

# Raskere cellealdring etter vond barndom

ILLUSTRASJONSPOTO: COLOURBOX

■ ANE BRANDTZÆG NÆSS • Medisinstudent ved Universitetet i Oslo

■ ANNA LUISE KIRKENGEN • Allmennmedisinsk Forskningsenhet, Institutt for samfunnsmedisin, NTNU og Institutt for samfunnsmedisin, Universitet i Tromsø

**Det er bred enighet om at barndommen har betydning for hvordan vi får det som voksne, og da særlig med tanke på helsen. Det finnes allerede mye kunnskap om hvorfor det er slik, men her omtaler vi enda en mulig sammenheng. Mange studier tyder nå på at vonde og vanskelige erfaringer i barndommen gjør at cellene våre aldres raskere.**

Vonde erfaringer i barndommen har langvarige konsekvenser for både mental og fysisk helse i voksen alder. Det har den forrige regjeringens strategi for forebygging av vold og seksuelle overgrep i barndommen, offentliggjort den 2. september 2013, også tatt inn over seg (1). Likevel later det til at politikerne ennå ikke har fått med seg forskningen som viser akkurat hvor dypt vonde og vanskelige barndomserfaringer kan sette seg i kroppen. Denne nye kunnskapen handler om hvordan kroppens fysiologi og struktur kan endres som respons på erfaringer. Disse endringene kan senere være kildene til sykdommene og bidra til den økte dødeligheten som assosieres med vold, overgrep og omsorgssvikt i barndommen.

Nyere forskning tyder på at cellene våre aldres raskere som følge av livsbelastninger og kronisk stress. Denne prosessen later til å begynne allerede i fosterlivet (2). Cellealdring kan avleses fra lengden av telomerene, de beskyttende DNA-sekvensene på endene av kromosomene. Man kan måle telomerlengden i for eksempel hvite blodlegemer i perifert blod eller navlesnorblod, eller fra celler i munnslimhinnen. Målemetodene som kan brukes er blant andre PCR, Southern Blot og fluoressens in-situ hybridisering (FISH).

Interessen for telomerer begynte i 1930-årene. Etterhvert forsto man at de er essensielle for å opprettholde kromosomets integritet og varsle om DNA-skade (3). Elizabeth Blackburn fikk nobelprisen i medisin og fysiologi i 2009 for sin forskning på telomerer og enzymet telomerase. Hun har i de senere år samarbeidet med psykologen Elissa S. Epel om å kartlegge betydningen av belastende livserfaringer for lengden på telomerene, altså cellealdringen. Det er dette temaet vi skal fokusere på i denne artikkelen, med et særlig blikk på barn.

## Cellealdring og stress

Ettersom celler aldres forkortes telomere. Således kan telomerene sies å være en klokke som viser vår biologiske, ikke kronologiske, alder (4). Telomerene forkortes ved hver celledeling, men blir antakelig også påvirket av inflammasjon, kortisol og oksidativt stress (3, 5). Enzymet telomerase bygger på telomerene igjen, men er ikke aktivt nok i somatiske celler til å motvirke effektene av celledelingen og ytre faktorer. Telomerene forkortes i ulik hastighet hos ulike personer, antakelig avhengig av påvirkning fra miljøet allerede fra før fødselen (2). Psykososialt stress kan føre til økt hastighet på forkortningen av telomerene (4, 6), også hos barn (7).

Når vi her omtaler stress hos barn, bruker vi definisjonen til USAs folkehelseinstitutt, Centre for Disease Control and Prevention (CDC). Vi refererer altså til stress som det fysiologiske uttrykket til stressresponsystemet (8). CDC skiller mellom positivt, tolerabelt og giftig stress, ut fra hvilken effekt det har på barn som opplever stresset. Positivt og tolerabelt stress fører ikke til langvarig endring eller skade på stressresponsystemet, fordi barnet hjelpes av støttende voksne til å dempe stressresponsen sin. Giftig stress, derimot, kjenntegnes av kraftig, repeterende og langvarig aktivering av kroppens stressrespons. Når

barnet ikke får hjelp til å håndtere dette av støttende voksne, fører giftig stress til forstyrret hjernestruktur, påvirkning av andre organsystemer og utvikling av en stressrespons som har relativt lav terskel for aktivering videre i livet. Disse barna får dermed økt risiko for stressrelatert sykdom og hemming av kognitive funksjoner langt inn i voksenalderen (8).

## Giftig stress hos barn

Vonde og vanskelige barndomserfaringer kan følgelig føre til at barn opplever giftig stress (9). Slike erfaringer ser dessverre ikke ut til å være særlig uvanlige, selv om vi mangler god oversikt over norske forhold (1). Den anerkjente ACE-studien fra USA (10), kartla både utbredelse, og mulige konsekvenser, av slike erfaringer. Studien undersøkte erfaringer med fysisk, psykisk eller seksuelt misbruk, narkotikamisbruk i hjemmet, vold mot mor, mental sykdom i hjemmet og kriminalitet. Litt over halvparten av de spurte hadde hatt en eller flere slike erfaringer.

Konsekvensene av vonde og vanskelige erfaringer i barndommen kan være store. ACE-studien, som omfattet over 17 000 voksne amerikanere, fant at jo flere negative erfaringer man hadde fra barndommen, jo flere helserisikoer hadde man som voksen (10). Brown et al fant at personer med over seks forskjellige typer av slike erfaringer døde nesten 20 år tidligere enn amerikanske borgere i gjennomsnitt (11). Den økte risikoen ble kun delvis forklart av livsstilsfaktorer og sosiale problemer relatert til vonde og vanskelige barndomserfaringer. Funnene i ACE-studien støttes av en studie som inkluderte 14 000 personer, hvor man fant at en vond og vanskelig barndom var knyttet til økt mortalitet før fylte 50 år (12). En metaanalyse av slike studier konkluderte med at alle former for barnemishandling bør anses som viktige risikofaktorer for dårlig helse (13).

Vonde og vanskelige barndomserfaringer kan føre til dårlig helse på flere måter, for eksempel gjennom økt mottakelighet for infeksjoner eller økt sannsynlighet for kronisk systemiske inflammasjoner (8). Mye tyder nå på at korte telomerer også bidrar til disse sammenhengene. Mange studier knytter økt cellealdring, eller kortere telomerer, hos voksne til vonde og vanskelige barndomserfaringer (14–16). I tillegg kommer det flere og flere studier som observerer økt cellealdring allerede hos barn som lever i belastende omgivelser. Dette feltet er fortsatt så nytt at vi her presenterer de fleste av studiene som har blitt publisert så langt. Imidlertid er dette et felt i kraftig vekst, og nye artikler kan ha kommet ut innen denne teksten er i trykk.

### Økt cellealdring allerede hos barn

I en randomisert kontrollert studie av barnehjemsbarn i Romania som enten ble plassert i fosterhjem, eller fortsatte å bo i institusjon, fant Drury et al at jo lenger barna hadde bodd på institusjon, jo kortere var deres telomerer ved seks til ti års alder (17). I den eneste longitudinelle studien på barn så langt, fant Shalev et al en raskere forkortning av telomerene hos barn som opplevde to eller flere typer vold, sammenlignet med barn som var mindre eller ikke utsatt for vold (18). I tillegg er det påvist kortere telomerer hos barn som vokser opp i familier med lav sosioøkonomisk status (19) og hos barn fra svært urolige nabolag (20). Kroenke et al fant at økt autonom og adrenokortikal reaktivitet, et tegn på økt stressaktivering, var relatert til kortere telomerer hos barn mellom 5 og 6 år (21). Det er tegn til at forandringer i telomerlengden kan begynne allerede under svangerskapet. Entringer et al fant at nyfødte hvis mødre hadde opplevd sterkt psykososialt stress mens de var gravide, hadde kortere telomerer enn andre nyfødte (2). I tillegg er det påvist kortere telomerer hos barn hvis mødre var utsatt for sigarettøyk i hjemmet under graviditeten (22).

I en oversiktsstudie om telomerer og tidlig stress konkluderte Price et al med at forskningen så langt støtter en sammenheng mellom disse to, samt at denne effekten er doseavhengig (7). Det vil si at jo flere vonde og vanskelige erfaringer vi opplever som barn, jo kortere telomerer, og jo «eldre» celler får vi.

### Telomerer og sykdom

Korte telomerer er assosiert med både somatiske og psykiske sykdommer, slik som



*Vonde og vanskelige barndomserfaringer kan føre til dårlig helse på flere måter, f.eks. gjennom økt mottakelighet for infeksjoner eller økt sannsynlighet for kronisk systemiske inflammasjoner.*

hjerter-karsykdom (23), visse typer kreft (24) og affektive lidelser (25, 26), schizofreni (27) og angstlidelser (28). Man har funnet økt risiko for å få øvre luftveisinfeksjon dersom man vokste opp med lav sosioøkonomisk status. Denne risikoen var delvis mediert av korte telomerer (29) I en studie var telomerlengde også prediktiv for mortalitet hos mennesker (30).

Noen forskere mener at for korte telomerer kan være en årsak til sykdom i seg selv. Når telomerene blir for korte, sender de et signal til cellen om DNA-skade. Cellen kan da gå i apoptose. Denne mekanismen er vist å kunne føre til utspredd vevsatrofi og tap av stamceller (31). Motsatt har forskere påvist regenerasjon av vev hos mus som fikk reaktivert enzymet telomerase (32).



Ved visse genetiske syndromer, slik som dyskeratosis congenita og familiær idiopatisk pulmonær fibrose, fører feil på enzymet telomerase til at unge mennesker dør av progressiv benmargssvikt og infeksjoner, noe som vanligvis skjer hos eldre (33).

## Håp

Det er likevel håp for at positive omgivelser kan beskytte både barn og voksne mot de ødeleggende konsekvensene av vonde og vanskelige barndomserfaringer. Asok et al fant at barn som barnevernet vurderte å være i risiko for omsorgssvikt, men med en forelder som var støttende og responsiv, hadde lengre telomerer enn barn i risiko, men uten en slik forelder (34). Disse funnene passer godt inn i CDCs definisjon av giftig stress. Med den forståelsen er det nettopp tilstedeværelsen av støttende og trygge omsorgspersoner som bestemmer om stress blir skadelig for barnet. I tillegg er det vist økt telomeraseaktivitet hos voksne etter kurs i meditasjon, kanskje på grunn av redusert stress (35).

## Tolkning

Telomerforskningen støtter det vi allerede vet om de ødeleggende konsekvensene av vonde og vanskelige barndomserfaringer. Det vi opplever i barndommen har stor betydning for hva slags helse vi får som voksne, og samfunnet vil spare enorme mengder lidelse og penger dersom vi anerkjenner og gjør noe med en av disse egentlige årsakene til sykdom. En politisk strategi lik den vi omtalte i begynnelsen av teksten er derfor et viktig bidrag til bedre folkehelse. Strategien sier også klart at: «vold mot barn og unge er en folkehelseutfordring» (1). Den amerikanske foreningen for pediatere har også allerede understreket betydningen av å bekjempe giftig stress i barndommen (9). Telomerforskningen kan være enda en grunn til å kreve politiske strukturer eller tiltak for å beskytte barn mot vonde og vanskelige erfaringer.

Sist, men ikke minst, vil vi presisere hvor viktig det er at legen spør om vonde og vanskelige erfaringer i barndommen og livet ellers. Disse er flere ganger vist å ha direkte konsekvens for helse, og er en essensiell del av forståelsen for hvordan sykdom kan oppstå og hvordan historie og helse henger tett sammen.

## NØKKELOORD

telomerer, telomerase, toksisk stress, cellealdring, negative barndomserfaringer, kronisk overlast

## REFERANSER

1. Strat. (2014–2017) Barndommen kommer ikke i reprise.
2. Entringer S, Epel ES, Lin J et al. Maternal psychosocial stress during pregnancy is associated with newborn leukocyte telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 134.e1–7.
3. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiol Rev* 2008; 88: 557–79.
4. Epel ES, Blackburn EH, Lin J et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2004; 101: 17312–5.
5. Shalev I, Entringer S, Wadhwa PD et al. Stress and telomere biology: A lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 1835–42.
6. Blackburn E, Epel ES. Telomeres and adversity: Too toxic to ignore. *Nature* 2012; 490: 169–71.
7. Price LH, Kao H-T, Burgers DE et al. Telomeres and early-life stress: An overview. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 15–23.
8. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: Building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA* 2009; 301: 2252–9.
9. Garner AS, Shonkoff JP, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health et al. Early childhood adversity, toxic stress, and the role of the pediatrician: translating developmental science into lifelong health. *Pediatrics* 2012; 129: e224–31.
10. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *Am J Prev Med* 1998; 14: 245–58.
11. Brown DW, Anda RF, Tiemeier H et al. Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. *Am J Prev Med* 2009; 37: 389–96.
12. Kelly-Irving M, Lepage B, Dedieu D et al. Adverse childhood experiences and premature all-cause mortality. *Europ J Epidemiol* 2013; <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-013-9832-9>
13. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A et al. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001349. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001349>
14. O'Donovan A, Epel E, Lin J et al. Childhood trauma associated with short leukocyte telomere length in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 465–71.
15. Kananen L, Surakka I, Pirkola S et al. Childhood adversities are associated with shorter telomere length at adult age both in individuals with an anxiety disorder and controls. *PLoS One* 2010; 5: e10826 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010826>
16. Surtees PG, Wainwright NW, Pooley KA et al. Life stress, emotional health, and mean telomere length in the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk population study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66A: 1152–62.
17. Drury S, Theall K, Gleason M et al. Telomere length and early severe social deprivation: linking early adversity and cellular aging. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 719–27.
18. Shalev I, Moffitt TE, Sugden K et al. Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 576–81.
19. Needham BL, Fernandez JR, Lin J et al. Socioeconomic status and cell aging in children. *Soc Sci Med* 2012; 74: 1948–51.
20. Theall KP, Brett ZH, Shirtcliff EA et al. Neighborhood disorder and telomeres: Connecting children's exposure to community level stress and cellular response. *Soc Sci Med* 2013; 85: 50–8.
21. Kroenke CH, Epel E, Adler N et al. Autonomic and adrenocortical reactivity and buccal cell telomere length in kindergarten children. *Psychosom Med* 2011; 73: 533–40.
22. Theall KP, McKasson S, Mabile E et al. Early hits and long-term consequences: Tracking the lasting impact of prenatal smoke exposure on telomere length in children. *Am J Public Health* 2013; 103: 133–135.
23. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med* 2012; 44 (Suppl 1): S138–42.
24. Ma H, Zhou Z, Wei S et al. Shortened telomere length is associated with increased risk of cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e20466. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020466>
25. Wikgren M, Maripuu M, Karlsson T et al. Short telomeres in depression and the general population are associated with a hypocortisolemic state. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 294–300.
26. Simon NM, Smoller JW, McNamara KL et al. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 432–5.
27. Yu WY, Chang HW, Lin CH et al. Short telomeres in patients with chronic schizophrenia who show a poor response to treatment. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 244–7.
28. Hoen PW, Rosmalen JGM, Schoevers RA et al. Association between anxiety but not depressive disorders and leukocyte telomere length after 2 years of follow-up in a population-based sample. *Psychol Med* 2013; 43: 689–97.
29. Cohen S, Janicki-Deverts D, Turner RB et al. Childhood socioeconomic status, telomere length, and susceptibility to upper respiratory infection. *Brain Behav Immun* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2013.06.009>.
30. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003; 361: 393–5.
31. Sahin E, Depinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 2010; 464: 520–8.
32. Jaskelioff M, Muller FL, Paik J et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 2011; 469: 102–6.
33. Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita, stem cells and telomeres. *Acta Bioenerget* 2009; 1792: 371–9.
34. Asok A, Bernard K, Roth TL. Parental responsiveness moderates the association between early-life stress and reduced telomere length. *Develop Psychopathol* 2013; 25: 577–85.
35. Daubenmier J, Lin J, Blackburn E et al. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 917–28.

■ ANE.B.NAESS@GMAIL.COM