

**Somatic progenitor cell vulnerability to mitochondrial DNA mutagenesis underlies progeroid phenotypes in polg mutator mice**

Kati J. Ahlqvist<sup>1</sup>, Riikka H. Hämäläinen<sup>1</sup>, Shuichi Yatsuga<sup>1</sup>, Marko Uutela<sup>1</sup>, Mügen Terzioglu<sup>6,7</sup>, Alexandra Götzl<sup>1</sup>, Saara Forsström<sup>1</sup>, Petri Salven<sup>2</sup>, Alexandre Angers-Loustau<sup>3</sup>, Outi H. Kopra<sup>4,8</sup>, Henna Tynnismaa<sup>1</sup>, Nils-Göran Larsson<sup>6,7</sup>, Kirmo Wartiovaara<sup>3,5</sup>, Tomas Prolla<sup>9</sup>, Aleksandra Trifunovic<sup>6,10</sup>, Anu Suomalainen Wartiovaara<sup>1,11</sup>

Cell Metabolism, julkaistu verkossa 4.1.2012

DUODECIM-TEEMA 2010–12



Kliininen tutkimus

## Kantasolujen energiantuotannon häiriö mahdollisesti vanhenemiseen liittyvän rappeutumisen taustalla

**Kantasolut** näyttävät olevan hyvin herkkiä solun energia-aineenvaihdunnasta vastaavien mitokondrioiden toiminnan häiriölle. Vanhenemiseen liittyvän kudosten rappeutumisen taustalla saattavatkin olla toimintavirheet kudosten kantasolujen mitokondrioissa.

Kantasolujen tiedetään ylläpitävän elämän aikana kudosten toimintaa monilla tavoin. Eläinmalleissa kantasolujen toimintahäiriöiden on osoitettu johtavan heikentyneeseen kudosten korjaantumiskykyyn ja ikääntymiseen. On myös havaittu, että virheet solun energiantuotannosta vastaavien mitokondrioiden perimässä johtavat ikääntymistä muistuttaviin seurauksiin. Hiirille, joilta mitokondrioiden DNA:ta monistavan entsyymin korjausaktiivisuus on poistettu ja joille kertyy runsaasti mitokondrioiden DNA:n mutaatioita, kehittyä enneaikaisen vanhenemisen oireita. Tällaisten hiirien elinikä myös lyhenee, ja niillä esiintyy varhain osteoporoosia, anemiaa, ihon ohenemista ja muita ikääntymiseen liittyviä oireita. Mekanismi ilmiön taustalla on pysynyt toistaiseksi tuntemattomana.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli karvoittaa, voisiko kantasolujen toimintahäiriö selittää mitokondrioiden perimän virheisiin liittyvän enneaikaisen vanhenemisen. Tutkimuksessa hyödynnettiin kahta hiirimallia, joissa mitokondriaalisen DNA:n korjausaktiivisuus oli vaurioitunut mutta joista vain toiseen liittyi liian aikaisen ikääntymisen piirteitä.

Tutkimuksen keskeisenä löydöksenä oli, että aikaisin ikääntyvillä hiirillä kantasolujen toiminta muuttui poikkeavaksi mitokondrioiden toimintahäiriön vuoksi. Siten kantasolut eivät kyenneet enää tuottamaan hyvin toimi-

via tehtävänsä erikoistuneita soluja. Veren kantasolut osoittautuivat erityisen herkiksi mitokondrioiden toimintahäiriölle, mutta myös hermoston kantasoluissa havaittiin vähentyneitä kantasoluoimainaisuuksia. Kantasolujen energiantuotannon häiriöiden todettiin johtavan ikääntymisöireisiin.

Tutkimuksessa saatiin myös näyttöä siitä, että vähäinenkin määrä hapen reaktiivisia yhdisteitä eli niin sanottuja happiradikaaleja säätelee kantasolujen toimintaa. Osa kantasolujen toimintavirheistä voitiin näet ehkäistä varhaisessa vaiheessa annetulla N-asetyyli-L-kysteini-antioksidanttihoidolla. Nyt saadut tulokset ovat merkittäviä, sillä ne tuovat tärkeää uutta lisätietoa ikääntymiseen liittyvistä mekanismeista. Tulokset korostavat energia-aineenvaihdunnan merkitystä kantasolujen toiminnan säätelijänä ja kudosten ylläpitäjänä.

Tulokset viittaavat myös siihen, että harmittomina pidetyt ravintolisät, kuten antioksidantit, voivat vaikuttaa herkän solutyypin säätelyyn. Selvitettäväksi jää, onko antioksidanteilla kantasoluihin pitkän aikavälin vaikutuksia ja ovatko ne hyödyllisiä vai haitallisia. ■

<sup>1</sup>Molekyylineurologian tutkimusohjelma, Biomedicum Helsinki, Helsingin yliopisto; <sup>2</sup>Molekyyli- ja syöpäbiologian tutkimusohjelma, Biomedicum Helsinki, Helsingin yliopisto; <sup>3</sup>Kehitysbiologia, biolääketieteen laitos, Helsingin yliopisto; <sup>4</sup>Haartman-instituutti, lääketieteellisen genetiikan ja molekyyliäketieteen tutkimusohjelmat, neurotieteen tutkimuskeskus; <sup>5</sup>Bioteknologian instituutti, Helsingin yliopisto; <sup>6</sup>Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>7</sup>Max Planck Institute for Biology of Aging, Cologne, Germany; <sup>8</sup>Folkhälsan Institute of Genetics, Helsinki; <sup>9</sup>University of Wisconsin, Department of Genetics, Madison, USA; <sup>10</sup>Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, Cologne University, Germany; <sup>11</sup>HYKS:n neurologian klinikka

