. Både saluför eller planerar att saluföra sådana test till allmänheten. Mitch Leslie (»contributing corre-

spondent« i Sciences redaktion) har sett närmare på de två bolagen och intervjuat en rad forskare inom fältet [21].

Kan telomerlängden förutsäga hur vi åldras och om vi är sårbara för kroniska sjukdomar? Elizabeth Blackburn säger att det kan hjälpa att lägga om livsstilen, medan Carol Greider (som hon delade Nobelpriset med) svarar ett bestämt nej. Greider tillägger att det är osäkert hur man bäst mäter telomerlängd. »Telome Health« använder sig av Q-PCR (kvantitativ polymeraskedjereaktion), som mäter genomsnittliga längder för en grupp av celler, medan »Life Length« utnyttjar Q-FISH-tekniken (kvantitativ in situ-hybridisering), vilket möjliggör mätningar av individuella celler.

Forskare med relationer till ett av bolagen medger att sambanden mellan telomerlängd och kroniska sjukdomar är korrelationer som ingenting kan säga om orsak och verkan, och där olika studier har kommit till motstridiga resultat. Ett kanadensiskt bolag mäter således telomerlängd enbart för forskningsprojekt samt för några sällsynta sjukdomar såsom dyskeratosis congenita. Neutrala bedömare är nog eniga om att fältet inte är moget för utbudande till allmänheten.

Min diskussion här har visat hur en del av den molekylära biologin och genetiken utvecklats under drygt 50 år efter

ett paradigmskifte. Många forskare har bidragit med små eller stora pusselbitar till vår kunskapspool. Fyra av dem har fått Nobelpriset. Några namn saknas i prisförteckningen. Andra forskare har belönats på andra sätt – åter andra inte alls. En del universitet som ställt resurser till förfogande har fått del av kommersiella vinster – andra inte alls. Entreprenörer har i den vetenskapliga litteraturen ofta haft ett gratis »ta självbord«. Men vi lever ju – tack och lov – i ett liberalt samhälle.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961;25:585-621.
7. Blackburn EH, Gall JG. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*. *J Mol Biol.* 1978;120:33-53.
9. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell.* 1985;43:405-13.
11. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science.* 1998;279:349-52.
21. Leslie M. Cell biology. Are telomere tests ready for prime time? *Science.* 2011;332:414-5.

Läs mer Fullständig referenslista
Lakartidningen.se

apropå! Nya sjukhus

Enkelrum – dyrt, farligt och tråkigt

Enkelrum ska det nu vara överallt där nya sjukhus byggs med flaggskeppet Nya Karolinska sjukhuset som avskräckande exempel (»Framtidens sjukhus«, LT 19/2011, sidorna 1032-9). Tyvärr kommer vurmen från min egen specialitet, infektionssjukdomar. Det är sant att infektionssjukvården paradoxalt nog orsakar färre nosokomiala infektioner än flertalet andra discipliner.

Den dyra lärdom man dragit av detta tycks vara att det är enkelrummen inom infektionssjukvården som gör att smitta inte sprider sig mellan patienterna, och därför ska detta bli normen. Men så är det helt enkelt inte, för redan på den tid (jag minns, för jag var med) då vi hade huvud-

sakligen flerbäddsrum var vi ledande i att undvika nosokomiala/iatrogena infektioner.

Nej, det viktigaste skälet var och är att infektionspersonal är väl förtrogen med barriärvård och praktiserar sådan regelbundet (t ex tvättar sig noggrant och byter överdragskläder inför skötsel av olika patienter). Forskningen stöder att det i huvudsak är personalen som sprider infektioner mellan patienterna. Därför är det en i dessa frågor välutbildad och välförsedd stab som är främsta garanten mot sjukhusinfektioner.

Det är uppenbart att de personer som konstruerar sjukhusen, inklusive deras rådgivare ur sjukvården, aldrig varit sjuka, en brist som »tråkigt«

nog vidlåder de flesta läkare. För hade de sådana erfarenheter skulle de inte vilja ligga ensamma på ett sjukrum. Det är en trygghet och oftast en glädje att få dela sina krämpor med någon, kanske till och med finna tröst i att det finns de som är sjukare än jag och som jag kan hjälpa då jag bättrat på mig.

Det är inte en snarkande medpatient som gör att jag har svårt att sova utan ångesten över vad sjukdomen ska leda till, och då är ensamheten ännu ett hot. Vård på sjukhus är (eller har åtminstone varit) också en av de kvarvarande institutioner där människor av olika samhällsklasser kan mötas bokstavligen avklädda, och där

nya och annars osannolika vänskapsband kan knytas.

Och så säkerheten. Blir jag plötsligt dålig kan mina medpatienter larma personalen. Nu krävs det i stället mycket tät besök av personal på varje enkelrum, och det förefaller inte vara på personalsidan som man ämnar göra de största nyinvesteringarna.

Antalet patienter per ytenhet blir självfallet mycket mindre med enkelrumsfilosofin, till mycket stora kostnader förstås.

Sjuk och ensam, nej tack.



Sven Britton
infektionsläkare,
Stockholm; enkel- och
flerbäddspatient vid
ett flertal tillfällen
sven.britton@ki.se