



Uhrengene und Alterung bei älteren Menschen

Dieser Artikel ist Teil der 2018 NMJ Oncology Special Issue. Laden Sie die vollständige Ausgabe herunter. Bezug Pagliai G, Sofi F, Dinu M, et al. CLOCK-Genpolymorphismen und Alterungsqualität in einer Kohorte von Neunzigjährigen – Die MUGELLO-Studie. Wissenschaftlicher Rep. 2019;9(1):1472. Entwurf Prospektive Beobachtungskohorte einer laufenden epidemiologischen Studie Zielsetzung Assoziationen zwischen Genotypen des CLOCK-Gens und der Qualität des Alterns zu finden Teilnehmer Alle Teilnehmer (n=356; 237 Frauen, 99 Männer) waren zwischen 86 und 106 Jahre alt und lebten in oder in der Nähe der Region Mugello in der Toskana, Italien. Alle nahmen an der MUGELLO-Studie teil, einer laufenden epidemiologischen Studie, die viele …



Dieser Artikel ist Teil der 2018 NMJ Oncology Special Issue.

Laden Sie die vollständige Ausgabe herunter.

Bezug

Pagliai G, Sofi F, Dinu M, et al. CLOCK-Genpolymorphismen und Alterungsqualität in einer Kohorte von Neunzigjährigen – Die MUGELLO-Studie. *Wissenschaftlicher Rep.* 2019;9(1):1472.

Entwurf

Prospektive Beobachtungskohorte einer laufenden epidemiologischen Studie

Zielsetzung

Assoziationen zwischen Genotypen des CLOCK-Gens und der Qualität des Alterns zu finden

Teilnehmer

Alle Teilnehmer (n=356; 237 Frauen, 99 Männer) waren zwischen 86 und 106 Jahre alt und lebten in oder in der Nähe der Region Mugello in der Toskana, Italien. Alle nahmen an der MUGELLO-Studie teil, einer laufenden epidemiologischen Studie, die viele Parameter des Alterns untersucht, um Zusammenhänge mit der Lebensqualität zu messen.

Studienergebnismessungen

Alle Teilnehmer unterzogen sich einer Genotypisierung für 3 Polymorphismen des CLOCK-Gens (rs1801260, rs11932595, rs4580704). Die Daten wurden durch Haus-/Pflegeheimbesuche gesammelt, bei denen Blut entnommen und objektive Parameter (dh Blutdruck, Gewicht, Taillenumfang, Größe) bewertet und der BMI berechnet wurden. Zu den objektiven Messungen der kognitiven Funktion gehörten die Mini-Mental-Status-Prüfung und der Uhr-Zeichnen-Test. Auch grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens wurden bewertet. Die Labormessungen umfassten ein Cholesterin-Panel und Nüchtern glukose.

Fragebögen wurden verwendet, um Schlaf, Stimmung und Ernährung zu bewerten. Der Schlaf wurde durch einen

Fragebogen, den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), verfolgt, und ein SenseWear-Armband-Kalorimeter wurde zur objektiven Bewertung des Schlafmusters verwendet (getragen für 1 Woche der Studie). Zur Erkennung einer möglichen Depression wurde eine Kurzform der Geriatric Depression Scale (GDS) verwendet. Der Mediterranean Diet Score (MDS) wurde verwendet, um die Einhaltung der Mittelmeerdiät zu messen.

Wichtige Erkenntnisse

Bei dieser älteren Population bestand ein Zusammenhang zwischen CLOCK-Genpolymorphismen und Gewicht, Glykämie, Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin und Triglyceriden. Darüber hinaus gab es signifikante Assoziationen einzelner Polymorphismen (und verschiedener Haplotypen) mit kognitivem Verfall, depressivem Zustand und Ernährungsqualität.

Die Autoren postulieren, dass alle gemessenen Parameter – Cholesterinspiegel, Gewichtszunahme, kognitive Funktion und Ernährungsgewohnheiten – teilweise durch den zirkadianen Rhythmus reguliert werden. Sie stellen die Hypothese auf, dass Polymorphismen im CLOCK-Gen zumindest teilweise für Unterschiede in der Lebensqualität und im Gesundheitszustand von Neunzigjährigen verantwortlich sein könnten.

Implikationen üben

Dies ist die erste Studie, die Polymorphismen im CLOCK-Gen in Bezug auf die Qualität des Alterns bei einer älteren Bevölkerung untersucht. Bisher wurden Variationen in der Genexpression der Uhr aufgrund von Schichtarbeit, Schlafentzug, Licht bei Nacht, Alterung selbst und genetische Variationen des CLOCK-Gens mit Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes, Stimmungsstörungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, psychiatrischen Störungen, und verschiedene Krebsarten.¹⁻⁴

Der Begriff „Urgene“ wird verwendet, um „Gene zu beschreiben, die an der Aufrechterhaltung der internen Koordination mehrerer Oszillatoren innerhalb und zwischen verschiedenen Organsystemen beteiligt sind, um die körperliche Fitness eines Organismus zu erhöhen und die effizienteste Reaktion auf periodische Umweltereignisse wie z der Tag/Nacht-Zyklus.“⁵ Solche Oszillatoren kommen in der ganzen Natur vor, unter anderem in Bakterien, Pilzen, Pflanzen, Insekten und Säugetieren.⁶ Abgesehen davon, dass sie in allen Königreichen

vorhanden sind, finden sich Uhrengene in Zellen in fast allen Geweben des Körpers, einschließlich aller Drüsengewebe, Fettspeicher, Knochenmark, Sehnen/Bänder, Haut und Immunzellen.

Störungen des normalen zirkadianen Rhythmus, die in dieser Population häufig vorkommen, können mit Zuständen in Verbindung gebracht werden, die mit spezifischen zugrunde liegenden Polymorphismen des CLOCK-Gens verbunden sind.

Uhrengene sind die zentralen Akteure in einem komplexen System der endogenen Zeitmessung, die, obwohl sie durch Licht aus der Umgebung mitgerissen werden, unabhängig vom Licht agieren, um Körperfunktionen innerhalb eines 24-Stunden-Biorhythmus zu oszillieren. Der Genort in der aktuellen Studie, die überprüft wird, ist das CLOCK-Gen, das für das Circadian Locomotor Output Cycle Kaput-Gen steht, und es war eines der ersten entdeckten Uhrengene. Es kodiert für das entsprechende CLOCK-Protein, das Teil eines Transkriptionsfaktorkomplexes ist, der zwei weitere Uhrengentypen kontrolliert - Periodengene (PER1, PER2, PER3) und die Cryptochrom-Gene (CRY1, CRY2). Als Upstream-Controller hat das CLOCK-Gen/Protein einen größeren Einfluss auf die zirkadiane Regulation als seine Downstream-Produkte, deren Transkription im Wesentlichen unter seiner Kontrolle steht.⁷

Die aktuelle zu überprüfende Studie ergab, dass Unterschiede in Gewicht, Cholesterinspiegel, Stimmung, Kognition und Lebensqualität bei Teilnehmern über 90 Jahren mit Polymorphismen im CLOCK-Gen assoziiert waren. Es ist bekannt, dass das Altern häufig zu Veränderungen des circadianen Rhythmus führt, typischerweise zu einer früheren Tageszeit zum Einschlafen, stärkeren Schlafstörungen und einer verkürzten Schlafzeit, die alle von Uhrengenen beeinflusst werden.⁸ Wie viel zirkadiane Störungen zu Krankheiten und Alterungszuständen beitragen, ist jedoch nicht gut untersucht. Pagliai und Kollegen bestätigten, dass es eine genetische Variation im zirkadianen Rhythmus gibt, die unter der Kontrolle des CLOCK-Gens steht und dass dies mit verschiedenen Alterungszuständen verbunden ist. Sie bestätigten beispielsweise, dass der Single Nucleotide Polymorphism (SNP) rs1801260 mit besseren Schlafmustern und einem geringeren Risiko für Übergewicht verbunden ist. (Dies

wurde speziell mit den Haplotypen AAG und GGC in Verbindung gebracht.) Dass besserer Schlaf mit besserer Gewichtskontrolle korreliert, steht im Einklang mit Beweisen, die schlechten Schlaf und Gewichtszunahme verbinden.⁹

Die Beziehung zwischen Uhr-Genen und Blutzucker ist ein Bereich laufender Studien, wobei die 24-Stunden-Mitnahme der Uhr-Genexpression nicht nur von Licht-/Dunkel-Zyklen, sondern auch von Ernährungs-/Fasten-Zyklen zunehmend geschätzt wird.¹⁰ Darüber hinaus werden die meisten menschlichen Uhrengene in Inselzellen der Bauchspeicheldrüse exprimiert, wo sie an der Glukoseregulation teilnehmen, indem sie einen Hintergrund rhythmischer Insulinsekretion regulieren.¹¹ In dieser Studie war der GGC-Haplotyp für alle 3 Polymorphismen mit einem geringeren Hyperglykämierisiko verbunden, während andere SNPs in rs1801260 und rs11932595 mit höheren Nüchternglukosespiegeln in Zusammenhang standen. Die Autoren postulierten, dass „die Auswirkungen des CLOCK-Gens auf den Glukosestoffwechsel in den peripheren Organen ein Mechanismus sein könnten, der an der Entwicklung von Hyperglykämie beteiligt ist“. Dies bestätigt den Beweis für die Beteiligung von Uhrengenen an der zugrunde liegenden Pathophysiologie bei Typ-2-Diabetes.^{12,13}

Sie bestätigten auch, dass Polymorphismen in Clock-Genen und insbesondere im CLOCK-Gen mit Dyslipidämie assoziiert sind. Dies ist nicht überraschend. Die inhärente Rhythmik zirkulierender Lipide ist seit einiger Zeit bekannt, und kürzlich gibt es Hinweise darauf, dass sie unter der Kontrolle von Uhrengenen steht.¹⁴ In Übereinstimmung damit zeigte diese Studie, dass höhere Triglyceride und LDL-Cholesterin mit einem SNP in rs4580704 assoziiert waren und dass der Haplotyp AAG mit hohen Triglyceriden und höherem Gesamtcholesterin assoziiert war. Letztendlich können Variationen in Uhrengenen zumindest teilweise für die offensichtliche familiäre Disposition des Cholesterinspiegels verantwortlich sein.

Schließlich gab es Assoziationen zwischen CLOCK-Genpolymorphismen und kognitiver Funktion sowie depressivem Zustand. Die Autoren schlagen vor, dass es im Fall von Depressionen und kognitiven Funktionen nicht nur um die Regulierung des zirkadianen Rhythmus durch Uhrengene geht, sondern auch um die Beteiligung von Uhrengenen an der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Stressreaktion.¹⁴ Zum Beispiel hatten in dieser Studie diejenigen, die homozygot (GG) für SNP rs1801260 waren, schlechtere Werte auf der

geriatrischen Depressionsskala. Dieselbe Kohorte hatte jedoch bessere Ergebnisse beim Uhrenzeichnen, was auf bessere Hand-Auge-Fähigkeiten und abstraktes Denken hindeutet. Die Autoren schlagen vor, dass ein besseres Uhrzeichnen sowie eine Tendenz zu depressiven Zuständen bei Personen mit dieser Variation des CLOCK-Gens auf eine erhöhte zelluläre Empfindlichkeit gegenüber endogenen Glukokortikoiden aus akuten Stressoren zurückzuführen sein könnten.

In dieser Studie wurde die Qualität des Alterns, gemessen anhand verschiedener objektiver und subjektiver Parameter, mit Variationen des CLOCK-Gens in einer älteren Bevölkerung in Verbindung gebracht. Dies impliziert, dass Uhrengene nicht nur den 24-Stunden-Rhythmus regulieren, sondern auch an peripheren Zellreaktionen auf Veränderungen dieses Rhythmus beteiligt sind.

Ungeachtet der zugrunde liegenden SNPs oder Haplotypen von Uhrengenen bei unseren Patienten sollte die kontinuierliche Arbeit zur Aufklärung, wie diese Gene uns mit einem planetaren 24-Stunden-Biorhythmus synchron halten, uns alle daran erinnern, bei der Beurteilung der Gesundheit einer Person zurückzublicken. Unabhängig davon, warum ein bestimmter Patient untersucht wird, wird es schwierig, wenn nicht unmöglich sein, die zugrunde liegende Pathophysiologie vollständig zu korrigieren, ohne seinen zirkadianen Rhythmus zu normalisieren, der immer durch einen richtigen Schlafzyklus verankert ist.

1. Valladares M, Obregón AM, Chaput JP. Assoziation zwischen genetischen Varianten des Uhrengens und Fettleibigkeit und Schlafdauer. *J. Physiol. Biochem.* 2015;71(4):855-860.
2. Schuch JB, Genro JP, Bastos CR, Ghisleni G, Tovo-Rodrigues L. Die Rolle des CLOCK-Gens bei psychiatrischen Störungen: Beweise aus der Human- und Tierforschung. *Am J Med Genet Teil B Neuropsychiatr Genet.* 2018;177(2):181-198.
3. Garbazza C, Benedetti F. Genetische Faktoren, die Saisonalität, Stimmung und die circadiane Uhr beeinflussen. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:481.

4. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Zirkadiane molekulare Uhren und Krebs. *Krebs Lett.* 2014;342(1):9-18.
5. Pagliai G, Sofi F, Dinu M, et al. CLOCK-Genpolymorphismen und Alterungsqualität in einer Kohorte von Neunzigjährigen – Die MUGELLO-Studie. *Wissenschaftlicher Rep.* 2019;9(1):1472.
6. Saini R, Jaskolski M, Davis SJ. Zirkadiane Oszillatorproteine in den Reichen des Lebens: strukturelle Aspekte. *BMC Biol.* 2019;17(1):13.
7. CLOCK Uhr zirkadianer Regulator [Homo sapiens (human)]. (Link entfernt). Aktualisiert am 15. April 2019. Zugriff am 27. April 2019.
8. Gibson EM, Williams WP, Kriegsfeld LJ. Altern im zirkadianen System: Überlegungen zu Gesundheit, Krankheitsprävention und Langlebigkeit. *Exp. Gerontol.* 2009;44(1-2):51-56.
9. Beccuti G, Pannain S. Schlaf und Fettleibigkeit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(4):402-412.
10. Javeed N, Matveyenko A V. Zirkadiane Ätiologie von Typ-2-Diabetes mellitus. *Physiologie.* 2018;33(2):138-150.
11. Pulimeno P, Mannic T, Sage D, et al. Autonome und autarke zirkadiane Oszillatoren in menschlichen Inselzellen. *Diabetologie.* 2013;56(3):497-507.
12. Prasai MJ, George JT, Scott EM. Molekulare Uhren, Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2008;5(2):89-95.
13. Karthikeyan R, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Sind Diabetes mellitus Typ 2 und Depression Teil eines gemeinsamen Uhr-Gen-Netzwerks? *J Zirkadiane Rhythmen.* 2018;16:4.
14. Dallmann R, Viola AU, Tarokh L, Cajochen C, Brown SA. Das circadiane Metabolom des Menschen. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2012;109(7):2625-2629.

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki