



GENTEKNIKNÄMNDEN
THE SWEDISH GENE TECHNOLOGY ADVISORY BOARD

Konferensrapport

Åldrandets genetik

Referat av den populär- och tvärvetenskapliga konferensen
”Åldrandets genetik” i Riksdagen den 18 oktober 2006



Bild: ”Den nya Ålderstrappan”
Illustratör: Gumilla Kvarnström



Innehåll

Inledning	2
Välkommen	2
Naturligt och sjukligt åldrande – en översikt (Andrus Viidik)	3
Teorier om åldrandets mekanismer	5
Genetik och epigenetik (Tomas Ekström)	5
”Åldrandet” i ett evolutionsperspektiv (Brun Ulfhake)	7
Felveckning av proteiner – ALS, Alzheimer (Mikael Oliveberg)	9
Orsakas åldrande av en energikris i cellens mitokondrier? (Nils-Göran Larsson)	10
Cellkärnans ”DNA-vakt” och åldrandet (Johan Högberg)	12
Varför åldras vi så olika – arv och miljö (Nancy Pedersen)	13
Åldersrelaterade sjukdomars genetik	15
Osteoporos och genetik (Östen Ljunggren)	15
Kardiovaskulära sjukdomar, åderförkalkning (Johan Frostegård)	16
Åldersdiabetes (Per-Olof Berggren)	18
Alzheimer och övriga demenssjukdomar (Caroline Graff)	19
Sensoriskt bortfall – hörselnedsättning (Mats Ulfendahl)	21
Åldersrelaterad cancertgenetik (Bengt Westermark)	22
Stamceller – vår tids jungfrukälla? (Jonas Frisé)	25
Stamcells- och genterapi i kliniken – kan man bli äldre? (Gösta Gahrton)	26
Genetik i praktiken	28
Utförande av panel (Gunnar Akner, Tomas Ekström, Johan Frostegård, Catharina Larsson, Thomas Nyström, Nancy Pedersen, Nils Uddenberg)	



Inledning

Vad styr människans åldrande? Är det förutbestämda genetiska program eller ett successivt slitage av flera olika organ som så småningom oundvikligen leder till döden? Vilken roll spelar ärftliga faktorer för åldrandet jämfört med livsstil och övriga miljöfaktorer? Går det att motverka det normala åldrandet? Kan människans maximala livslängd förlängas och är det i så fall önskvärt?

Det var några av de frågor som togs upp vid konferensen ”Åldrandets genetik”, som hölls i riksdagshuset i Stockholm den 18 oktober 2006. Konferensen anordnades av Gentekniknämnden samt följande medarrangörer:

Cancerfonden, Forskningsrådet för Arbetsliv och Socialvetenskap, Karolinska Institutet, Kungliga Vetenskapsakademien, Pensionärernas Riksorganisation, Statens Folkhälsoinstitut, Sveriges Kommuner och Landsting, Sällskapet Riksdagsmän och Forskare, Vetenskap & Allmänhet och Vinnova.

Denna rapport är ett populärvetenskapligt referat från konferensen. Texten har skrivits av Anders Nystrand, leg läkare och medicinjournalist och faktagranskats av respektive föredragshållare och deltagare i paneldebatten. Skriften innehåller sammanfattningar av föredragen (med samma ordningsföljd och huvudrubriker som i konferensprogrammet) samt kort referat av efterföljande paneldebatt.

Välkommen

Åhörarna hälsades välkomna av **Majléne Westerlund Panke**, ordförande i Sällskapet riksdagsmän och forskare. Hon sade att det tycks finnas en övertro på vetenskapens möjligheter att förlänga livet och till och med göra oss odödliga. Människors tro på evigt liv i himlen verkar alltmer ersättas med tro på evigt liv på jorden.

Gentekniknämndens ordförande **Gunnar Björne** konstaterade att medellivslängden under de senaste århundradena har ökat kraftigt i hela Västvärlden. Däremot har inte människans maximala livslängd förändrats nämnvärt – vi tycks kunna bli högst cirka 120 år gamla. Forskarna har genom att förändra enstaka gener lyckats förlänga livet högst betydligt hos vissa modellorganismer. Men människans åldrande är betydligt mer komplicerat.

Konferensens moderator **Bengt Westerberg**, ordförande i Vetenskapsrådet, citerade en teoretisk gerontolog vid Cambridge University. Denne har nyligen hävdade att den första människa på jorden som kommer att fylla tusen år redan har hunnit bli 60 år! Bengt Westerberg hoppades att konferensen skulle kunna bringa klarhet i om det finns någon grund för sådana optimistiska tongångar...



Naturligt och sjukligt åldrande – en översikt (Andrus Viidik)

Det inledande föredraget hölls av **Andrus Viidik**, professor emeritus i anatomi vid universitetet i Århus, Danmark och Guest Senior Scientist vid SMZ Sophienspital, Wien, Österrike. Han konstaterade att människans medellivslängd i flera tusen år har varit cirka 35-40 år. Det var först för ett par hundra år sedan som vår medellivslängd började öka (i Sverige är den nu för kvinnor cirka 83 år och för män 79 år). Den hittills äldsta kända människan i världen var fransyskan Jeanne Calment, som avled år 1997 – hon blev 122 och ett halvt år gammal.

Sjukdomar med för tidigt åldrande

Andrus Viidik berättade om två sällsynta genetiska sjukdomar som karaktäriseras av för tidigt åldrande. Werners syndrom orsakas av en defekt i en gen som ger upphov till proteiner som är nödvändiga för att DNA-molekylen ska fungera normalt. De som drabbas av Werners syndrom ser betydligt äldre ut än normalt, och de dör ofta vid 40-45 års ålder, oftast i hjärt- och kärlsjukdomar eller cancer. Progeria (Hutchinson-Gilfords syndrom) orsakas av en defekt i genen som ger upphov till proteinet lamin A, som är en viktig komponent i cellkärnans membran. Patienter med progeria dör vanligen redan i tonåren.

Forskning om dessa båda sällsynta sjukdomar har gett en del ledtrådar om åldrandets mekanismer, men enligt Andrus Viidik kan de endast ge begränsad kunskap om vad som orsakar det naturliga åldrandet. Det beror bl.a. på att dessa sjukdomar orsakas av två helt olika genetiska defekter och att de patienter som drabbas inte alls uppvisar alla tecken på åldrande som t.ex. kan ses hos ”normala” 80-90-åringar.

Arv och miljö...

Andrus Viidik räknade upp en rad faktorer som påverkar åldrandet såväl positivt som negativt. Stor betydelse har förstås våra gener (arvsanlag), som bl.a. påverkar vår motståndskraft mot sjukdomar och skador samt vår benägenhet att drabbas av olika åldersrelaterade tillstånd. Genetiska faktorer kan alltså både påskynda och bromsa åldrandet.

Till miljöfaktorer räknas vår livsstil och våra levnadsvanor samt vår yttre miljö. Exempel på livsstilsfaktorer som motverkar åldrandet är fysisk aktivitet (motion) och balanserad kost, medan övervikt och inaktivitet samt tobaksrökning och hög alkoholkonsumtion påskyndar åldrandet. Som alltid är det fråga om ett komplicerat samspel mellan arv och miljö. Andrus Viidik nämnde Winston Churchill som exempel på att ett gynnsamt arv kan motverka negativa miljöfaktorer. Churchill blev över 90 år trots att han var överviktig, rökte och drack mycket konjak och whisky.



Vi blir äldre och friskare

Andrus Viidik presenterade diagram över hur livslängden i olika länder har ökat under de senaste årtiondena. Uppföljande studier av 60-åriga kvinnor i Österrike har t.ex. visat att inte bara den förväntade livslängden utan också återstående år med god eller rimlig hälsa (enligt kvinnorna själva) har ökat kraftigt. Detta tyder på att man även får fler år med bra livskvalitet när livslängden ökar – vi blir alltså både äldre och lever friska längre.

Kan man skilja mellan naturligt och sjukligt åldrande? Andrus Viidik påpekade att det med tiden uppstår ett ökat antal små skador i alla organ. Dessa bidrar till att organens funktioner försämras – olika mycket för olika individer och för olika organ hos samma individ. När en kritisk nivå uppnås kan man säga att det har uppstått en åldersrelaterad sjukdom i det drabbade organet.

Andrus Viidik ansåg att det med tiden blir allt mindre meningsfullt att skilja mellan åldrande och sjukdom – gränsen blir allt otydligare. I de allra äldsta åldersgrupperna är frånvaro av sjukdom sällsynt, och ju äldre man blir, desto fler sjukdomar drabbas man som regel av. Han konstaterade att vi är långt ifrån att kunna fördröja det naturliga åldrandet, medan flera åldersrelaterade sjukdomar kan behandlas mer eller mindre framgångsrikt.

Hur många gener påverkar åldrandet?

Det finns idag många data om åldersförändringar i olika organ. Men enligt Andrus Viidik har forskarna ännu svårt att mäta en människas fysiologiska ålder – i motsats till den kronologiska. I bl.a. USA har man gjort stora försök att hitta s.k. åldersmärkorer, men hittills utan att lyckas.

Man vet inte heller hur många gener som påverkar åldrandet. Totalt har människan omkring 25 000 ”riktiga” gener, som kodar för (dvs. kan ge upphov till) proteiner. Dessutom har vi ett okänt antal gensekvenser som kodar för molekyler (exempelvis mikro-RNA) som styr ”riktiga” genes funktioner. Mycket är ännu oklart om hur dessa gener samspelar, liksom om hur olika varianter av samma gen påverkar genens funktion.

Andrus Viidik tog risplantan som exempel. Utbyte av en DNA-byggsten (nukleotiden guanin mot adenin) på ett speciellt ställe i arvsmassan gör att aminosyran prolin byts ut mot aminosyran serin. Denna enda förändring gör att risplantan blir motståndskraftig mot översvämning. Liknande enstaka variationer i en stor mängd gener



hos människor kan på olika sätt påverka åldrandet, vilket illustrerar hur komplexa sambanden kan vara.

Teorier om åldrandets mekanismer

GENETIK OCH EPIGENETIK (TOMAS EKSTRÖM)

Arvsmassan, DNA, utgör själva ”byggplanen” för alla organismer. **Tomas Ekström**, professor i molekylär cellbiologi, Karolinska Institutet i Stockholm, betonade att det avgörande är hur denna byggplan används. De mekanismer som styr hur våra gener fungerar kallas med ett gemensamt namn för epigenetiska faktorer. De kontrollerar exempelvis hur gener läses av och vilka gener som ska ”slås på” respektive ”slås av” i olika typer av celler. Enligt Tomas Ekström är epigenetiken arvsmassans fönster mot omvärlden – länken mellan arv och miljö.

Två meter DNA i varje cellkärna

Bildningen av proteiner, som svarar för livsprocesserna hos alla organismer, styrs enligt den s.k. centrala dogmen. Den innebär att DNA innehåller information i form av nukleotider (”bokstäver”), och bestämda avsnitt av DNA bildar gener. Vid transkriptionen överförs information från DNA till budbärarmolekylen mRNA (messenger-RNA). Denna budbärarmolekyl för vidare informationen i form av RNA, som vid translationen översätts till aminosyror. Aminosyrorna kopplas ihop och bildar tiotusentals olika proteiner, som sedan utför sina olika uppgifter i cellen.

Tomas Ekström påpekade att det i varje mänsklig cellkärna finns cirka två meter DNA – tätt ihoppackat. En människa består av omkring 50 tusen miljarder celler. Det betyder att en enda människas DNA har en total längd på ungefär 100 miljarder kilometer – det motsvarar 2,5 miljoner varv runt jorden!

Så stora mängder genetisk information måste omsorgsfullt kontrolleras. Ritningen är viktig, men den måste användas specifikt i olika celler och vid givna tidpunkter. Alla gener uttrycks inte alltid och inte i alla celltyper. En levercell använder t.ex. inte samma uppsättning av gener som en nervcell. Den epigenetiska kontrollen av genavläsningen och geners aktivitet är avgörande för bl.a. cellers specialisering, t.ex. att en levercell blir just en levercell.

Genetiska och epigenetiska studier av åldrande

Studier av åldrande kan bl.a. inriktas på personer som har blivit mycket gamla, tvillingpar i olika åldrar samt familjer som har många gamla medlemmar. Man kan också göra uppföljande studier av stora befolkningsgrupper i olika åldrar. Forskning om



Åldrandets mekanismer kan handla om hur genetiska förändringar (mutationer) i DNA leder till sjukdom. Man kan även studera epigenetiska mekanismer som förändrar användningen av gener och därmed leder till sjukdom och åldrande.

Tomas Ekström nämnde en del ”kandidatgener” som forskarna har associerat med livslängd. Dessa gener kan ha betydelse var för sig men samverkar också med varandra. En huvudgrupp av gener som påverkar åldrandet är s.k. proinflammatoriska gener. Dessa gynnar inflammation och ökar risken för exempelvis åderförkalkning och därmed hjärt- och kärlsjukdomar samt ledinflammation (artrit). Bland cancerrelaterade gener finns onkgener (förändrade tillväxtfaktorer som driver på tumörutveckling) och tumörsuppressorgener (som bromsar cancertillväxt).

Fria radikaler och oxidativ stress

Våra celler utsätts ständigt för påverkan från vår livsstil och vår miljö. Något som är svårt att undvika är s.k. oxidativ stress. Priset för att vi måste andas in syre är att det i samband med den normala ämnesomsättningen bildas s.k. fria radikaler (aktivt syre). Dessa molekyler kan reagera med bl.a. DNA och orsaka förändringar som inte går att reparera. Sådan oxidativ stress anses bidra till åldrandet och bidrar sannolikt även till exempelvis Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom och cancer.

Fria radikaler kan inte bara direkt skada DNA utan även påverka epigenetiken, dvs. förändra användningen av gener. Det finns s.k. stressresponsgener som motverkar oxidativ stress, t.ex. gener för antioxiderande enzymer. Förändringar av sådana gener – liksom användningen av generna – kan också påverka åldrandet.

Epigenetiska skillnader

Enligt Tomas Ekström kan epigenetiska skillnader förklara varför två enäggstvillingar (som ju har identisk arvs massa) inte alltid drabbas av samma sjukdom. Två centrala epigenetiska komponenter är DNA-metylering och histonmodifiering. Dessa molekylära mekanismer är åldersberoende och påverkar starkt arvs massans egenskaper.

Det har t.ex. visat sig att ”överaktiv” DNA-metylering förkortar överlevnaden hos patienter med kronisk njursvikt. Tomas Ekström trodde att det i framtiden kommer att utvecklas allt fler läkemedel som påverkar epigenetiska faktorer.



”ÅLD RAND E T” I E T T E V O L U T I O N S P E R S P E K T I V (B R U N U L F H A K E)

Hur har evolutionen påverkat det mänskliga åldrandet? **Brun Ulfhake**, professor i anatomi, Karolinska Institutet i Stockholm, konstaterade att vi åldras på grund av att vårt cellmaskineri så småningom slits ut då förmågan till reparation inte räcker till. Faktorer i omgivningen och grundläggande cellprocesser ger upphov till cellskador som om de inte repareras ansamlas och stör den normala cellfunktionen. Detta leder till slut till att individen går under.

Om omgivningstrycket ökar (dvs. om livsvillkoren blir svårare så att den totala belastningen på organismen ökar) tilltar obalansen mellan slitage och underhåll och då accelererar åldrandet. Omvänt leder minskat omgivningstryck till förbättrad förmåga att reparera och underhålla cellerna, vilket minskar sannolikheten för att individen ska dö.

Styrs åldrandet av genetiska program?

Enligt en teori är åldrandet genetiskt programmerat. Åldrandet avslutar det genetiska program som styr olika faser i livscykeln; fosterutveckling, pubertet, reproduktion, menopaus etc. Enligt teorin har evolutionen drivit fram dessa genetiska program för att gynna respektive art, t.ex. för att optimera varje arts populationsstorlek och för att underlätta generationsväxlingar och anpassning till miljön. Vår maximala livslängd skulle därmed vara tämligen fixerad.

De som invänder mot denna teori hävdar bl.a. att evolutionens selektionstryck hittills inte har påverkat åldrandet. I naturen dör de allra flesta individer långt innan de blir infertila och innan de visar tecken på åldrande. Det är först under senare tid som människan (och tama djur) haft en så skyddad tillvaro och trycket från omgivningen minskat. Det är alldeles för kort tid för att några gener som gynnar åldrandet skulle ha hunnit selekterats fram – men kanske har en sådan process för människans del nu inletts.

Gener som påverkar åldrandet

Brun Ulfhake berättade att man under de senaste femton åren har identifierat ett dusintal gener som påverkar individens livslängd, och man kan förvänta sig att allt fler hittas. Men hittills har ingen av dessa gener visat sig vara avgörande för åldrandet. Det verkar vara kombinationen av ett stort antal olika gener som har betydelse – ingen gen tycks hålla i taktpinnen. Om en enda gen vore avgörande så skulle en mutation i just den genen ha kunnat framkalla ”immunitet” mot åldrande inom arten.



Flera av de gener som förknippats med åldrande har betydelse för cellens energiproduktion och försvar mot oxidativ stress (fria syreradikaler) samt reparation och underhåll av cellen. Andra är involverade i cellens tillväxt, delning och programmerad celldöd (dvs. cellers naturliga sätt att begå självmord för att gamla celler ska ersättas med nya).

Minskat födointag ger längre livslängd

Minskat födointag (s.k. kalori restriktion) har i experimentella studier visat sig öka den genomsnittliga livslängden hos ett flertal arter, bl.a. maskar, flugor samt råttor och andra gnagare (man vet dock inte om detta även gäller människor). Detta i kombination med att flera gener som är viktiga för åldrandet påverkar cellens energiproduktion har lett fram till en teori om att många arter balanserar fortplantning och därmed hög energiproduktion mot överlevnad.

Evolutionen skulle enligt denna teori ha selekterat fram organismer som klarar att växla mellan förhållanden som prioriterar förökning respektive lång livslängd. När tillgången på föda är god prioriteras förökning på bekostnad av reparation och underhåll av organismen, och detta leder samtidigt till snabbare åldrande. Om tillgången på föda däremot är dålig förökar sig arten mindre medan reparation och underhåll av organismen ökar så att åldrandet blir långsammare.

Åldrandet inte meningen?

Enligt denna teori skulle alltså balansen mellan omgivningstrycket (framför allt tillgången på föda) och de mekanismer som reparerar och underhåller cellerna bestämma hur gammal en individ blir. Ju mer en art har investerat i förmåga till underhåll och reparation, desto längre är den förväntade livslängden. Denna investering antas dock ske på bekostnad av artens reproduktion. Detta återspeglas i att arter med lång livscykel också har lång reproduktionscykel medan arter med kort livscykel har motsvarande kort generationsväxling.

Vi människor har ett bra försvarssystem, och vi har en särställning eftersom vi kan påverka miljön – ”omgivningstrycket”. Det är en huvudorsak till att medellivslängden i vårt land under de senaste 200 åren har ökat från cirka 35 till 80 år. Att få fram ”ungdomsdroger” är kanske inte realistiskt, men genom att påverka omgivningstrycket kan vi påverka även de gener som spelar roll för åldrandet. Brun Ulfhake avslutade med reflektionen att det i ett evolutionsperspektiv nog aldrig var meningen att vi skulle åldras – åldrandet kan ses som en artefakt av den mänskliga civilisationen.



Felveckning av proteiner – ALS, Alzheimer (Mikael Oliveberg)

Kan sjukdomar som karaktäriseras av att proteiner veckas fel och klibbar ihop ge ledtrådar om åldrandets mekanismer? **Mikael Oliveberg**, professor i biokemi vid Stockholms universitet, redogjorde för mekanismerna vid några av våra svåraste nervsjukdomar, framför allt Alzheimers sjukdom och ALS (amyotrofisk lateralskleros). På senare år har forskarna genom studier av genförändrade modellorganismer fått en klarare bild av vad som händer i de tidigaste stadierna av dessa sjukdomar.

Olika sjukdomar – samma orsak?

Vår arvs massa kan ge upphov till tiotusentals olika proteiner, som vart och ett har sin unika funktion. För att proteinerna ska fungera måste de veckas på ett speciellt sätt. Proteinerna hittar som regel själva sin rätta form, och om något går fel ser speciella hjälparproteiner (chaperoner) till att det felveckade proteinet rätas ut. Men om dessa styrmekanismer av någon anledning inte fungerar kan felaktigt veckade proteiner klibba ihop och så småningom orsaka sjukdom.

När proteinerna förlorar formen och klumpar ihop sig kan följden bli att cellerna dör i förtid, vilket sker vid s.k. neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers sjukdom och ALS. Dessa kan te sig sig mycket olika men ändå ha liknande grundorsaker.

Proteininlagring i hjärnan vid Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom har fått sitt namn efter den tyske neurologen Alois Alzheimer, som för hundra år sedan observerade karaktäristiska förändringar (plack) i hjärnan hos sina avlidna patienter. Numera vet man att det vid sjukdomen råder en onormal omsättning av proteinet beta-amyloid, som klibbar ihop sig och lagras in i hjärnan. Det bildas s.k. neurofibriller och olösliga amyloida plack.

Man har länge trott att det är dessa synliga proteinansamlingar som orsakar nervcellsdöden vid Alzheimers sjukdom. Men på senare år har en del forskare börjat tvivla. Det finns nämligen tecken som tyder på att det inte är själva placken utan de mer gåtfulla förstadierna till dessa som är skadligast.

ALS – mutationer förändrar protein

ALS orsakas av proteinet SOD (superoxiddismutas), som normalt tar hand om fria syreradikaler och därmed skyddar cellen från oxidativ stress. Under sjukdomen veckas SOD-proteinet fel, vilket i sin tur utlöser onormal nervcellsdöd. SOD bildar klumpar i ryggmärgen, och ibland kan man se synliga ansamlingar inne i motoriska nervceller (dvs. nervceller som styr musklers rörelser).



Idag känner forskarna till mer än 100 olika mutationer i SOD-genen som kan orsaka ALS. Enligt Mikael Oliveberg är SOD-proteinets inneboende svaghet en viktig förklaring till att ALS uppkommer. Proteinet har ”svaga kanter” som gör att det har svårt att hålla formen. Mutationerna drabbar ofta de skyddande kanterna, vilket gör proteinet ännu mer instabilt och blottar proteinets kärna, som man misstänker kan vara toxisk för cellen och bidra till nervcellsödöden.

Stabiliserande läkemedel i framtiden?

Mikael Oliveberg nämnde även amyloidos, Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och Skellefteåsjukan som exempel på proteinsjukdomar som yttrar sig olika men som har liknande molekylära förstadiet. Liksom vid ALS och Alzheimers misstänker man att det är de tidiga förändringarna av proteinerna som är skadligast och ger signalerna till alltför tidig celledöden.

Varför ger sådana sjukdomar symtom först vid relativt hög ålder – trots att man vet att patienterna redan tidigt i livet har skadade proteiner? Enligt Mikael Oliveberg beror det på en kritisk balans mellan proteinernas felveckning och cellernas skydds- och kvalitetskontroll. I det längsta försöker hjälparproteinerna (t.ex. chaperonerna) rätta ut och vecka proteinerna rätt, och cellen har även mekanismer för borttransport och nedbrytning av felaktiga proteiner. Det är först när dessa försvarsmekanismer inte längre räcker till som sjukdomen tar överhanden.

Mikael Oliveberg hoppades att man i framtiden ska kunna behandla dessa sjukdomar med läkemedel som gör att instabila proteiner veckar sig rätt eller som stryper produktionen av de felaktiga proteinerna. Han nämnde att man i laboratorieförsök har lyckats förlänga överlevnaden hos ALS-möss från 18 till 22 veckor genom att stimulera chaperonerna. Man har också uppnått positiva effekter genom att stänga av produktionen av SOD-proteinet med s.k. RNA-interferens (en mekanism som belönades med årets Nobelpris i fysiologi eller medicin). Det pågår även arbete med att ta fram ett sorts ”kemiskt stödbandage” för de instabila proteinerna.

ORSAKAS ÅLDRADET AV EN ENERGIKRIS I CELLENS MITOKONDRIER? (NILS-GÖRAN LARSSON)

Vilken roll spelar cellens kraftverk, mitokondrierna, i åldrandet? **Nils-Göran Larsson**, professor i mitokondriell genetik, Karolinska Institutet i Huddinge, konstaterade att våra kroppar i ett evolutionärt perspektiv är ”slit-och-släng-produkter”. Det viktiga att att våra gener överförs till nästa generation, inte att enskilda individer blir gamla. Man ser sällan åldrande i naturen, och det har inte funnits något selektions-



tryck som gynnat hög ålder. De resurser som kroppen använder för underhåll och reparation av cellerna har anpassats till den förväntade livslängden i naturen.

Gradvis försämring av många organsystem

Nils-Göran Larsson definierade åldrande som en gradvis försämring av kroppens funktioner, kopplad till lägre fruktsamhet och högre dödlighet allteftersom organismen blir äldre. Under livets gång sker det i cellerna en successiv ansamling av skadliga förändringar som våra olika reparations- och underhållssystem i längden inte klarar av att förhindra.

Enligt Nils-Göran Larsson orsakas åldrandet alltså inte av aktiva genetiska program – livet kan inte liknas vid något slags ”klippkort” som vid bestämda tidpunkter klipps av och så småningom tar slut. Avgörande för livslängden är istället ackumulerade skador som påverkar många olika organsystem. Därför är det också svårt att motverka åldrandet och förlänga den maximala livslängden.

Mitokondrierna – cellens kraftverk

Sedan länge anses mitokondrierna – cellens kraftverk – spela en viktig roll i åldrandet. För att cellen ska kunna fullgöra sina uppgifter behöver den energi, och denna energi skapas i mitokondrierna genom en process som kallas cellandning. Den innebär att det syre vi andas in och glukos från den mat vi äter omvandlas till energirika föreningar som cellen kan använda som bränsle.

Mitokondrierna har en egen arvs massa, mitokondrie-DNA, som styr deras funktioner. Det finns flera sällsynta ärftliga sjukdomar som beror på skadliga förändringar i mitokondrierna, t.ex. mutationer i mitokondrie-DNA. Försämrad mitokondriefunktion anses också spela roll vid flera folksjukdomar, t.ex. hjärtsvikt, vissa typer av cancer, diabetes och Parkinsons sjukdom. Vissa läkemedel mot HIV-AIDS påverkar mitokondrierna, vilket kan leda till biverkningar som muskelsvikt eller dövhet.

Försämrad cellandning orsak till åldrande?

Mutationer i mitokondrie-DNA leder till försämrad cellandning och till att cellen får mindre energi. Skador i mitokondrierna kan också öka produktionen av fria syreradikaler och därmed utsätta cellen för ökad oxidativ stress. Allt detta kan leda till ökad celledöd och till att vävnadens funktion försämras.

När vi åldras sker en gradvis försämring av mitokondriernas funktion. Det är dock svårt att skilja normalt åldrande från åldrandesjukdomar – alla personer över 40 år har förvärvade mutationer i kroppens mitokondrie-DNA. Mätningar av mitokondrie-



funktionen har visat att äldre människor ofta har starkt nedsatt cellandning i vävnader som hjärna, hjärta, skelettmuskel och tjocktarm.

Snabbt åldrande hos möss

Nils-Göran Larssons forskargrupp har med genetiska metoder framställt en musstam som drabbas av kraftigt ökat antal mutationer i mitokondrie-DNA. Med hjälp av dessa möss har man studerat sambandet mellan skador i mitokondrie-DNA och åldrande. Dessa möss verkar fullt friska fram till 3-4 månaders ålder, men därefter får de en rad tecken på alltför tidigt åldrande. De drabbas bl.a. av benskörhet, gråa hår och håravfall, blodbrist, hjärtförstoring och förlust av underhudsfett. En normal laboriemus lever i 2-3 år, men dessa genetiskt förändrade möss åldras betydligt snabbare.

Resultaten visar alltså att ökad ansamling av mutationer i mitokondrie-DNA hos möss leder till symtom som tyder på för tidigt åldrande. Man vet ännu inte vilken relativ betydelse detta har för normalt åldrande. Det är inte heller kartlagt vilka molekylära mekanismer som ligger bakom det accelererande åldrande hos dessa möss. Med tanke på tidigare forskning kunde man förvänta sig att fria syreradikaler och oxidativ stress skulle ha stor betydelse, men enligt Nils-Göran Larsson spelade dessa faktorer inte någon avgörande roll i denna studie.

Cellkärnans ”DNA-vakt” och åldrandet (Johan Högberg)

Kan åldrandet påskyndas av tumörsuppressorgen p53, som normalt motverkar cancer? **Johan Högberg**, professor i toxikologi, Institutet för miljömedicin i Stockholm, konstaterade att det finns starka belegg för att genen p53 och det protein som den ger upphov till skyddar mot uppkomst av tumörer. P53 aktiveras av DNA-skador och förhindrar uppkomst av mutationer, därav begreppet DNA-vakt. Såväl möss som människor som har medfödda mutationer i p53-genen drabbas tidigt av cancer i bl.a. hjärna, bröst, binjure, bindväv och skelett. I de flesta tumörer hos människor är p53:s funktion utslagen. Flera studier tyder också på att mutationer i p53 försämrar prognosen vid olika cancersjukdomar.

Detta försvar mot cancer anses så centralt att forskarna försöker få fram nya cancerläkemedel som påverkar funktionen hos p53. Man kan t.ex. försöka reaktivera muterat (skadat) p53, hämma nedbrytningen av normalt p53 eller tillföra normalt p53 som dödar cancerceller.



Överaktivt p53 negativt?

För några år sedan gjorde amerikanska cancerforskare ett uppmärksammat fynd om p53 (publicerat i tidskriften Nature år 2002, 415:45-53). De fick fram genetiskt förändrade möss som hade onormalt hög aktivitet av p53. Dessa möss blev – som förväntat – extra skyddade mot cancersjukdomar. Men trots att de inte fick cancer förkortades deras livslängd jämfört med normala möss, vilket var överraskande.

Mössen med överaktivt p53 uppvisade också tydliga tecken på för tidigt åldrande. Deras kroppsvikt blev lägre, musklerna tillbakabildades, underhudsfettet minskade och huden blev tunnare. De drabbades också av pälsavfall, benskörhet (osteoporos) och blev kutryggiga. Enligt Johan Högberg har flera andra försök med genmodifierade möss stött dessa resultat, men en del har pekat i annan riktning.

Skyddar mot cancer men accelererar åldrandet?

En studie av människor tyder också på att p53 kan vara en gen som balanserar cancerriks mot livslängden. Forskarna studerade överlevnadskurvor för drygt 1 200 människor över 85 års ålder. Det visade sig att de som hade genvarianter som kan medföra låg p53-aktivitet oftare drabbades av cancer, men trots det levde de något längre än de som hade genvarianter som kan förknippas med hög p53-aktivitet. Antalet dödsfall i cancer var bara ungefär hälften hos personerna med mer aktivt p53 jämfört med dem med mindre aktivt p53. Men livslängden för dem med mer aktivt p53 blev ändå lägre eftersom de i betydligt högre utsträckning dog av andra orsaker, t.ex. KOL (kronisk obstruktiv lungsjukdom), njursvikt, demens och benbrott.

Enligt Johan Högberg är bevisvärdet av denna studie på människa svagt och kunskapsläget ännu oklart. Men fynden har väckt frågan om p53 är optimalt balanserat hos såväl möss som människor. Är det så att p53 skyddar mot mutationer (och därmed också mot cancer) men till priset av ett tidigare åldrande? Balanseras cancerriksken mot en åldrandeprocess? Förhoppningsvis kan framtida forskning ge säkrare svar på dessa frågor.

Varför åldras vi så olika – arv och miljö (Nancy Pedersen)

Hur stor del av åldrandet beror på arvet respektive miljön? **Nancy Pedersen**, professor i genetisk epidemiologi, Karolinska Institutet i Stockholm, konstaterade att Sveriges befolkning är en av världens äldsta; mer än 1,5 miljoner svenskar är över 65 år. Många äldre är pigga och friska medan andra upplever ålderdomen som betungande eller blir dementa. Hur mycket av variationen beror på arv och miljö – genetiska förutsättningar och samlade erfarenheter?



Genernas betydelse varierar

Forskarna använder bl.a. studier av enäggstvillingar och tvåäggstvillingar för att göra beräkningar av hur stor del av variationen i olika förmågor och personliga egenskaper som beror på exempelvis arvet, en individspecifik unik miljö respektive familjemiljön. Enligt Nancy Pedersen förklarar genetiska faktorer cirka 65 procent av variationen i olika kognitiva förmågor. För personligheten beräknas omkring 35 procent bero på arvet.

Men genetikens relativa betydelse kan variera kraftigt beroende på vilka enskilda kognitiva förmågor respektive personlighetsegenskaper som studeras. Ärftliga faktorer kan också spela olika stor roll i olika åldrar; betydelsen av såväl genetiska faktorer som miljöfaktorer kan förändras under hela livet. Ett par exempel är att arvets relativa betydelse för inlärd kunskap tycks öka något i högre åldrar, medan det tvärtom drastiskt minskar för logik och snabbhet.

Varför förändras arvets betydelse?

Nancy Pedersen nämnde några tänkbara orsaker till att arvets betydelse för vissa egenskaper minskar med åldern men håller sig stabilt för andra. Det kan bero på bortfall (dvs. att de med vissa gener dör tidigare) eller på genernas förmåga att reparera sig. Epigenetiska faktorer, dvs. kontrollen av generna, samt slumpen kan också ha betydelse. Nancy Pedersen betonade att det kan vara olika mekanismer som styr *när* man förändras respektive *hur* man förändras. Miljön är viktigare för när man börjar försämrans medan arvet är viktigare för hur snabbt försämringen går.

Olika varianter av blodfettproteinet APOE påverkar korttidsminnet. Man vet att personer som har genvarianten APOEε4 har ökad risk att drabbas av Alzheimers sjukdom. Men studier har visat att dessa personer även lång tid före insjuknandet har betydligt sämre korttidsminne än personer med andra APOE-varianter (t.ex. ε2 eller ε3).

Kan risken för Alzheimers sjukdom påverkas?

Ärftliga faktorer är alltså viktiga för Alzheimers sjukdom. Men kan man själv påverka risken för Alzheimers sjukdom – på annat sätt än att välja rätt föräldrar? Enligt Nancy Pederson är svaret ja. Tvillingstudier har t.ex. visat att risken för Alzheimers sjukdom är betydligt lägre för dem som mitt i livet håller sig mentalt aktiv. Lätt och måttlig fysisk aktivitet har också en skyddande effekt. Även personer som arbetar med människor har lägre risk att drabbas av Alzheimers sjukdom.



Nancy Pedersen betonade att det för såväl åldrandet som olika sjukdomar är fråga om ett komplext samspel mellan arv och miljö. Men miljön är oerhört viktig för de flesta aspekter på åldrandet. Betydelsen av genetiska faktorer tenderar att avta med ökad ålder, och därför finns det all anledning att med t.ex. en vettig livsstil försöka förebygga olika sjukdomar.

Åldersrelaterade sjukdomars genetik

OSTEOPOROS OCH GENETIK (ÖSTEN LJUNGGREN)

En större andel äldre människor i befolkningen ökar också förekomsten av benskörhet, osteoporos, som är en viktig orsak till benbrott. **Östen Ljunggren**, professor i benmetabolism, Uppsala universitet, berättade att det i vårt land årligen inträffar cirka 70 000 benskörhetsfrakturer, därav omkring 19 000 höftfrakturer. Antalet frakturer varierar kraftigt mellan olika länder – i den internationella statistiken ligger Sverige och Norge i topp. Att frakturerna har ökat i västvärlden under de senaste årtiondena förklaras delvis av det stigande antalet äldre i befolkningen, men ökningen anses även bero på miljö- och livsstilsfaktorer (t.ex. minskad fysisk aktivitet).

Bentätheten framför allt ärftligt betingad

Vår benmassa är som störst vid 20-30 års ålder. Kvinnor har något mindre bentäthet än män. Enligt Östen Ljunggren tyder tvillingstudier på att 70-80 procent av bentätheten är ärftligt betingad – resten beror på miljöfaktorer, t.ex. hur mycket man rör sig. Vår benvävnad omsätts hela tiden – det råder en balans mellan nedbrytning och nybildning. Osteoklaster är celler som bryter ned ben, medan osteoblaster bygger upp nytt ben.

I normala fall byggs det upp ungefär lika mycket ben som det bryts ned. Men vid osteoporos överväger nedbrytningen. Orsaker till detta kan vara bortfall av hormonet östrogen, brist på kalcium och vitamin D, tobaksrökning, inaktivitet samt vissa sjukdomar eller mediciner. Osteoporos utvecklas successivt, och som regel märker patienten inte av det förrän han eller hon drabbas av en fraktur.

Mutationer och polymorfier

I sällsynta fall orsakas benskörhet av förändringar i en enda gen. Osteogenesis imperfecta är en ovanlig ärftlig sjukdom som beror på mutationer i genen för kollagen typ I, en substans som är mycket viktig för skelettets hållfasthet. Sjukdomen ger svåra symtom som visar sig redan i unga år. Dessa patienter har under hela livet ett försvagat skelett och drabbas av många frakturer.



Men de allra flesta fall av osteoporos beror på en komplex samverkan mellan många gener. En s.k. polymorfi innebär att en enda bas (byggsten eller ”DNA-bokstav”) i vår arvs massa byts ut. Totalt innehåller vår arvs massa flera miljarder baser, och man räknar med att varje människa har 15-20 miljoner sådana polymorfier (varianter).

Polymorfier kan ärvas men kan också uppstå spontant. Oftast ger polymorfier ingen påverkan, men ibland kan små förändringar ske av ett protein. Polymorfier ärvs ofta i grupper, och en polymorfi verkar oftast tillsammans med andra polymorfier. Sådana kombinationer kan styra exempelvis egenskaper som längd, vikt och bentäthet.

Hur kan man hitta de avgörande generna?

Enligt Östen Ljunggren orsakas osteoporos i de flesta fall av en mängd sådana små förändringar (polymorfier) i många gener. Det kan t.ex. gälla de gener som styr tillväxten under barnåren och de gener som bestämmer hur snabbt benmassan förloras i samband med åldrandet. Även känsligheten för faktorer i omgivningen kan vara genetiskt betingad.

Idag känner forskarna till mellan 20 och 40 polymorfier som har inverkan på bentäthet och frakturrisik. När man letar efter gener som är avgörande för benskörhet undersöker man stora patientgrupper med låg respektive hög bentäthet. Arvs massan analyseras med avseende på polymorfier, och man beräknar associationer mellan specifika polymorfier och bentäthet. Detta kan ge statistiska samband, men för att kartlägga mekanismerna vid osteoporos krävs experimentella studier.

Enligt Östen Ljunggren kan de ökade kunskaperna bidra till att läkarna bättre kan förutsäga vilka som löper ökad risk att få frakturer. Genom att kombinera klinisk undersökning, bentäthetsmätning och genetisk diagnostik kan även behandlingen förbättras. I framtiden kanske det blir så att en patient som exempelvis varit rökare, hade en tidig menopaus, har något nedsatt bentäthet och har ett antal polymorfier som är förknippade med frakturrisik kommer att erbjudas förebyggande behandling. Den genetiska analysen kan också komma att avgöra vilken typ av läkemedel som är lämpligast att använda.

KARDIOVASKULÄRA SJUKDOMAR, ÅDERFÖRKALKNING (JOHAN FROSTEGÅRD)

Sjukdomar i hjärta och blodkärl (s.k. kardiovaskulära sjukdomar) orsakar i särklass flest dödsfall i västvärlden. **Johan Frostegård**, professor i medicin, Karolinska Institutet i Stockholm, konstaterade att hjärt- och kärlsjukdomar blivit ett allt större problem även i utvecklingsländerna. I många av världens länder ökar exempelvis fetma och typ 2-diabetes, som är viktiga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar.



Kärlkramp, hjärtinfarkt, slaganfall och ”fönstertittarsjukan”

Vanliga hjärt- och kärlsjukdomar är kärlkramp, hjärtinfarkt, slaganfall och ”fönstertittarsjukan”. Kärlkramp (angina pectoris) innebär förträngning av ett eller flera av hjärtats kranskärl, vilket orsakar bröstsmärta som ofta uppkommer i samband med ansträngning. Vid hjärtinfarkt, som ofta leder till svåra och ihållande bröstsmärtor, har det blivit helt stopp i ett kranskärl så att en del av hjärtmuskeln inte längre får blodförsörjning. Det leder till att denna del av hjärtat dör och omvandlas till bindväv.

Slaganfall (stroke) innebär i de flesta fall att en blodpropp täpper till ett blodkärl i hjärnan så att det uppstår en hjärninfarkt. Omkring 15 procent av alla slaganfall orsakas istället av en blödning i ett av hjärnans blodkärl. Såväl hjärninfarkt som hjärnblödning kan orsaka en mängd symtom beroende på vilken del av hjärnan som drabbas. Talsvårigheter, synrubbingar och svaghet i ena sidans arm eller ben är vanliga symtom vid slaganfall.

”Fönstertittarsjukan” (claudicatio intermittens) innebär att blodkärl i benet har förträngts så att blodförsörjningen kraftigt försämras. Det leder till smärta i benet som oftast kommer i samband med ansträngning. Benämningen ”fönstertittarsjukan” syftar på att dessa patienter när de går ofta måste stanna upp och då t.ex. tittar in i skyltfönster medan de vilar för att smärtan ska avta.

Inflammation bidrar till åderförkalkning

Åderförkalkning, ateroskleros, är en bakomliggande riskfaktor för de flesta hjärt- och kärlsjukdomar. Denna process innebär att fett – och i senare stadier kalk – inlagras i kärLEN och mer eller mindre försvårar blodflödet. ”Det onda kolesterolet” (LDL) lagras in i blodkärLENS väggar och bildar s.k. aterosklerotiska plack. ”Det goda kolesterolet” (HDL) motverkar däremot denna process.

På senare år har man förstått att åderförkalkning även är en inflammatorisk sjukdom och inte bara innebär en passiv inlagring av fett och kalk. ”Härsket” (oxiderat) LDL inlagras i placken, vilket aktiverar en mängd immunologiska celler som förvärrar processen. Inflammationen bidrar troligen även till att placken så småningom brister. Då bildas en blodpropp i syfte att laga kärLSKADAN. Men följden kan istället bli att kärLET täpps till så att en hjärtinfarkt eller hjärninfarkt uppstår.



Risikfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar

Det finns en mängd riskfaktorer för åderförkalkning – och därmed hjärt- och kärlsjukdomar. Några som är möjliga att påverka med livsstil och läkemedel är tobaksrökning, högt blodtryck (hypertoni), blodfettsrubbnings (t.ex. förhöjt kolesterolvärde), diabetes, övervikt och fysisk inaktivitet. Även inflammation är en riskfaktor, vilket visas av att patienter med reumatiska, inflammatoriska sjukdomar som t.ex. SLE och ledgångsreumatism har ökad risk att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar.

Enligt Johan Frostegård spelar genetiska faktorer relativt stor roll för åderförkalkningen och för de olika riskfaktorer som stimulerar denna process. Det finns t.ex. ett genetiskt samband mellan inflammation och hjärt- och kärlsjukdom. Men det rör sig om mycket komplexa samband – de genetiska riskfaktorerna samverkar med varandra och med en mängd miljöfaktorer. Det är alltså inte några få gener som ligger bakom hjärt- och kärlsjukdomarna utan en stor mängd gener som i olika kombinationer ökar risken. Enligt Johan Frostegård kan genetiska analyser i framtiden komma att bidra till en mer individualiserad behandling av hjärt- och kärlsjukdomar.

ÅLDERSDIABETES (PER-OLOF BERGGREN)

Diabetes kan delas upp i två huvudtyper, typ 1 och typ 2. Typ 1-diabetes kallades tidigare även barndiabetes eftersom den vanligen debuterar i unga år, medan typ 2-diabetes kallades vuxendiabetes eller åldersdiabetes. **Per-Olof Berggren**, professor i experimentell endokrinologi, Karolinska Institutet i Stockholm, konstaterade att typ 2-diabetes emellertid numera även drabbar yngre individer, inte minst i USA. Anledningen är den kraftiga ökningen av övervikt och fetma, som är viktiga riskfaktorer för typ 2-diabetes.

Brist på hormonet insulin

Vid typ 2-diabetes råder en relativ brist på hormonet insulin, som ser till att glukos från blodet kommer in i cellerna. Insulin bildas och lagras i bukspottkörteln, i de s.k. Langerhanska öarnas betaceller. Sekretionen av insulin från betacellerna regleras av ett fint samspel mellan näringsämnen, hormoner och nervsignaler. Den viktigaste signalen är blodets glukoskoncentration – när blodsockerhalten höjs sätts det igång en signalkedja som leder till att insulin både frisätts och bildas.

Signalerna leder till en rad komplicerade reaktioner inne i cellen som bl.a. omfattar förändringar av betacellens elektriska aktivitet, jontransport och fosforylering av proteiner. Insulinet finns i s.k. sekretoriska granula, och dessa transporteras till cellens membran, varpå insulinet frisätts till blodbanan. Störningar i dessa processer kan leda till typ 2-diabetes.



Komplicerad genetik

Transporten av kalciumjoner över cellmembranet är viktig för att insulin ska frisättas. Men maskineriet måste fungera exakt – om kalciuminflödet blir för stort ackumuleras kalcium vilket till slut leder till att cellen dör (apoptos).

Genetiken bakom typ 2-diabetes är mycket komplicerad och långt ifrån kartlagd. Enligt Per-Olof Berggren är det sannolikt flera olika genetiska rubbningar som orsakar defekter i betacellens signalsystem och därmed försämrade sekretion av insulin. Genom att i detalj kartlägga de olika mekanismer som reglerar bildning och frisättning av insulin kan man även få ledtrådar om vilka gener som ligger bakom typ 2-diabetes. Det kan i sin tur leda till modernare och mer skraddarsydd behandling för diabetespatienter.

ALZHEIMER OCH ÖVRIGA DEMENSSJUKDOMAR (CAROLINE GRAFF)

Med stigande ålder ökar risken att drabbas av demenssjukdomar, t.ex. Alzheimers sjukdom. **Caroline Graff**, forskare och läkare, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge, redovisade siffror över förekomsten av demens i olika åldrar. Bland personer mellan 65 och 69 år har cirka 1,5 procent en demenssjukdom. Hos 75-79-åringar har denna andel ökat till 6 procent, och mellan 85 och 89 års ålder är cirka 25 procent dementa. Bland personer över 90 år har omkring hälften en demenssjukdom, men ökningen tycks avstanna i de högsta åldrarna.

Förutom ökad ålder är exempelvis högt blodtryck och höga kolesterolvärden i medelåldern riskfaktorer för demens. Genetiska faktorer har också stor betydelse, framför allt för Alzheimers sjukdom. Men i de allra flesta fall är det ett komplext samspel mellan arv, miljö och troligen även slumpen som leder till demenssjukdom. Caroline Graff betonade att demens *inte* är en oundviklig följd av åldrandet.

Alzheimers sjukdom vanligast

Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen av demens och svarar för omkring 70 procent av alla demensdiagnoser. Sjukdomen börjar med minnesstörningar och leder som regel till döden inom tio år. Ännu finns ingen botande behandling, men det finns läkemedel som kan bromsa sjukdomsförloppet, åtminstone för en del av patienterna.

Vid Alzheimers sjukdom bildas s.k. senila plack och neurofibrillära nystan, som anses bidra till att hjärnan förtvinar. De senila placken innehåller beta-amyloid, som naturligt spjälkas från amyloidproteinet ända från det att vi föds. Vid Alzheimers



sjukdom fungerar klyvningen av amyloidproteinet inte på normalt sätt. Resultatet blir att det bildas skadliga beta-amyloid-molekyler, som bildar aggregat och lagras in i placken.

Hur ärftlig är Alzheimers sjukdom?

Eftersom ålder är den starkaste riskfaktorn är risken att drabbas av Alzheimers sjukdom beroende av hur länge man lever. Risken att under en normal livstid drabbas av Alzheimers sjukdom är cirka 10 procent om man inte har någon nära släkting som har eller har haft sjukdomen. Om man har en förstagradssläkting (en förälder eller ett syskon) som drabbats av Alzheimers sjukdom är ens livstidsrisk cirka 20 procent.

Personer som har genvarianten APOEε4 (som ger upphov till ett speciellt blodfettprotein) har ökad risk att drabbas av Alzheimers sjukdom. Om man har denna genvariant men inte någon nära släkting som har sjukdomen är ens livstidsrisk cirka 30 procent. Om man har APOEε4 och dessutom en förstagradssläkting med Alzheimers sjukdom ökar livstidsrisken till omkring 50 procent. Det är ungefär samma risk som för en enäggstvilling vars tvilling har Alzheimers sjukdom.

Genetisk testning?

I sällsynta fall uppkommer Alzheimers sjukdom genom s.k. autosomt dominant nedärvning som orsakas av mutationer i en enda gen. Sådana ärftliga, monogena former av sjukdomen svarar för mindre än en procent av alla fall av Alzheimers sjukdom. För närvarande är sammanlagt fem olika mutationer i tre gener kända i Sverige. Även om dessa ärftliga former är sällsynta så har den genetiska forskningen om dessa familjer (inte minst i vårt land) gett viktiga ledtrådar om uppkomstmekanismerna vid Alzheimers sjukdom.

De som har en mor eller far med sådan ärftlig form av Alzheimers sjukdom löper 50 procent risk att själv insjukna. De som drabbas insjuknar ofta tidigt i livet, redan i 30-50-årsåldern. För medlemmar i sådana Alzheimerfamiljer är det numera möjligt att – om man så önskar – genomgå genetisk testning för att se om man bär på en mutation som kommer att leda till Alzheimers sjukdom. Sådan testning är dock etiskt komplicerad.

Som tidigare nämnts är genvarianten APOEε4 en viktig riskfaktor för att drabbas av de vanliga formerna av Alzheimers sjukdom. Caroline Graff påpekade att det för närvarande knappast är meningsfullt att testa om man bär på detta anlag. Eftersom APOEε4 varken är en nödvändig eller tillräcklig faktor för att man ska drabbas av Alzheimers sjukdom skulle ett sådant test bara ha ett begränsat värde för den enskilde individen. Inställningen till genetisk testning kan förstås förändras om man i



framtiden får fram effektiva läkemedel som kan förebygga och bota Alzheimers sjukdom.

Personer som undrar över sin egen risk eller som har frågor rörande ärftligheten av demenssjukdom i sin familj kan få mer individuell information genom att kontakta en klinisk genetisk mottagning eller Minnesmottagningen på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge.

SENSORISKT BORTFALL – HÖRSELNEDSÄTTNING (MATS ULFENDAHL)

Med stigande ålder försämras en rad sinnesfunktioner, bl.a. hörseln. **Mats Ulfendahl**, professor i experimentell audiologi och otologi, Karolinska Institutet i Stockholm, berättade att det i Europa finns drygt 22 miljoner allvarligt hörselskadade personer, och avsevärt fler har ett hörselhandikapp. I Sverige räknar man med att närmare 14 procent av befolkningen har svårighet att höra vad som sägs i ett samtal mellan flera personer. Det motsvarar en hörselnedsättning på cirka 25 decibel (dB) och upplevs ungefär som när man använder öronproppar.

Växande folkhälsoproblem

Uppskattningsvis finns det i vårt land 1,3 miljoner människor som har en lätt hörselskada – mindre än 40 decibels nedsättning. Cirka 500 000 har en måttlig hörselnedsättning (40-60 dB), medan omkring 120 000 har en svår hörselskada (mer än 60 dB nedsättning). Nästan två tredjedelar av de hörselskadade i Sverige är i yrkesverksam ålder, medan andelen patienter i hörselvården som är under 65 år bara är 25 procent.

Nedsatt hörsel är ett växande folkhälsoproblem, inte minst på grund av att andelen äldre i befolkningen ökar. Mats Ulfendahl påpekade att hörselnedsättning och kommunikationshandikapp kan få allvarliga sociala och medicinska konsekvenser, t.ex. isolering, utanförskap och depression. Senare års forskning tyder också på att svår hörselnedsättning kan leda till ett snabbare sjukdomsförlopp hos personer som drabbas av demens.

Genetiska faktorer viktigast

Det finns många orsaker till hörselskador; miljöfaktorer (exempelvis buller), hög ålder och genetiska faktorer. Dessa riskfaktorer påverkar varandra; man kan t.ex. vara genetiskt känslig för buller. Enligt Mats Ulfendahl är de genetiska faktorerna viktigast och svarar för omkring 70 procent av alla hörselhandikapp. Idag känner forskarna till ett 40-tal gener som kan kopplas till nedsatt hörsel. Bland de genetiskt orsakade fallen har omkring två tredjedelar av patienterna enbart hörselnedsättning, medan en tredjedel även har andra symtom.



Nedärvingen vid genetiska hörselskador är oftast recessiv (dvs om både mamman och pappan har anlaget så löper deras barn 25 procent att drabbas). Vanligast hos små barn är mutationer i genen connexin 26 (GJB2). Denna gen ger upphov till ett protein som behövs för att hörselcellerna (hårcellerna) i innerörat ska kunna kopplas ihop och samarbeta på ett normalt sätt. Mutationer i connexin 26 kan leda till förlust av hårceller och till helt eller delvis förlorad hörsel.

Genterapi i framtiden?

Förebyggande åtgärder, t.ex. minskat buller i olika miljöer, är förstas viktiga för att minska antalet hörselskador. De tekniska hjälpmedlen för att åtgärda hörselnedsättning, t.ex. olika typer av hörapparater och cochleaimplantat, blir också alltmer avancerade.

Mats Ulfendahl nämnde att en amerikansk forskargrupp i djurförsök nyligen har visat att det går att förbättra hörseln med genterapi. För att hörselceller (hårceller) ska kunna bildas krävs en speciell utvecklingsgen, Math1. Forskarna tillförde med hjälp av en s.k. virusvektor Math1-genen till innerörat hos de hörselskadade djuren. Resultatet blev att nya hörselceller bildades och att dessa även kontaktade nervtrådar i innerörat. Tester av hörselfunktionen visade också att djuren efter genterapin fick bättre hörsel på den sida som behandlats.

Enligt Mats Ulfendahl visar försöken att ”vanliga” celler i det vuxna innerörat har förmåga att bilda nya hörselceller om de kan förmås att uttrycka Math1-genen. Förmodligen dröjer det ett antal år innan likande genterapi kan prövas på människor, men Mats Ulfendahl menade att utvecklingen alltmer går i riktning mot sådan biologiskt baserad behandling.

ÅLDERSRELATERAD CANCERGENETIK (BENGT WESTERMARK)

Risken att få cancer ökar med stigande ålder – omkring två tredjedelar av de cirka 50 000 personer som varje år får diagnosen cancer är över 65 år. **Bengt Westermark**, professor i tumörbiologi vid Uppsala universitet, påpekade dock att cancer är den vanligaste dödsorsaken bland personer under 74 år i vårt land (totalt sett svarar hjärt- och kärlsjukdomarna för flest dödsfall).

Genförändringar orsakar cancer

Bengt Westermark definierade cancer på följande sätt: *Cancer är en genetisk sjukdom som beror på strukturella och/eller funktionella förändringar i de gener som*



reglerar cellens basala funktioner, såsom celledelning, cellrörelse, celldöd, cellöverlevnad och utmognad.

Att cancer är en genetisk sjukdom är inte samma sak som att den är ärftlig. I de allra flesta fall orsakas cancer av genetiska förändringar (mutationer) i kroppscellerna som förvärvas under livstiden – inte av medfödda mutationer i könscellerna. Däremot påverkar ärftliga faktorer risken att drabbas av cancer (och de flesta andra sjukdomar). Man räknar med att 5-10 procent av all cancer är s.k. familjära former där sjukdomen huvudsakligen orsakas av genetiska förändringar som man ärver.

Akkumulation av mutationer?

Den kumulativa (”sammanlagda”) risken att insjukna i cancer före 65 års ålder är cirka 15 procent för både män och kvinnor. Vid 85 års ålder är sannolikheten för att man någon gång under livet har drabbats av en cancersjukdom 50 procent för män och knappt 40 procent för kvinnor. Kvinnor har en högre risk att insjukna i cancer i medelåldern, medan männens risk ökar mer i högre åldrar.

Med stigande ålder ökar antalet mutationer i våra celler och därmed risken för att en cancersjukdom så småningom ska uppstå. Men Bengt Westermark visade att sambanden är betydligt mer komplicerade än så och att det finns stora skillnader mellan olika cancerformer. Hudcancer är exempelvis mycket ovanlig före 55 års ålder, men antalet fall ökar därefter kraftigt med stigande ålder. Tjocktarmscancer följer samma mönster, men kurvan börjar stiga något tidigare jämfört med hudcancer. Antalet fall av bröstcancer börjar öka redan vid 35-40 års ålder, och sjukdomen är relativt vanlig i medelåldern.

Hjärntumörer förekommer redan i barnaåren och är allra vanligast i 60-årsåldern, medan antalet fall därefter minskar med ökad ålder. Nästan alla fall av testikelcancer diagnostiseras hos män som är mellan 15 och 45 år. Akut lymfatisk leukemi drabbar nästan enbart barn och ungdomar, medan praktiskt taget alla som insjuknar i kronisk lymfatisk leukemi är över 50 år.

Vävnadernas egenskaper avgörande

En del cancerformer är alltså mycket starkt åldersberoende medan andra snarare är vanligast i barn- och ungdomsåren och i medelåldern. Vad beror dessa skillnader på? En förklaring är enligt Bengt Westermark att alla celler inte kan bli cancerceller. Antalet ackumulerade mutationer ökar visserligen med åldern, men celler som ska kunna omvandlas till cancerceller måste ha tillväxtpotential och t.ex. dela sig. I huden och i tarmslemhinnorna finns under hela livet sådana ständigt delande celler som ersätter de celler som dör. Det är därför logiskt att dessa cancerformer blir vanligare



med ökad ålder, eftersom det för varje cellgeneration ackumuleras allt fler mutationer som kan göra att en cell omvandlas till en cancercell.

Men i exempelvis hjärnan så sker det med ökad ålder en minskning av antalet celler som kan dela sig. Då minskar också sannolikheten för att en cancer ska uppstå. Enligt Bengt Westermark är det hela tiden frågan om en balans mellan antalet ackumulerade mutationer och antalet kvarvarande målceller (som kan bli cancerceller). Eftersom antalet målceller minskar i vissa organ kan risken för cancer i dessa organ minska med stigande ålder trots att antalet ackumulerade mutationer ökar. Men för de vanligaste cancersjukdomarna (t.ex. prostata-, bröst, tjocktarms- och hudcancer) gäller att cancerrisken blir högre med ökad ålder.

Cancer vanlig sjukdom men ovanlig händelse

I vårt land drabbas var tredje person under sin livstid av cancer. Trots att cancer är en så vanlig sjukdom betonade Bengt Westermark att canceruppkomst ”på cellnivå” är en mycket ovanlig händelse. I våra celler sker ständigt ett oerhört stort antal mutationer – men det är genetiska förändringar i en enda av människans alla tiotusentals miljarder celler som ger upphov till cancer. För att cancer ska kunna utvecklas måste som regel flera mutationer inträffa i samma cell. Det kan ta årtionden från det att en cancercell uppstår till det att en cancersjukdom ger symptom.

Våra celler har en mängd kontrollmekanismer som skyddar mot cancer, t.ex. ett effektivt maskineri som reparerar skador på arvsmassan. Celler som håller på att utvecklas till cancerceller kan också elimineras genom s.k. programmerad celldöd eller genom att cellen akut åldras. Dessutom kan celler endast dela sig ett begränsat antal gånger.

Cellulärt åldrande

Det cellulära åldrandet styrs bl.a. av kromosomernas ändar, telomererna. Utan telomerer skulle kromosomerna bli instabila. Vid varje celldelning förkortas telomererna, vilket minskar kromosomernas stabilitet. Ur cancersynpunkt kan denna mekanism enligt Bengt Westermark både vara en säkerhetsmekanism (skadade celler elimineras) och en säkerhetsrisk (risken för canceromvandling ökar).

Vad kan vi då själva göra för att minska risken för cancer? Bengt Westermark nämnde de enkla, välkända råden: rök inte, drick inte stora mängder alkohol, undvik övervikt, ät mycket frukt och grönsaker och motionera både kropp och själ.



Stamceller – vår tids jungfrukälla? (Jonas Frisé)

Kan stamceller bromsa åldrandet? **Jonas Frisé**, professor i stamcellsforskning, Karolinska Institutet i Stockholm, konstaterade att människan alltid har varit intresserad av att motverka åldrandet och förbli evigt ung. Idag knyts en mängd olika förhoppningar till stamceller, och det är svårt att veta vilka av dessa som kan komma att infrias.

Embryonala och vuxna stamceller

Stamceller är omogna celler som kan utvecklas till mogna, specialiserade celler. De kan även bilda nya stamceller – om de inte hade denna förmåga att förnya sig själva skulle de snabbt ta slut. De mest ursprungliga stamcellerna som bildas strax efter befruktningen kallas embryonala stamceller. De specialiseras under fosterutvecklingen och bildar kroppens alla organ.

Senare i livet finns det hos såväl barn som vuxna kvar stamceller i olika organ. Dessa kallas vuxna (adult) stamceller och är lite mer specialiserade än de embryonala stamcellerna. Vuxna stamceller har påvisats i t.ex. benmärg, hud, hjärna och lever och finns kanske i alla organ.

Jonas Frisé påpekade att behandling med stamceller inte bara är science fiction. Sedan länge transplanteras blodstamceller från benmärgen i syfte att bota bl.a. leukemi och vissa immunbristsjukdomar. Med hjälp av patientens egna hudstamceller kan man framställa ny hud som används för att behandla brännskador.

Även stamceller åldras

Stamceller är viktiga för cellnybildning och läkning, processer som normalt försagas med åldern. Frågan om stamcellers förmåga att ersätta förlorade celler minskar med ökande ålder är idag föremål för intensiv forskning. Jonas Frisé betonade att även stamceller – liksom andra celler – åldras och bidrar till organismens åldrande. För de flesta organ är det dock oklart om stamcellers åldrande bidrar till sjukdomar.

Jonas Frisé nämnde att utvecklandet av gråhårighet är ett tydligt exempel på stamcellers åldrande. I yngre år får våra hårstrån sin färg från pigmentceller, som kontinuerligt bildas från stamceller. Numera vet man att gråhårighet beror på att det i samband med åldrandet sker en förlust av pigmentstamceller. När dessa stamceller inte längre klarar av att bilda nya celler förlorar hårstrån förmågan att lagra in pigment, vilket gör att de blir gråa.



”Ingen jungfrukälla”

Det finns läkemedel som kan stimulera den normala produktionen av vissa celler. Hormonet erytropoietin (epo), som produceras i njurarna, ökar bildningen av röda blodkroppar. Epo är mest känt som förbjudet dopningspreparat men används också som läkemedel för att behandla blodbrist hos njursjuka. Ett annat exempel är att antidepressiva läkemedel har visat sig stimulera nybildningen av vissa nervceller i hjärnan. Numera tror man att denna cellnybildning (och inte bara läkemedlens effekt på signalsubstanserna i hjärnan) starkt bidrar till att depressionen botas.

Jonas Frisé sammanfattade att ökad kunskap om stamceller kan leda till nya läkemedel som potentiellt kan användas för att behandla bl.a. vissa åldersrelaterade sjukdomar. Men han betonade att betydelsen av cellnybildning inte ska överskattas, och man kan därför inte se stamceller som någon allmänt föryngrande jungfrukälla.

Stamcells- och genterapi i kliniken – kan man bli äldre? (Gösta Gahrton)

Hur används behandling med stamceller och genterapi i dagens sjukvård? **Gösta Gahrton**, professor i medicin, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge, inledde med ett aktuellt exempel på experimentell behandling av hjärtinfarkt. Från patienten tas benmärgsceller som i laboratoriet modifieras något och sedan överförs till den skadade hjärtmuskeln. Cellerna kan därefter dela sig och få hjärtat att fungera bättre.

Gösta Gahrton sade att resultaten från tre av fyra randomiserade (kontrollerade) studier under de senaste åren tyder på att denna behandlingsform förbättrar hjärtats arbetsförmåga och förlänger den friska tiden efter en hjärtinfarkt. I detta fall används alltså stamceller från ett organ (benmärgen) till att förbättra funktionen i ett helt annat organ (hjärtat). Det är ett exempel på hur man kan utnyttja stamcellers stora plasticitet och förmåga till anpassning.

Mer än tusen stamcellstransplantationer i Huddinge

Den hittills vanligaste behandlingen med stamceller inom sjukvården är stamcellstransplantation (benmärgstransplantation), som används mot olika blodsjukdomar. Vid Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge har man sedan år 1975 utfört mer än 1 000 stamcellstransplantationer; varje år görs omkring 70 sådana transplantationer. (Ansvarig för denna verksamhet är professor Olle Ringdén.) Cirka en tredjedel av patienterna är barn. Numera kan även vuxna över 60 års ålder transplanteras. De allra flesta patienter som behandlas har leukemi (blodcancer), men metoden används också mot vissa andra blod- och benmärgssjukdomar.



Enligt Gösta Gahrton har resultaten av stamcellstransplantationerna kraftigt förbättrats. Av de patienter med akuta leukemier som transplanterades med stamceller från ett syskon i början av 1980-talet var det cirka en fjärdedel som levde i mer än tio år efter behandlingen. Denna tioårsöverlevnad ökade till över 60 procent för motsvarande patientgrupp som transplanterades i mitten av 1990-talet. Andelen transplantationer med stamceller från obesläktad donator har ökat mycket kraftigt från början av 1990-talet. Resultaten av sådana transplantationer är dessutom nästan lika goda som när man använder stamceller från en nära släkting. Enligt Gösta Gahrton kan man numera hitta en lämplig stamcellsdonator till nästan alla patienter.

Lyckade försök med genterapi – men också bakslag

I hela världen har det registrerats fler än tusen kliniska forskningsprojekt som omfattar behandling med genterapi. De allra flesta av försöken (omkring två tredjedelar) gäller genterapi mot olika cancersjukdomar. I många av dessa projekt försöker man på olika sätt förstärka immunförsvarets reaktion mot cancercellerna. Omkring en tiondel av genterapiförsöken gäller hjärt- och kärlsjukdomar och ytterligare tio procent ärftliga (monogena) sjukdomar. De allra flesta genterapiförsök (cirka 65 procent) görs i USA.

Det första riktigt lyckade försöket med genterapi rapporterades år 2000. Franska forskare hade behandlat 14 barn med en svår genetisk immunbristsjukdom (SCID). Efter behandlingen fick 13 av dessa barn en välfungerande gen och ansågs botade. Men senare kom ett allvarligt bakslag: tre av barnen drabbades av leukemi som ansågs ha samband med genterapin. Forskningsprojektet stoppades då i Frankrike men fortsätter i England. Enligt Gösta Gahrton har hittills sammanlagt 25 SCID-patienter behandlats med denna form av genterapi, och det har inte inträffat några nya fall av leukemi.

Försök på Alzheimerpatienter

Gösta Gahrton redogjorde för ett kommande behandlingsförsök vid Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge (projektledare Åke Seiger). Det omfattar sex patienter med Alzheimers sjukdom. Med hjälp av neurokirurgisk teknik ska patienterna tillföras celler som genetiskt modifierats så att de producerar en viktig tillväxtfaktor för nervceller (beta-NGF). Förhoppningen är att dessa celler ska stimulera tillväxten av nervceller i området och därmed kompensera en del av den nervcells förlust som sker vid Alzheimers sjukdom. Enligt Gösta Gahrton finns forskningsdata som visar att sådan behandling kan ha effekt. Resultaten av försöken kommer att utvärderas med bl.a. tester av patienternas minnesfunktioner, PET (positronemissionstomografi) och prover från ryggmärgsvätskan.



Gösta Gahrton konstaterade att stamcells- och genterapi i framtiden kan komma att användas för att bota ett ökat antal sjukdomar, och metoderna kan därmed bidra till att förlänga livet för vissa patienter. Detta kommer dock knappast att på något märkbart sätt påverka befolkningens medellivslängd. Enligt Gösta Gahrton är det orealistiskt att behandling med stamceller eller genterapi inom överskådlig tid skulle kunna användas enbart i syfte att öka livslängden hos i övrigt friska människor.

Genetik i praktiken – utfrågning av panel

Konferensen avslutades med en debatt med följande paneldeltagare:

Gunnar Akner, överläkare och docent i geriatrik, Karolinska Institutet,
Tomas Ekström, professor i molekylär cellbiologi, Karolinska Institutet,
Johan Frostegård, professor i medicin, Karolinska Institutet,
Catharina Larsson, professor i medicinsk genetik, Karolinska Institutet,
Thomas Nyström, professor i mikrobiologi, Göteborgs universitet,
Nancy Pedersen, professor i genetisk epidemiologi, Karolinska Institutet, samt
Nils Uddenberg, professor och etiskt sakkunnig i Gentekniknämnden.

Nya läkemedel tack vare genetisk forskning

Det finns stora förhoppningar om att den moderna genetiska forskningen ska kunna leda fram till effektivare och mer specifika behandlingsformer mot olika sjukdomar. Ofta tar det dock mycket lång tid innan resultat från grundforskningen kan omsättas till färdiga läkemedel.

Catharina Larsson nämnde två exempel där forskning om de genetiska mekanismer som ger upphov till cancersjukdomar har resulterat i nya typer av läkemedel. Vid en form av blodcancer, kronisk myeloisk leukemi, sker en sammanslagning av två normala gener. Det leder till att det bildas en onormal gen som producerar ökad mängd av ett protein (tyrosinkinase) som driver på cancersjukdomen. Sedan några år tillbaka finns ett läkemedel (imatinib) som hämmar detta protein och som nu ingår i behandlingen av kronisk myeloisk leukemi. Detta läkemedel har även visat sig effektivt mot ett par andra ovanliga cancersjukdomar.

Ett annat exempel är att vissa former av bröstcancer karaktäriseras av att en speciell gen (ERBB2) är överuttryckt, dvs har ökad aktivitet. Denna gen ger upphov till en receptor för en tillväxtfaktor (HER2) som stimulerar cancercellernas tillväxt. Numera kan sådana former av bröstcancer behandlas med en s.k. monoklonal antikropp som binder till och därmed hämmar denna tillväxtfaktorreceptor. Läkemedlet (trastuzumab) ges idag till cirka 10-15 procent av de kvinnor som i vårt land drabbas av bröstcancer.



Vilka får tillgång till nya behandlingsmetoder?

Moderator **Bengt Westerberg** påpekade att den snabba medicinska utvecklingen leder till att läkarna kan behandla allt fler sjukdomar som man tidigare inte kunde göra något åt. Nya behandlingsmetoder är som regel mycket kostnadskrävande, och många av dem är bara tillgängliga i de rika länderna – och ibland endast för de rikaste i dessa länder. Hur ska samhället klara finansieringen av sjukvården i framtiden så att alla kan få tillgång till de nya behandlingsmetoderna?

Ingen kunde ge något svar på denna fråga, men **Nils Uddenberg** betonade att detta dilemma kommer att bli allt svårare i framtiden. Framgångsrik spetsforskning leder ofta till dyra och specialistkrävande behandlingar. Det är en stor utmaning att förena detta med ett sjukvårdssystem där man strävar efter att villkoren ska vara lika för alla.

Svensk forskning underfinansierad?

Var står svensk medicinsk forskning idag när det gäller åldrandets mekanismer och åldersrelaterade sjukdomar? **Nils-Göran Larsson** ansåg att det finns svensk åldrandeforskning som har potential att bli världsledande. Men för att kunna göra genombrott behövs ett generöst, långvarigt och uthålligt stöd till enskilda forskningsprojekt av hög kvalitet. Om man satsar på nätverk på bekostnad av projektstöd blir resultatet en utspädning av tillgängliga resurser.

Nils-Göran Larsson exemplifierade med årets Nobelpristagare i kemi Roger Kornberg, USA. Under de senaste 37 åren har den amerikanska staten (via NIH, National Institute of Health) stött Kornbergs forskning med sammanlagt cirka 24 miljoner dollar i projektbidrag. Forskningsprojekt som stöds av det svenska Vetenskapsrådet får i genomsnitt 500 000 kronor per år. Denna summa beskattas med 25-35 procent av universiteten, och det belopp som då återstår räcker inte ens för att anställa en enda person i projektet. Enligt Nils-Göran Larsson måste forskningsanslagen höjas avsevärt om Sverige (som folkpartiet skrev på sina valaffischer) ska få flera Nobelpris i framtiden.

Som ordförande i Vetenskapsrådet har **Bengt Westerberg** noterat att det bland svenska forskare råder ett utbrett missnöje med tilldelningen, och även han tyckte att anslagen till god forskning borde öka. Men kommer forskare någonsin att tycka att de får nog med pengar? **Nils Uddenberg** svarade att bra forskning alltid leder till att det uppstår nya frågeställningar som man vill lösa, och därför kommer forskare alltid att uppleva att resurserna är bristfälliga.



Kan livet förlängas och i så fall hur?

Vilka metoder skulle kunna användas för att förbättra hälsan, bromsa åldrandet och förlänga livet? En hel del kan vi faktiskt göra redan idag. **Gunnar Akner** sade att det är förvånande att samhället inte satsar mer på sådant som redan är känt. Att sluta röka är exempelvis en mycket effektiv åtgärd för att minska åldrandet och risken för att drabbas av sjukdomar i olika organ. Det finns också övertygande bevis för att ökad fysisk aktivitet kan ge mycket stora hälsoeffekter. Även människor i de högsta åldersgrupperna kan t.ex. genom träning öka sin muskelmassa.

Johan Frostegård påpekade att även dieten har betydelse för risken att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar – en balanserad kost har en gynnsam effekt. Studier har visat att exempelvis hjärtinfarkt och stroke är mycket ovanligt hos vissa befolkningsgrupper i världen vars livstil skiljer sig mycket från den i vårt västerländska välfärdssamhälle. Nu ökar övervikt och fetma i stora delar av världen och därmed också sjukdomar som typ 2-diabetes – ett minskat kaloriintag och ökad motion skulle motverka dessa negativa tendenser.

Minskat födointag och påverkan på gener

Minskat födointag (s.k. kalori restriktion) har visat sig förlänga livslängden hos ett flertal arter, t.ex. rundmaskar (*C.elegans*), möss och råttor. Innebär det att även vi människor skulle bli äldre om vi åt betydligt mindre? **Tomas Nyström** ansåg att det är mycket tveksamt, eftersom försök på apor har visat att kalori restriktion har liten eller ingen effekt. Dessutom skulle det vara mycket obehagligt för oss att utsätta oss för så pass omfattande ”självsvalt” som motsvarar de försök som har haft effekt hos andra arter. Då skulle t.ex. vårt underhudsfett minska så mycket att vi skulle vara tvungna att ständigt ha ”termokläder” på oss för att inte frysa.

Thomas Nyström ansåg dock att olika dieter som innehåller vissa ämnen skulle kunna bidra till att förlänga livet. Medellivslängden är exempelvis mycket hög i vissa delar av den Japanska övärlden (där man äter mycket fisk och alger) och i en del byar i Kalifornien där fiskkonsumtionen är hög. Bidragande orsaker kan vara såväl en sund livstil i allmänhet som specifika ämnen i kosten. Enligt Thomas Nyström finns det dock inga bevis för att exempelvis s.k. stenålderskost skulle ha särskilt gynnsamma effekter.

Redan för något årtionde sedan visade forskare att en mutation i en enda gen kan förlänga livslängden med flera hundra procent hos rundmasken *C. elegans* och bananflugan. Enligt Thomas Nyström kan studier av dessa modellorganismer hjälpa oss att förstå åldrandets processer även hos människan. Men han bedömde att sofistikerad genterapi inte inom överskådlig tid kommer att användas i syfte att förlänga livs-



längden hos i övrigt friska människor. Däremot kanske man på farmakologisk väg (dvs med nya läkemedel) i ökad utsträckning kommer att kunna påverka aktiviteten hos gener och genprodukter som har betydelse för åldrandet.

Är det önskvärt att förlänga livet?

Är det önskvärt att vi människor lyckas i våra strävanden att förlänga vår livslängd? **Nils Uddenberg** uttryckte viss tveksamhet – själv skulle han gärna vilja leva i 150 år, men det är inte säkert att det skulle vara så bra för samhället. Om vi kunde förlänga livet avsevärt så att nästan alla människor blev mellan 100 och 150 år skulle det innebära en mycket stor förändring av vår samhällsstruktur; det skulle uppstå en sorts ”gerontokrati”.

Nils Uddenberg ansåg det etiskt riktigt att försöka bota åldersrelaterade sjukdomar och därmed förbättra livskvaliteten för många människor. Det bidrar också till att öka vår medellivslängd. Men om vi kunde eliminera åldrandet och döden skulle människans uppfattning om sin existens i grunden förändras, och livsvillkoren på jorden skulle bli helt annorlunda.

Enligt **Johan Frostegård** kommer vi nog att kunna fortsätta att öka vår medellivslängd. Men han ansåg det helt orealistiskt att vi inom överskådlig tid skulle kunna uppskjuta döden med mer än i genomsnitt cirka 10-15 år. Åldrandet och döden kommer även fortsättningsvis att begränsa människans tillvaro.

Text: Anders Nystrand