

Vanhuuden vaivat ja SASP

Elämänlanka maapallolla on säilynyt katkeamattomana yli 3,5 miljardia vuotta. Silti jokainen siitä versova yksilö on kuolevainen, vaikka luonnonvalinnalla ei ole keinoja suoraan suosia kuolemaan johtavia geenejä. Niinpä onkin ajateltu joidenkin sukukypsän yksilön selviytymiselle välttämättömien periytyvien ominaisuuksien ehkä muuttuvan haitalliseksi vanhemmalla iällä, jolloin evoluution paineet eivät enää kohdistuisi niihin (Saksela E. *Duodecim* 2003;119:1245). Termiä antagonistinen pleiotropia on esitetty kuvaamaan tätä ajatusmallia (Rausser C ym. *Aging Res Rev* 2006;5:14).

Onnistuakseen monisoluisen organismin kehitys ja toiminta edellyttävät virheetöntä suoritusta äärettömän kompleksiselta geneettiseltä orkesterilta. Tämän takaamiseksi käytössä ovat darwinistisen evoluution aseet vaurioituneiden tai virheellisesti toimivien soluyksilöiden eliminoimiseksi. Solujen poistaminen jakautumiskierrosta korjausta varten tai pysyvästi (senesenssi) ja toivottomissa tapauksissa geneettisesti ohjelmoitunut solukuolema (apoptoosi) ovat tässä keskeisiä mekanismeja (Laiho M ym. *Duodecim* 2007;123:1535). Jälkimmäiset

tuhlaavat surutta rajallista kantasuvarantoa, ja joidenkin kriittisten korvaavien solujen uudistuotannon käytettyä jakautumiskertojensa reservit loppuun seuraa yksilön ”vanhuuskuolema”, vaikka mitään osoitettavissa olevaa sairautta ei olisi diagnosoitavissa.

Viime aikoina onkin käynyt ilmi, että eri tavoin vaurioituneiden solujen poistomekanismit eivät sittenkään johda toiminnallisesti neutraaleihin soluhylkyihin, vaan niillä on varhaisessa yksilönkehityksessä lajin säilymisen kannalta edullisia seurauksia. Väitteiden ytimessä ovat DNA-vaurion korjausmekanismit (DNA-damage response, DDR), jotka samalla johtavat useiden sytokiinien, kasvutekijöiden ja proteaasien erittymiseen (senesenssiin assosioituva sekretorinen fenotyyppi, SASP).

Nämä ovat nuoressa elimistössä, paitsi neoplastisen kasvun keskeinen suoja, myös tärkeä kudosisvaurioiden regeneraatiomekanismi (Campisi J. *Curr Opin Genet Dev* 2011;21:107). Kun iän mukana vaurioituneiden solujen osuus kasvaa, aiemmin edullisten auto- ja parakriinisten tekijöiden tasapaino muuttuu vähitellen proinflammatoriseksi ja regeneraatio korvautuu arpeutumisella. Vanhenevien

kudosten lievä krooninen inflammasio onkin syytettyjen penkillä lähes kaikkien iän mukana lisääntyvien degeneratiivisten ja hyperproliferatiivisten tautien patogeneesissä.

Suoraa näyttöä DDR-vasteen pysäyttämien solujen osuudesta vanhuudelle tyypillisiin piirteisiin on saatu juuri äskettäin (Baker DJ ym. *Nature* 2012;479:232). Nämä solut ilmentävät tunnetusti p16Ink4a-geenituotetta, jota käytettiin biomarkkerina ja johon tutkijat liittivät indusoitavan tuho-ohjelman geeni- ja taustaltaan varhain vanhenevassa hiirikannassa. Kun tuho-ohjelma käynnistettiin aikuisissa eläimissä, p16Ink4a-positiivisten solujen määrä eri kudoksissa väheni odotetusti ja samalla paranivat merkittävästi progeroidin fenotyypin monet tyypipiirteet. Myös SASP-kompleksiin kuuluvien bioaktiivisten välittäjäaineiden tuotto väheni, mikä tukee käsitystä niiden toiminnallisesta osuudesta vanhuuden ikävien seurausten taustalla. Eliniän takarajaa nämä keinot eivät lykänneet mutta valaisevat ehkä anti-inflammatoristen lääkkeiden pleiotrooppisia edullisia vaikutuksia: NSAID vastaan SASP – terveempään hautaan? ■ ES