

# ALDRINGENS MYSTERIER

De senere år er forskerne blevet meget klogere på, hvad der sker i vores krop, når vi ældes. Men der er stadig meget, vi ikke ved om fænomenet aldring. Palle Høy Jakobsen gør her status over den aktuelle viden på området.

Forfatteren



Palle Høy Jakobsen har en ph.d.-grad i naturvidenskab og en doktorgrad i medicin. Han har tidligere forsket i immunologi og infektionssygdomme samt arbejdet med kommercialisering af forskning hos blandt andet Novo Nordisk. I dag er han direktør for den skandinaviske enhed af netværket EIT-Health, der har fokus på innovation og sund aldring. Han er desuden ekstern lektor på Københavns Universitet og Copenhagen Business School. [pallehoy.jakobsen@eithealth.eu](mailto:pallehoy.jakobsen@eithealth.eu)

**A**ldring defineres normalt som et progressivt tab af funktionsevne forbundet med nedsat fertilitet og øget mortalitet med en fremadskridende alder. Aldring adskiller sig fra alle sygdomme ved at forekomme i alle dyrearter, der opnår en vis kompleksitet og størrelse og ved at optræde hos alle individer indenfor en art, efter at de har haft en reproduktiv periode. Aldring kan ses hos husdyr og dyr i fangenskab, som har været beskyttet mod naturlige dødsårsager. I den vilde natur

bevirker infektioner, rovdyr, sult og kulde, at de fleste dyr ikke lever længe nok til at vise fremskredne tegn på aldring. Der findes dog nogle primitive organismer, som ikke viser tegn på aldring – for eksempel ferskvandspolypen hydra. Encellede bakterier viser heller ikke tegn på aldring.

Aldring er altså ingen sygdom, men mange sygdomme er forbundet med en høj alder. Kunne vi kurere hjertekarsygdomme, hjerneblødning og cancer ville vores gennem-

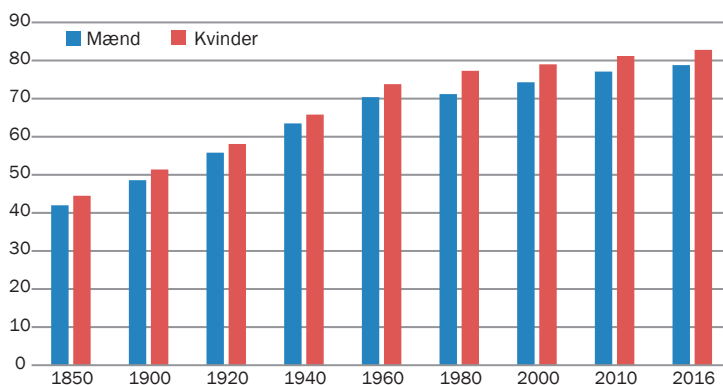
snitslevetid sandsynligvis stige med ca. 15 år, hvorefter generel aldring ville være den hyppigste dødsårsag.

Når døden indtræffer ved en høj alder, forårsages døden ikke så meget af den sygdom, som en læge angiver som dødsårsag. Døden kommer som følge af en systemisk nedbrydning af vores molekulære integritet, som gør os modtagelige for en lang række sygdomme. Vi taber fysiologisk kapacitet i vore celler og i vore vitale organer. Dette tab er det centrale element forbun-

Ferskvandspolyppen Hydra, der oftest reproducerer sig selv ved ukønnet knop-skydning, viser ikke tegn på aldring.  
Foto: Wikimedia Commons/CC BY-SA 3.0



Forventet gennemsnitlig levealder for kvinder og mænd i Danmark siden år 1850 for nyfødte. Den er fortsat stigende. Kilde: Danmarks Statistik m.fl.



det med aldring. Aldring er derimod ikke en proces, som vore gener koder for. Tvillingestudier viser dog, at arvelige faktorer påvirker vores levetid med 20-30 %. Miljøfaktorer som livsstil, kost og eksponering til skadelige stoffer kan markant påvirke vores levetid.

### Hvorfor ældes vi?

Der er genetiske programmer i mennesker for vækst, udvikling, modning og reproduktion, som er skabt gennem 3,7 milliarder års evolution. Evolutionen har ikke bevirket nogen selektion i forbindelse med aldring. Aldring synes mere at være et biprodukt af de andre genetiske programmer udviklet til at skabe og vedligeholde liv. Vi har således tilsyneladende ikke specifikke aldringsgener, der promoverer aldring. Aldring fremkommer snarere ved, at vores krop ikke tilføjer tilstrækkelige ressourcer til at vedligeholde og reparere kroppens celler. Ved aldring nedsættes vores

cellers og organers levedygtighed og funktionsevne.

Mutationer forbundet med skadelige effekter kan akkumuleres gennem livet hos mennesker for til sidst at vise deres skadelige effekt i den sene alder.

Den store variation i aldersforløbet hos mennesker skyldes stokastiske (tilfældige) tidsforløb i aldersprocesser og variation i genetiske forhold og miljømæssige påvirkninger.

Hvis man generelt ser på, hvordan aldringsprocesserne kommer til udtryk fra menneske til menneske, så ser man her en langt større variation, end man finder i de biologiske udviklingsprocesser fra befrugtning til den unge voksenalder.

Der synes således ikke at være nogle egentlige barrierer for, at mennesket kunne have en længere maksimal levetid (som formentlig

er omkring 125 år), men i praksis er vores levetid begrænset af, at vore ressourcer er dedikeret til de tidligere vækst- og reproduktionsopgaver. Aldringsforskeren Jay Olshansky har anført, at analogien kunne være løb: Der er ingen genetiske programmer, der begrænser, hvor hurtigt vi kan løbe, men vores løbehastighed begrænses af vores krops design, der er udviklet til andre formål som den oprettede gang.

### Aldringens biologi

De biologiske ændringer, der lader til at drive aldringsprocessen, er skader på DNA og ændringer i den metaboliske regulering. Mange mutationer, der påvirker levetiden, sker således i gener, der er følsomme overfor stress (og som der derfor let opstår skader i) og i gener, der koder for sensorer for næringsstoffer.

I kroppen sker en optimal allokering af metaboliske ressourcer

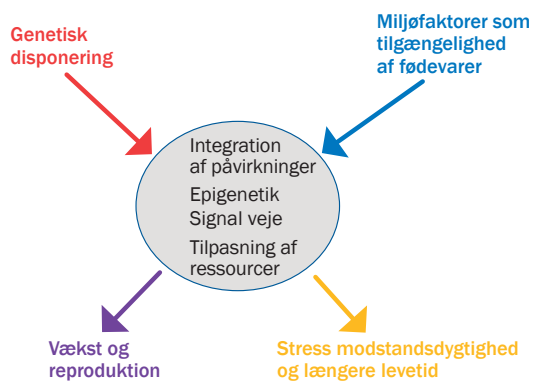
## Eksempler på vigtige biologiske faktorer, der forårsager aldring

- Reaktive ilt-radikaler.
- En mindre aktiv DNA-reparationsmekanisme.
- Lav koncentration af poly (ADP-ribose) polymerase (der er forbundet med den genomiske struktur).
- Telomerforkortning.
- Fejlfunktion af mitokondrier.
- Aldring af stamceller.
- Fejlagtig kommunikation mellem celler.

## Eksempler på gener og proteiner der spiller en rolle i aldringsprocessen

- Gruppen af Heat Shock Proteiner (HSP) i cellerne er vigtig for lang cellelevetid. HSP70 har mange funktioner i relation til blandt andet proteinfolding, hæmning af proteinaggregering, støtte af cellefunktioner og hæmning af proinflammatorisk signalering. Aldersrelateret neurodegeneration er karakteriseret ved, at neuroner har mindsket evne til at udtrykke HSP70. I et nyligt studie blev aldrende mus indgivet HSP70 gennem næsen. HSP70 øgede musenes levetid, deres læringsevne og hukommelse. Synapsestrukturer i musene forblev mere velbevarede. HSP70 har således et muligt farmakologisk potentiale i mennesker.
- Proteinene chordin-like protein 1 er forbundet med aldring. Proteinene kan være involveret i stamcelleudvikling i hjernen og i dannelse af nye blodkar.
- Chemokinet eotaxin (CCL11), der spiller en rolle i allergier og genopbygning af hippocampus er også kraftigt forbundet aldring.
- SIR (silent information regulator) er proteiner, der hæmmer aldring ved at beskytte kromosomerne kromatin ved at holde kromatinet i en inaktiv tilstand.
- Variationer i genet FOXO3A er forbundet med lang levetid i forskellige grupper af mennesker.
- To varianter af genet APOE (apolipoprotein A) er risikofaktorer, der sænker eller øger dødsrisikoen i en høj alder med omkring 1,1 eller 1,2.
- Insulin/insulin vækstfaktor-1 signalveje er forbundet med aldring og med påvirkning af levetiden ved reduceret kalorieindtag. Det samme er næringsstofsensorerne TOR kinase og AMP kinase.

## Valget mellem reproduktion og lang levetid



Vores krop påvirkes af genetiske faktorer og miljøfaktorer. Disse påvirkninger integreres på forskellig måde og vi fordeler vores ressourcer til vækst og reproduktionsopgaver eller til modstandsdygtighed overfor påvirkninger der kan lede til længere levetid.

mellem reproduktion og somatisk vedligeholdelse. Det ses tydeligt hos nogle dyr, der dør hurtigt efter en kraftig reproduktionsaktivitet (de fleste laks dør efter gydning). I relation til arters overlevelse bruges energi bedre på at sikre reproduktiv succes end på at forlænge den individuelle levetid. Menneskers genom opretholder sin struktur og molekylær synteseaktivitet fra skabelse til seksuel modning, men taber langsomt dele af strukturen

herefter, herunder effektiviteten i de molekylære reparationsprocesser. Studier af bananfluer viser, at de lever længere, hvis de får færre afkom. Det styrker teorien omkring fordeling af ressourcer mellem reproduktion og kroppens vedligeholdelse.

Hos mennesker indtræffer menopause hos kvinder oftest omkring 45-50 års alderen, hvor aldring af andre funktioner hos mænd og kvinder stadig er begrænset. Det vides ikke, hvorfor kvinder ikke producerer ægceller for en længere tidsperiode, men det kan skyldes, at kvinder i forhistoriske menneskearter sjældent levede længere end 45-50 år. Nogle kvinder overlevede dog menopausens start, og der kan derfor være flere forklaringer på menopause. Måske er den forbundet med den længere levetid af mennesker og menneskers mere sociale adfærd. Den forøgede fosterhjernestørrelse har sammen med en relativ smal fødselsvej

(som følge af menneskets oprette gang) gjort fødsler mere komplicerede for mennesker sammenlignet med andre dyrearter. Det er derfor en fordel, at det primært er yngre kvinder (fysisk stærkere), der føder. Nyfødtes store hjerne har også gjort det nødvendigt, at menneskets børn fødes meget tidligt i forhold til andre dyrearters afkom. Menneskets hjerne ved fødslen er derfor ikke færdig med vækst og udvikling. Det gør nyfødte meget afhængige af deres forældre i den første tid. En mere begrænset frugtbar periode i de yngre år hos kvinder øger sandsynligheden for, at mødre overlever graviditeterne og kan støtte op om såvel børnenes som børnebørnenes opvækst.

En række gener bidrager til aldringsprocessen ved at kode for en række biologiske faktorer, der synes at forårsage aldring (se grå boks). Aldring påvirker alle organer i kroppen, og alderssignaturer kan ses i blodet, for eksempel proteiner

der er markører for en kronisk inflammationsproces i kroppen.

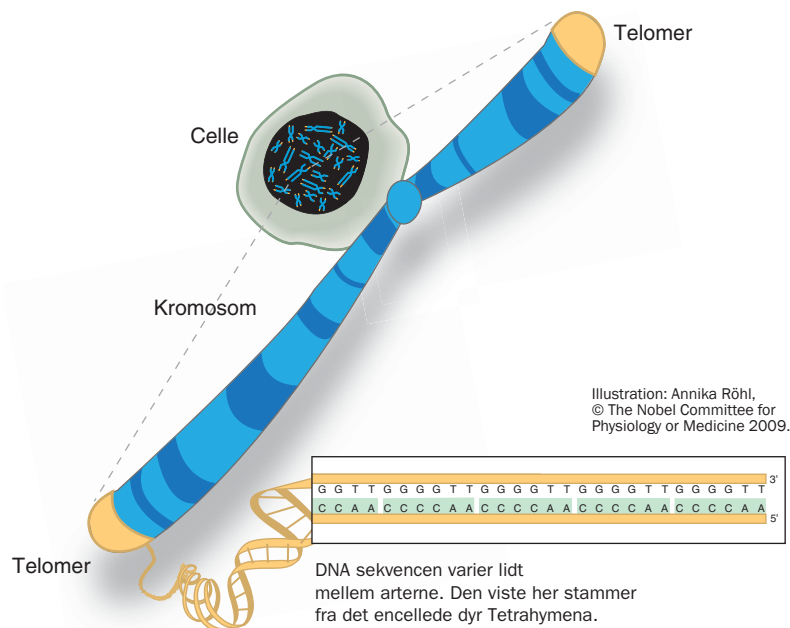
Forskning har vist, at et reduceret kalorieindtag mindsker aldringsprocessen og aldersrelaterede sygdomme i bananfluer og gnavere. Det skyldes regulering af næringsstofløslomme signalveje, for eksempel via peptidhormonerne insulin og insulin-lignende vækstfaktor (IGF-1).

Studier i aber viser ligeledes en reducere af aldersrelaterede sygdomme ved et mindsket kalorieindtag, og det er derfor foreslået, at det samme vil gøre sig gældende i mennesker.

### Celler og aldring

Mange cellyper deler sig og kan derved forny sig, men såkaldt aldring af celler kan også ses, og disse "aldrende" celler ophører med at dele sig. Det sker for eksempel typisk for fibroblast-celler (som findes i bindevæv), inden de har delt sig 50 gange. Man siger, at de herved får en ændret fænotype – en aldringsfænotype – som udover ophør af celledeling også giver sig udslag i ændret produktion af blandt andet proteiner. Disse aldrende celler udskiller i stigende grad nedbrydnings-enzymmer og stoffer, der fremmer inflammation. Celler med en aldringsfænotype ses i stigende grad i kroppen ved aldring, hvor de akkumulerer i organerne, og i forbindelse med visse sygdomme. Forsøg i mus viser, at hvis de aldrende celler fjernes, så sænkes aldringsprocesserne i kroppen. I mus aktiveres et enzym, der stimulerer cellerne til at "begå selvmord" fremfor at overgå til aldringsfænotypen. Aldringsfænotypen hos celler kan dog være gavnlige til at støtte sårheling og sænke vævsskader. Men i de nævnte forsøg, viste musene dog ingen bivirkninger af behandlingen.

En struktur i cellerne, der har vist sig særlig interessant i forhold til cellernes aldring, er de såkaldte telomerer. De udgør en slags hætte i enderne af kromosomerne, og de består af et kompleks af DNA (med en DNA-sekvens, der gentages flere



Telomererne udgør en form for beskyttelseshætte på kromosomerne. De indeholder en unik DNA-sekvens, der gentages flere gange. Denne DNA-sekvens varierer en smule mellem forskellige arter.

gange) og protein. Telomererne beskytter kromosomernes gener mod nedbrydning, og længden af telomererne er til dels arveligt betinget. Ved hver celledeling forkortes telomererne, og når de bliver tilstrækkeligt korte, vil cellen typisk ophøre med at dele sig eller undergå programmeret celledød (apoptose). I germinalceller (forstadier til kønsceller), stamceller og visse andre delingsaktive celler vedligeholdes telomerernes længde af enzymet telomerase. Interessant nok har flere af de primitive organismer, der ikke viser tegn på aldring, en høj ekspresion af dette enzym.

Når mennesker ældes, falder den gennemsnitlige længde af telomerer. Tab af telomerer er forbundet med en række aldersassocierede sygdomme som Alzheimers, hjertekar- og lungesygdomme.

Telomerforkortelser, DNA-skader og fejlfunktion af cellernes "kraftværker", mitokondrierne, danner en form for negativ spiraleffekt, hvorved der blandt andet dannes reaktive iltradikaler og celler får en aldringsfænotype.

Den gradvise aldring af immunsystemet er også karakteriseret ved blandt andet kortere telomer-regioner

og DNA-skader i de hvide blodlegemers kromosomer, og nedsat aktivitet af immunsystemet ses ved aldringen.

Stress hos børn er forbundet med en øget sandsynlighed for, at børnenes kromosomer har korte telomer-regioner senere i livet. Det er i overensstemmelse med, at stress gennem livet synes forbundet med efterfølgende accelererede aldringsprocesser og tidlig sygdom.

### Fysiologisk aldring

Fysiologisk aldring er karakteriseret ved tab af muskelmasse, tab af bevægelsesevne, reduktion i knoglemasse og reduceret elasticitet af huden.

Vore stamceller er vigtige til at forny vore celler i forskellige væv løbende samt til at fungere som en celle-reserve for kroppen. Stamceller undergår imidlertid også aldersrelaterede forandringer. Således falder funktionsevnen af deres mitokondrier tilsyneladende, DNA-skader ophobes og flere genes aktivitet ændres op eller ned som følge af epigenetiske påvirkninger.

En bestemt gruppe stamceller, muskelstamceller, mister gradvist evnen til at regenerere skeletmusk-



Japansk kvinde med Werner syndrom, henholdsvis 15(A) og 48(B) år gammel  
© International Registry of Werner Syndrome, Seattle.

Dette er den første af to artikler i et tema om aldring. I næste nummer vil Palle Høy Jakobsen fortælle om ny forskning og innovation, der sigter på at forbedre behandlingsmuligheder og fremme sund aldring.

**Videre læsning**  
Denne artikel bygger på en lang række kilder. Du kan finde kildelisten med links til de enkelte artikler på vores hjemmeside.

Rudi Westendorp:  
Kunsten af blive ældre – den nye aldringsrevolution. Strandberg Publishing. 2016.

Læs også om aldring i tidligere artikler i *Aktuel Naturvidenskab*:

Når kroppen reparerer DNA. *Aktuel Naturvidenskab* nr. 6/2015.

Aldringens molekylærbiologi. *Aktuel Naturvidenskab* nr. 1/2004

Ungdommens kilde. *Aktuel Naturvidenskab* nr. 3/2001

Alderdomsbiologi – det næste skridt. *Aktuel Naturvidenskab* nr. 4/2000

lerne efter skader. Det skyldes ændringer i cellernes kromatin-struktur.

Forsøg med mus tyder på, at genet *Hoxa9* medvirker til at nedsætte evnen til at regenerere cellerne i aldrende muskler. Dette gen udtrykkes, når aldrende muskelstamceller aktiveres. Ved at hæmme *Hoxa9* i en musemodel kunne forskere genoprette deling og regeneration af aldrende muskelceller.

Tarmens indhold af mikroorganismer (dens mikrobiota) kan også spille en rolle for den fysiologiske aldring. Undersøgelser har vist, at tarmens mikrobiota i ældre mennesker er forskellig fra mikrobiota i yngre mennesker. Ændringerne synes at ske gradvist over tid, og mikrobiota kan påvirke aldersrelaterede ændringer i blandt andet immunsystemet og kognitive funktioner.

### Hjernens aldring

De fleste ældre menneskers hjerner viser karakteristiske ændringer, der er forbundet med degeneration af hjernen. Det gælder ophobning af proteinet beta-amyloid indenfor og udenfor cellerne, ophobning og sammenfiltrering af et protein kaldet tau til neurofibriller inde i nervecellerne, ophobning af protein som såkaldte Lewy-legemer og tab af nervecellernes synapsefunktion (hvor nervecellernes signal overføres til næste nerve-, muskel- eller kirtelcelle). Disse ændringer varierer kraftigt mellem individer, som har individuelle aldringsforløb.

Den typiske sunde menneskehjerne begynder at mindske i størrelse ved 20-årsalderen og har tabt 20 % af sin masse ved 100-årsalderen. Hjerner påvirket af degeneration taber endnu mere masse.

Der synes at være et fortløbende spektrum af ændringer fra normale hjerners aldring til hjerner med tegn på degeneration. Tilfældigheder påvirket af genetiske faktorer og miljøpåvirkninger bestemmer således, om degeneration fremkommer i hjernen. Kognitive forandringer ved normal aldring er forskellige fra de kognitive forandringer, der ses ved Alzheimer.

Det overordnede tab af nervernes funktionsevne og synapser er vigtigere i aldringsprocesser end det overordnede tab, der ses af selve nervecellerne. De områder i hjernen, der specielt rammes hårdt, er hippocampus, der er vigtig for korttidshukommelsen, og den præfrontale cortex (pandelappen), der er vigtig for beslutnings- og planlægningsprocesser. Epigenetiske aldersændringer påvirker, hvilke gener i nervecellen der er aktive. Mitokondriernes funktionsevne falder også, og metabolismen i nervecellerne mindskes.

Ifølge én hypotese kan de nævnte ændringer forklares ved, at vore makromolekyler bliver oxideret, så de ikke længere kan nedbrydes af lysosomerne i cellen (en "pose" i cellerne, der er fyldt med protein-

nedbrydende enzymer). Den øgede byrde af beskadigede proteiner og døende celler, der er forbundet med aldring, kan også overvælde de processer, der nedbryder store partikler i cellerne via såkaldt fagocytose og lede til en akkumulering af proteiner og cellemateriale i lysosomerne. Mikroglia-celler med en forringet funktionsevne synes at have nedsat evne til at optage og nedbryde beta-amyloid, det kan promote fremkomst af Alzheimer.

Den aldrende hjerne er karakteriseret ved at have en lav grad af vedvarende inflammationsreaktioner. Inflammationsfaktorerne kan stamme fra mikroglia- og astrocyt-celler omkring nervecellerne, der har en aldringsassocieret fænotype. Inflammation er i forvejen i fokus for at spille en rolle i udviklingen af Alzheimers sygdom. Kroniske inflammationsprocesser i kroppen for eksempel forbundet med urinerørsinfektioner synes at korrelere med Alzheimer-progression og sygdommens alvorlighed. Mængden af inflammationsproteiner stiger i hjernen ved generel aldring og før fremkomst af Alzheimers sygdom.

### Faktorer forbundet med længere levetid

Som beskrevet er mange proteiner og signalveje forbundet med aldring. De fleste blev først beskrevet i gær-, orme- og fluemodeller, hvor deres rolle for levetid er blevet testet. En stor del af disse faktorer er siden fundet at spille en lignende rolle i pattedyr.

Nyere genetiske studier har kastet lys over faktorer, som tilsyneladende er forbundet med en længere levetid – for eksempel generne *FOXO3* og *IL6*.

Det er imidlertid interessant, at *sund aldring* endnu ikke er blevet forbundet med gener, der er associeret med *lang levetid*. Sund aldring er snarere forbundet med fravær af risikofaktorer for Alzheimer og hjertekarsygdomme – og ikke mindst med god kognitiv funktionsevne. ■