

Väistämätön vanhuuskuolema

Vanhuus ei ole sairaus. Vanheneminen ja kuolema ovat seurauksia evoluutiossa hyvin menestyneiden biologisten mekanismien myöhäisvaikutuksista. Monet onnistuneelle yksilönkehitykselle välttämättömät valvonta-, säätely- ja korjausjärjestelmät ovat suvunjatkamisen jälkeen evoluution valintapaineiden ulottumattomissa ja muuttuvat myöhemmällä iällä epätarkoituksenmukaisiksi. Tämä johtaa solutason vanhenemiseen ja solujen uusiutumiskyvyn katoamiseen. Siten ikääntyvät kudokset ovat lisääntyvässä määrin alttiita vanhenemiseen liittyville kroonisille taudille, joista suurimman osan muodostavat sydän- ja verisuonitaudit, aivohalvaukset, syöpä sekä dementia. Tilastollinen tarkastelu osoittaa kuitenkin, että kaikkien näiden sairauksien eliminointi tuottaisi vain noin 15 lisävuotta elinaikaan. Hoitojen kehittyessä käy yhä useammin niin, ettei patologi kykene tekemään mitään täsmällistä tautidiagnoosia yleisesti kuihtuneelle vanhusvairajalle. Tätä kuvaamaan on ryhdytty käyttämään termiä hauraus-raihnaus-oireyhtymä. Vanhassa kuolinsyynimistössä oli diagnoosi marasmus senilis, mutta se poistettiin vakaassa uskossa, että modernit menetelmät löytävät aina yksiselitteisen syyn elämän päättymiselle.

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim ja Suomen Akatemia järjestivät helmikuussa 2014 konsensuskokouksen, jonka teema oli vanhuuskuolema. Kokouksen paneelin konsensuslausuma julkaistiin myös Aikakauskirja Duodecimissa (1). Tämä katsaus perustuu kokouksen taustamateriaalina esitettyyn tekstiin (2).

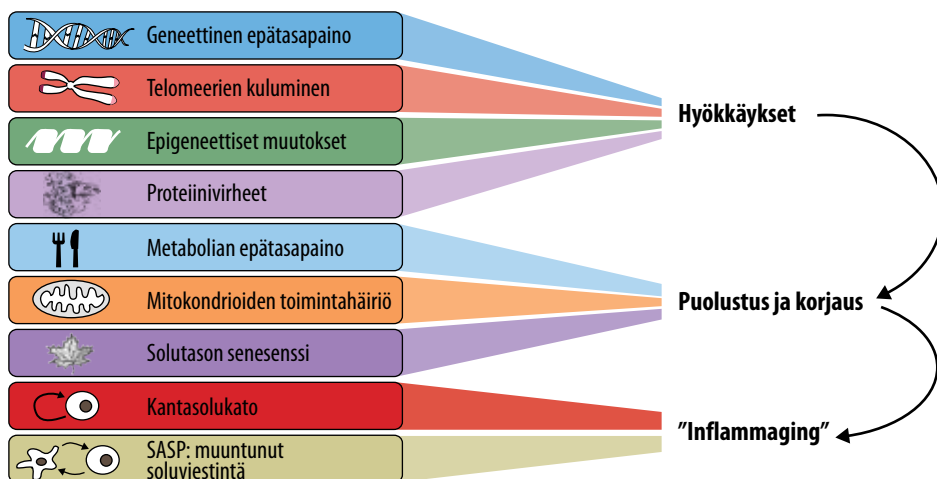
Perustutkimuksen alueella on otettu vanhenemisen biologian ymmärtämisessä merkittäviä edistysaskeleita. Eräs tärkeä lähtökohta on ollut alun perin varsin kiistelty ”Hayflickin limit”. Tämä somaattisten solujen rajallisen

elämän sääntö on peräisin vuodelta 1962, jolloin Philadelphian Wistar-instituutin tutkijat Leonard Hayflick ja Paul Moorhead osoittivat, kuinka noin 50 jakautumiskerran jälkeen ihmisen sikiön keuhkofibroblastiviljelmät pysähtyvät peruuttamattomasti, degeneroivat ja kuolevat (3). Ainoa tapa välttää tältä kohtalolta on pahanlaatuinen transformaatio eli muuntuminen syöpäsoluksi, joka kykenee loputtomaan jakaantumiseen. Kuluneiden vuosien aikana syöpätutkimuksen saavutukset ja vanhenemisen solutason mekanismit ovat monin tavoin kietoutuneet kasvun ja erilaisutumisen säätelyn ymmärtämiseen. Tästä voi vakuuttua, kun vertaa syövän kasvun tunnusmerkit läpikäyvää Hanahan ja Weinbergin maineikasta katsausta vuodelta 2000 (4) ja sen päivitettyä versiota (5) juuri ilmestyneeseen Lopez-Otinin ym. hienoon ja, uskoakseni vastaavaan arvostettuun asemaan päätyvää, ikääntymisen biologiaa käsittelevään katsaukseen (6).

Lopez-Otinin ym. katsauksessa ikääntymisen tunnusmerkit on jaoteltu yhdeksään ryhmään, jotka kattavat vallitsevien ikääntymisteorioiden oleelliset komponentit. Tekijät olivat myös asettaneet nämä keskinäisiin riippuvuussuhteisiin termein ”primaariset, antagonistiset ja integroidut” vanhenemisen tunnusmerkit (6). Tutummin ne voidaan nähdä järjestyneinä yleispatologian perinteisten tautimekanismien hyökkäys-puolustus-korjaus-akselille kuten heiltä lainatussa **KUVASSA 1** on tehty.

Elämän uhkaajat: sisäiset ja ulkoiset hyökkääjät

Elävä organismi on jatkuvasti alttiina monenlaisille vaurioittaville tekijöille – sekä sisäsyn-tyisille virheille että stressin, ympäristön ja mikrobien aiheuttamille. Ne edustavat selvästi



KUVA 1. Eri ikääntymisteorioiden keskinäiset riippuvuussuhteet. Muokattu Lopez-Otin ym. katsausartikkelista (6). Yhdeksän yleisintä ikääntymisteoriaa on ryhmitelty kolmeen hierarkkisesti toisiaan seuraavaan ryhmään. Ylin edustaa ulkoisten ja sisäisten hyökkääjien elävälle organismille aiheuttamaa, jokseenkin tasaisena läpi elämän jatkuvaa stressiä. Toisessa ryhmässä on yleispatologisten puolustusreaktioiden seurauksia, jotka ovat välttämättömiä sukukypsän yksilön kehitykselle. Jatkuessaan myöhemmällä iällä ne muodostuvat haitallisiksi. Kolmas ryhmä on edellisten integroitu lopputulos: vanhenemiseen ja vanhuuskuolemaan johtavat fysiologiset mekasmikit.

tietynlaista hyökkääjien aiheuttamaa riskivakiota, joka ei juuri muutu organismin iän karttuessa. Sellaisia ovat tyypillisesti genomien vaurioita aiheuttavat ympäristön mutaagenit, happiradikaalit ja säteily sekä DNA:n replikaation ja solunjakaantumisten virheet. Jokaisessa solunjakautumisessa lyhentyvät telomeerit mittaavat vääjäämättä aikaa riippumatta organismin iästä. Näin tekevät myös eriyistä elämäntavoista ja ympäristöstä johtuvat epigeneettiset muutokset genomien ohjauksessa sekä altistumiset mikrobihyökkäyksille. Myös varsinaisten elämää ylläpitävien toimijoiden, proteiinien ja soluelinten, homeostaasin tasapaino edellyttää tarkkoja laatujärjestelmiä synteesin, rakenteen ja hajoituksen osalta. Kaikkiin kertyy ajan myötä virheitä, jotka ovat useimpien ikääntymisteorioiden pohja.

Evoluution vastaus: puolustus ja korjaus

Varsinainen vanhenemisen biologia alkaa, kun tarkastellaan elimistön puolustusreaktioita syntyneitä vaurioita kohtaan. Päinvastoin kuin 1844 tasaisena uhkana olevat hyökkääjät, ne ovat

voimakkaasti valikoituneet takaamaan elämän jatkumisen kannalta ratkaisevan lisääntymisen onnistumisen. Tämä evoluutiopaineissa kaiken muun syrjäyttävä päämäärä on johtanut käsitteeseen ”antagonistinen pleiotropia”. Se kuvaa tilannetta, jossa samat mekanismit muuttuvatkin myöhemmällä iällä vastakohtakseen ja näyttävät selittävän vääjäämättömän vanhenemisen tyypilliset piirteet. Ne myös yhdistävät eri ikääntymisteoriat ymmärrettävällä tavalla (7, 8).

DNA-vauriovaste (DDR). Yksittäisen solun tasolla esimerkki tästä ovat jokaisessa solusykliässä käynnissä olevat DNA:n korjausmekanismit, joiden tehtävänä on varmistaa, että tytärsolut perivät kaikin puolin toimintakykyisen mutkikkaan koneistonsa. Menetelmänä on pysäyttää solusyklin eteneminen lukuisten tarkistuspisteiden kohdalla ja käynnistää korjaus, jonka onnistuminen on edellytys seuraavalle etapille siirtymiselle (9). Jos vaurio on liian suuri korjattavaksi, sykli pysähtyy peruuttamattomasti niin sanotun senesenssi-vasteen seurauksena. Seurauksena voi lopulta olla geneettisesti ohjelmoitu solukuolema eli apoptoosi. Tämä ”DNA damage response”

(DDR) on replikaatiovirheille otollisissa nopeasti jakautuvissa sikiön ja kehittyvän yksilön kudoksissa ensiarvoisen tärkeä suojamekanismi – ennen kaikkea DNA-vaurioiden aiheuttamaa geneettistä epätasapainoa vastaan. Vaurioista johtuvat kromosomien katkos-fuusiosykliit ovat merkittävä vaara. Aiheuttaessaan geneettistä epätasapainoa, joka voi johtaa joko onko- ja suppressorigeenien toimintavirheisiin, ne voivat käynnistää pahanlaatuisen kasvun (10). Viimeinen salpa tällaisten muutosten seurausten tiellä ovat kasvuneston avaingeenit retinoblastooma (*Rb*) ja *p53* ("guardian of the genome") (11). Nämä suojamekanismit toimivat evoluution darwinistisella periaatteella "parempi kuolleena kuin väärässä", ja menetetyt solun tilalle rekrytoidaan kantasolupoolista uusi. Järjestelmä on ymmärrettävästi soluvarantoja suunnattomasti tuhlaava, kun ajatellaan virheettömään toimintaan tähtäävien tarkastuspisteiden moninaisuutta.

Puolustuksen tehokkuuden puolesta puhuvat syövän pienet esiintymisluvut lapsilla ja nuorilla, kun taas iän karttuessa todennäköisyys, että viimeinenkin salpa mutatoituu toimimattomaksi, lisääntyy ja näkyy kasvavana ilmaantuvuutena (12). Koe-eläinmalleissa onkin geeniteknologian keinoin voitu osoittaa, kuinka tehostettu vauriokontrolli *p53*:n aktiviteettia lisäämällä vähentää kasvainten ilmaantuvuutta, mutta aikaistaa vanhenemista. Vastaavasti sammutettu *p53*:n-aktiivisuus pidentää ikää, mutta päättää elämän säännömukaisesti syöpäsolujen kasvuun (13). Aivan kuten Hayflickin ja Moorheadin soluviljelykokeissa – vain syöpä on vaihtoehto vanhuuskuolemalle!

Energiatasapainon säätely. Suurienergiaisen aktiivisen kasvun vaiheessa vaurioiden mahdollisuus on lisääntynyt ja DNA-vaurio-vaste on välttämätön adaptiivinen etu, josta hintaa maksetaan vasta myöhemmällä iällä. Konkreettisenä osoituksena energiansäätelyn merkityksestä on paaston ja dieettirajoituksen vanhenemista hidastava vaikutus, joka tulee esiin laakamadosta kädellisiin saakka (14). Mekanismina katsotaan olevan insuliinin ja insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF) eli niin sanotun IIS-signaloinnin kompensato-

risesta estosta johtuva aineenvaihdunnan hidastuminen (15, 16). Sitä kautta ikääntymistä edistävät vauriot ja DNA-vaurio-vaste sekä senesenssivaste vähenevät. Myöhemmin, kun energiantuotanto heikkenee ja vanheneviin kudoksiin kertyvien syklistä poistuneiden degeneroituvien tai apoptoottisesti kuolleiden solujen taakka on lisääntynyt, liiallinen metabolian hidastuminen muodostuu haitaksi ja vanhenemista edistäväksi (17). Hyvin matalat IIS-signaloinnin tasot ovat jopa embryoletaaleja, ja niiden korjaaminen progeroidihiirimallissa IGF-1:n suplementaatiolla voi estää ennenaikaista vanhenemista (18, 19).

Keskeinen säätelijä IIS-signaaliverkoston alavirrassa on mTOR ("mechanistic target of rapamycin"). Se säätelee solukasvua ja proliferaatiota releen tavoin. Se kykenee varmistamaan, että ympäristön ravinne- ja aminohappotarjonta on riittävä eikä haittaavia stressitekijöitä, kuten esimerkiksi DNA-vaurio-vaste tai matalista energiatasoista kertovat AMPK- ja sirtuiinisignaalit, ole häiritsemässä (20). Sen muodostamat moniproteiinikompleksit mTORC1 ja mTORC2 ovat mukana orkestroimassa käytännössä lähes kaikkea anabolista aineenvaihduntaa. Niinpä mTOR:n inhibiatio rapamysiinin avulla asettaa säätelyverkon säästöliekille ja saa koe-eläinmalleissa aikaan dieettirajoitusta jäljittelevän elinajan pidentymisen (21). mTOR on myös tärkeä lyso-someja ja omia soluelimiä sulattavien autofagosomien säätelijä. Sen havainnot niiden lastista määrittelevät, onko soluelämässä omien rakenteiden sulatusta edellyttävien säästöjen vai energiavarastojen salliman aktiivisen kasvun aika (22, 23, 24).

Tulehdusreaktio. Kudostasolla seuraavat taistelut vaurioilta puolustautumisen käydään tulehdusreaktion keinoin. Esimerkiksi hyökkäävät mikrobit, infektioiden tai muiden vauriotekijöiden vahingoittamat solut ja kudoksiin kertyneet vieraat materiaalit herättävät tulehdusreaktion evoluution aikana elämän kollektiiviseen muistiin painuneiden mitä moninaisimpien rakenteiden stimuloimana. 1845

Vain syöpä on vaihtoehto vanhuuskuolemalle!

Yhteisellä nimellä näitä kutsutaan patogeeni- tai vaurioassosioituneiksi molekyylirakenteiksi eli PAMPeiksi (pathogen associated molecular pattern) ja DAMPeiksi (damage associated molecular pattern) (25). Eläin- ja jopa kasvimaailmassa vahvasti konservoituneet solujen reseptorirakenteet tunnistavat tällaisia kolmiulotteisia molekyylimalleja ja käynnistävät ensin ”luonnollisen immunitetin” nimellä kulkevan primaarivasteen. Kasvikunnassa ja primitiivisemmällä selkärangkaisilla tämä yhdistyneenä tehokkaaseen kudosten uudistumiskykyyn useimmiten riittääkin. Imettäväsillä on näistä aineksista kehittynyt paljon monimutkaisempi, immuunijärjestelmän täsmäpuolustukseen saakka ulottuva yhteisvaikutusten verkosto, joka myös on äärettömän tuhlaavainen kokonaisuus ajatellen siihen tarvittavan soluarsenaalin tuotantoa (26). Jo primaarivasteessa suuri osa puolustukseen osallistuvista soluista tuhoutuu, puhumattakaan kehittyneestä adaptiivisesta immuunijärjestelmästä. Sen tulee olla valmiina tunnistamaan jokainen vieras rakenne ja valjastaa hyökkääjän eliminoimiseen vain tähän tehtävään omistautunut joko spesifistä vasta-ainetta tuottava tai tappavan tunnistusaseen omaava klonaalinen solujoukko. Siksi ei ole yllättävää, että köyhyyteen ja huonoon hygieniaan liittyvät toistuvat infektiot lyhentävät elinikää verottamalla puolustukseen tarvittavien hematopoeettisten kantasolujen reservejä (27).

Korjaus ja uudistuminen. Tulehdusreaktio jättää aina jälkeensä eriasteista kudostuhhoa, joka on korjattava. Se tapahtuu käynnistämällä lähinnä pieniä verisuonia ympäröivien sidekudoksen (kanta)solujen, myofibroblastien, kasvu. Näin vauriokohta korjaantuu ja arpeutuu. Prosessi on tarkkaan säädely siten, että muun muassa toimimaton arpi jäisi mahdollisimman pieneksi ja kudoksen uudistuminen maksimoitaisiin (28). Eräänä keskeisenä mekanismina on korjaavien myofibroblastien ”palauteinhibiittori” CCN1, joka pysäyttää solusyklin ja käynnistää senesenssivasteen (29). Näin syklistä poistetut solut ovat metabolisesti aktiivisia ja saavat aikaan runsaan inflammatoristen sytokiini/kemokiinien tuotannon, jota

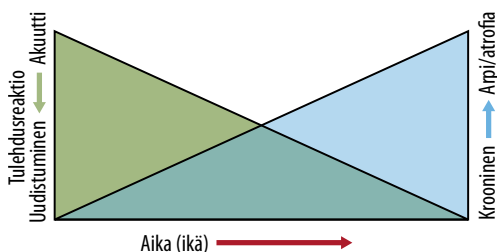
1846 kutsutaan nimellä SASP (senesenssiin asso-

sioitunut sekretorinen fenotyyppi) (30). Siinä on mukana myös sidekudosmatriksia hajoittavien metalloproteaasien tuotanto, joka sulattaa liian arpikudoksen ja mahdollistaa kudoksen ennallistamisen. Samanlainen kudostuho–tulehdus–korjaus–uudelleenmuokkaus-säätelyketju, jossa akuutti SASP-vaste toimii ratkaisevassa roolissa, on osoitettu myös uudistumiskykyisen parenkymielimen, maksan, osalta: kokeellisesti aiheutetun maksavaurion korjautuminen estyi ja lopputulokseksi jäi kirroottinen arpi, jos SASP-vaste oli tehty toimimattomaksi (31). Tämä saattaa hyvin olla atavistista muistumaa evoluution kerrostumista, joissa akuutin tulehdusreaktion ohjautuminen menetetyn elimen täydelliseen uudistumiseen on uhrattu imettäväiskudosten adaptiivisen immuipuolustuksen hyväksi (32). Vanhenevissa kudoksissa kroonistuessaan SASPin ylläpitämä proinflammatorinen tila kuitenkin muuttuu haitalliseksi ja johtaa lievään krooniseen tulehdukseen sekä lisääntyvään arpiatrofiaan.

Antagonistinen pleiotropia: vanheneminen solutasolla

SASP ja inflammaging. Edellä sanotun perusteella voi jo hahmotella ikääntymiseen johtavan ”antagonistisen pleiotropian” ääriäviäjä (KUVA 2). Miltä tahansa kannalta tarkasteltuna onnistuneen yksilönkehityksen takaavat puolustus- ja korjausmekanismit näyttävät johtavan samaan lopputulokseen, lisääntyvään solutasen senesenssivasteeseen. Genomin virheettömän toiminnan kontrolli on ehdottoman välttämätöntä kehittyvän yksilön kannalta mutta jättää jälkeensä peruuttamattoman senesenssivasteen syklistä poistamien solujen taakan. Samoin ulkoisia tai sisäisiä hyökkääjiä vastaan suojaava elonjäämisen edellytys, tulehdus-immuunipuolustus, jättää jälkeensä solutuhhoa ja arpeutumista, joiden korjaus ylläpitää kudusrakenteen uudelleenmuokkaukseen liittyvää senesenssivastetta.

Myös sikiöajan valtavaan kudosten kasvuun liittyvä solujakautumisten tarve on suunnattoman tuhlaavainen. Elinten morfogeneesi toteutuu suurelta osalta kuvanveistäjän keinoin: muodon saavuttamiseksi senesenssivaste ja



KUVA 2. SASP ja "antagonistinen pleiotropia". Solutason vanhenemiseen eli senesenssiin liittyvä sekreetorinen fenotyyppi (SASP) ei ole nimestään huolimatta pelkästään vanhuuteen liittyvä. SASP-vaste on sikiön morfogeneesin kannalta välttämätön apoptoottisten solujen poistaja. Se myös ohjaa akuutin tulehdusreaktion uudistumisen suuntaan. Adaptiivisen immuunipuolustuksen kehittyessä ja puolustuskorjausmekanismien tuhlaavaisen kuormituksen seurauksena SASP-vaste kääntyy kroonisen tulehduksen ja arpiatrofian suuntaan ja on yhdessä kantasolukadon kanssa lopulta vastuussa ikääntymiseen liittyvästä toiminnallisesta alamäestä.

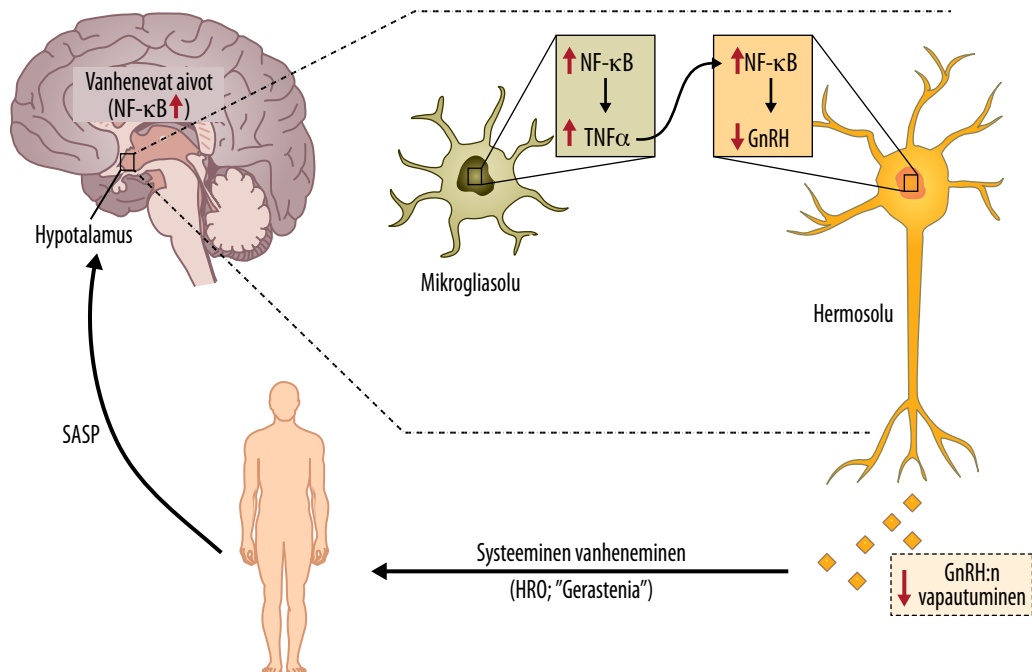
ohjelmoitu solukuolema poistavat tarpeettomat osat. Näin siis "vanheneminen" alkaa jo sikiöaikana. Tästä on osoituksena kudosten muokkausprosessiin liittyvien senesenssimarkkereiden esiintyminen jo kohdunsisäisesti (33). Telomeerikellon armottomana mittaama jakautumisten määrä on rajallinen, joten mitä suurempi on ollut koko elämänkaaren kattava kantasolupoolien kulutustarve, sitä lähempänä edessä on tilanne, jossa uusiutumiskyky sammuu.

Ikääntymisen seurauksen myös immuunijärjestelmän yleinen teho (34) ja luonnollisen immunitetin kyky eliminoida senesenssivasteen syklistä poistamia soluja heikkenee (30). Tuloksena on jatkuvasti kasvava osuus proinflammatorisen SASP-fenotyypin soluja, jotka ylläpitävät kytevää kroonista tulehdusreaktiota (7). Tämä puolestaan luo maaperää monen kroonisen taudin, kuten ateroskleroosin, tyyppin 2 diabeteksen ja metabolisen syndrooman sekä syöpien synnylle. Niitä kaikkia voikin siis oikeastaan pitää ikään kuin vanhenemisprosessin komplikaatioina! Suoraa näyttöä senesenssivasteen pysäyttämien solujen osuudesta vanhusfenotyypin taustalla on saatu geneettisesti varhain ikääntyvässä hiirimallissa (35). Tässä tutkimuksessa Baker ym. liittivät

p16Ink4a-senesenssimarkkeriin tuho-ohjelman, joka voitiin käynnistää aikuisiässä. Senesenssivasteen solujen osuus väheni odotetusti, ja samoin vähenivät tyypilliset vanhusfenotyypin piirteet sekä SASP-kemokiintuotanto. Franceschi ym. (36) toivatkin kirjallisuuteen termin inflammaging kuvaamaan iän mukana lisääntyvän lievän kroonisen tulehduksen osuutta koko vanhenemisprosessissa. Aiheesta on ilmestynyt useita erinomaisia katsauksia (6, 37).

Kantasolukato. Yhteinen epäsuora seuraus universaalista senesenssivasteesta, tehokkaan tulehdus- ja immuunipuolustuksen ylläpidosta sekä jatkuvasti uusiutuvien kudosten tasapainosta, on tarve varmistaa korvaavien solujen tuotanto. Tämä tapahtuu kantasolujen epäsymmetrisen jakaantumisen kautta siten, että tuloksena on reserviin jäävä kantasolu ja toimintaa korvaamaan erilaistuva, yleensä vain muutaman kerran jakautumaan tarkoitettu solu. Evoluution valintapaineet ovat vuosimiljoonien aikana varmistaneet, että suvun jatkamiseen kykenevän yksilön tuottamiseen kantasolureservit varmasti riittävät, mutta sen jälkeinen elinajan määräytyminen on luonnonvalinnan ulottumattomissa.

Myös kantasoluihin kertyy somaattisten solujen lailla vaurioita. Niillä näyttäisi kuitenkin olevan eräänlainen lyhyen tähtäimen osittainen pelastautumishjelma, jonka avulla ne kykenevät jakautumaan epäsymmetrisesti (38) siten, että vaurioituneet soluelimet ja mutaatioiden vanhentamat mitokondriot (39) joutuvat voittopuolisesti erilaistuvalla tytärsolulinjalle, jonka elämänkaari on lyhyt. Näin myös vaurioiden toiminnallinen haitta on vähäisempi. Mitokondrioiden toimintahäiriö merkitsee kuitenkin iän mukana vähitellen kumuloituvaa toimintakyvyn ja energiatuotannon heikentymistä, sillä metabolian, ravinteiden saannin ja kasvun säätelyn signaaliverkostot muodostavat kiinteästi toisiinsa kytkeytyneen, koko organismin homeostaasin ylläpitäjän (40). Lieväasteisena ympäristön hyökkääjistä koituvaa stressiä ja mikrovaurioita pitävät yllä mitokondrioiden lievää happiradikaalien (ROS) tuotantoa; ollaan kuin valmiusasemissa jatkuvasti tarvittavien kompen-



KUVA 3. Hypotalamus ja vanhuuskuoleman ohjelma. Mukailtu lähteestä 53. HRO = hauraus-raihnausoireyhtymä; SASP = senesenssiin assosioitunut sekreetorinen fenotyyppi

satoristen korjausprojektien käynnistämistä varten. Hallittu ROS-tuotanto (mitohormesis) olisi näin nähtynä jopa eräs elämän tärkeä edellytys (41). Kun mitokondrioiden vauriot kuitenkin vähitellen kertyvät, happiradikaalien tuotanto lisääntyy epätarkoituksenmukaiseksi ja muodostuu ikääntymistä edistäväksi haitaksi muun muassa inflammasomiaktivaation ja kroonistuvan tulehdusreaktion myötävaikuttajana (42).

NF-kappaB – ratkaiseva toimija. Keskeinen toimija inflammaation, DNA-vaurioresponssin, onkogeneeniaktivaation ja ympäristön stressitekijöiden käynnistämisen senesenssivasteen herättämisessä on NF-kappaB-transkriptiotekijä (43). Se osallistuu myös aivorungon vitaleja toimintoja säätelevien tumakkeiden tasolla elimistön kollektiivisten puolustusjärjestelmien synkronointiin (44). Tämä tapahtuu paikallisesti tuotettujen sytokiinien/kemokiinien välittämänä, ja tavoitteena on lisäenergian käyttöönotto kudosten katabolian kautta sekä kuumereaktion aikaansaaminen puolustuksen ja uudistumisen tehostamiseksi. Merkittävin välittäjäaine tässä on kroonisissa tulehdus- ja syöpätilanteissa aiheuttamansa

kakeksian vuoksi kakektiiniksi nimetty tuumorinekroositekijä (TNF) sekä interleukiinit 1 ja 6 aluksi. Kudosmakrofageissa TNF:n transkription käynnistäjä on NF-kappaB. TNF välittää veriteitse viestin hypotalamukseen, joka toteuttaa systeemiset vaikutukset keskeisimmän kasvun, lisääntymisen ja aineenvaihdunnan säätelyssä. Hypotalamuksessa on oma senesenssivasteesta vastaava järjestelmänsä, jossa makrofagien tilalla toimii mikroglia (45). Hypotalamuksen neuroneilla on dendriittiset yhteydet aivo-veriesteren ulkopuolelle (46), joten ne kykenevät reagoimaan hypotalamuksen omien, iän mukana vanhenneiden tai vaurioituneiden solujensa TNF-viestien lisäksi myös koko organismin tuottamille signaaleille. Seurauksena on vanhetessa lisääntyvä näkyvä mikroglial solujen NF-kappaB-aktivaatio, joka vaikuttaa hypotalamuksen neuroneihin estämällä gonadotropiinia vapauttavan hormonin (Gn-RH) eritystä ja sentraalista neurogeneesia (44). Akuuttien tulehdusten, kudonvaurioiden ja ravinnon puutteen indusoimana tällainen keskushermoston vaste, joka vähentää panostusta muun muassa lisääntymiseen ja kasvuun, on selvästi adaptiivinen etu, joka kuitenkin

kroonistuessaan muodostuu kudosten vanhenemista edistäväksi. Niinpä hypotalamuksen *NF-kappaB*-aktivaation esto eliminoimalla mikrogliasoluista sen spesifinen laukaisija IKK-beeta vähensi myös systeemisen ikääntymisen mittareina käytettyä kognitiivista rappiota, lihasheikkoutta, osteopeniaa ja kollageenin degeneraatiota sekä neuronikatoa (44).

Vanhuuskuoleman ohjelma

Elintavoista, ammatista ja ympäristöstä riippuen elinjärjestelmän kohtaamat hyökkäykset näyttävät siis johtavan paitsi paikalliseen myös sentraalisesti koordinoituun vasteeseen hypotalamuksen immuno-inflammatorisen ja neuroendokriinisen integraation kautta (KUVA 3). Tämä auttaisi ymmärtämään ikääntymisen tutkijoita kauan haastaneen kysymyksen siitä, miten prosessi voi kohdata koko elimistöä siinä määrin stereotyyppisesti, että se on jo ansainnut oman terminsä hauraus-raihnausoireyhtymä (HRO tai gerastenia, engl. frailty) (47, 48). Keskushermoston ja hypotalamuksen rooli potentiaalisena koko organismin ikääntymisen säätelijänä on ollut kauan esillä (49). Eri malliorganismeissa on voitu suoraan osoittaa, kuinka ravinnon saantia ja ympäristön stressisignaaleita rekisteröivät neuronit voivat säännellä yksilön ikääntymistä. Tämä hypotalaaminen ”master switch” on koko organismin eloonjäämisen kannalta epäilemättä aivan keskeisessä asemassa vakavien tulehdusten, kudonsaurioiden tai stressitilanteiden vaatimien metabolisten adaptaatioiden aikaansaamiseksi. Pitkään jatkuvat vaikeat tautitilat, kuten syövä tai kroonisten tulehdusten seurauksena ilmenevät TNF-välitteinen ja IL-1-välitteinen kakeksia ja anoreksia, ovat massiivisia esimerkkejä näiden sytokiini-neuropeptidisignaaleiden voimasta (50). Iän mukana jäytävän vanhenevien kudosten SASP-automaatiikan lopputulos on mekanismiltaan ja ilmiänsultaan samankaltainen, ja siksi se on myös ehkä konkreettisin malli antagonistisesta pleiotropiasta, jossa elämän katkeamattoman ketjun kannalta välttämättömät puolustusmekanismit muuttuvat vastakohdiksi myöhemmällä iällä.

Hypotalamuksen sentraalisen pääkatkaisijan rooliin sopisi multifunktionaalinen mikroglija, joka lukee paitsi periferian tilaa kuvaavat signaalit myös omasta ja koko keskushermoston tilasta kertovat viestit (45). Näin voisi kuvitella, että tässä kriittisessä risteyskohdassa summautuvat molemmat, ja siksi juuri hypotalamuksessa voi syntyä tilanne, jossa kriittisen solupopulaation telomeerikello ensimmäisenä pysähtyy ja jonka seuraus on elämän vitalifunktiot sammuttava vanhuuskuolema. Näin ajatellen vanhuuskuolema on nähtävä luonnollisena osana ihmisen fysiologiaa, joka päättää yksilön elämän universaalien geneettisen partituurin loppusoittoon. Lääkärin tehtävä on etsiä vastauksia vanhenemisprosessin komplikaatioina esiintyvien kroonisten tautien ehkäisyyn ja hoitoon niin, että ideaalisessa hyvinvointiyhteiskunnassa jokainen elämänsaari voisi toteutua mahdollisimman täytenä koko komeudessaan (51). ”Ikähaitari” muuttuisikin pyramidista obeliskiksi!

Lopuksi

Elämä kaikissa muodoissaan on geneettisen ohjelman toteuttamaa entropiaa. Sen vuosimiljoonien aikana seuloutuneet ohjelmat kykenevät muuttamaan ainehiukkaset ja molekyyliyt järjestyneeksi kokonaisuudeksi, jonka tuloksena on harmonisesti itseään toistava organismi. Ohjelma joutuu taistelemaan suurin energiapanostuksin jatkuvaa termodynaamiseen tasapainoon pyrkivää entropiaa vastaan. Elämän voitto on suvun jatkamiseen kykenevän yksilön kehittyminen. Solutason sene-senssi ja kuolema ovat välttämättöminä tekijöinä mukana tämän voiton aikaansaamisessa. Ne jatkavat kuitenkin myös myöhemmällä iällä entropian väijäämättömänä viikatemiehenä, koska elämän ainoa tuki – evoluution kekseliäs runsauden lähde – on peruuttamattomasti ehtynyt. Kliininen kuolema on virstanpylväs tässä prosessissa eikä ole väistettävissä (52). ■

EERO SAKSELA, emeritusprofessori
Espoo

SIDONNAISUDET
Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Vanhuuskuolema: Konsensuslausuma 2014. *Duodecim* 2014;130:523–31.
2. Saksela E. Miksi kuolema on väistämätön? Vanhuuskuolema: Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimian sekä Suomen Akatemian Konsensuskokous 2014. <http://www.duodecim.fi/kotisivut/docs/f1148809580/artikkelikirjakons-kevyt-netti.pdf>.
3. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585–621.
4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
6. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194–217.
7. Campisi J, Andersen JK, Kapahi P, Melov S. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Semin Cancer Biol* 2011;21:354–9.
8. Rauser CL, Mueller LD, Rose MR. The evolution of late life. *Ageing Res Rev* 2006;5:14–32.
9. Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature* 2004;432:316–23.
10. Bartkova J, Horejsi Z, Koed K, ym. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature* 2005;434:864–70.
11. Sperka T, Wang J, Rudolph KL. DNA damage checkpoints in stem cells, ageing and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13:579–90.
12. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, ym. NORDCAN -a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol* 2010;49:725–36.
13. Rodier F, Campisi J, Bhaumik D. Two faces of p53: aging and tumor suppression. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7475–84.
14. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes* 2012;61:1315–22.
15. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science* 2010;328:321–6.
16. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, ym. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012;489:318–21.
17. Garinis GA, van der Horst GT, Vijg J, Hoeijmakers JH. DNA damage and ageing: new-age ideas for an age-old problem. *Nat Cell Biol* 2008;10:1241–7.
18. Renner O, Carnero A. Mouse models to decipher the PI3K signaling network in human cancer. *Curr Mol Med* 2009;9:612–25.
19. Mariño G, Ugalde AP, Fernández AF, ym. Insulin-like growth factor 1 treatment extends longevity in a mouse model of human premature aging by restoring somatotrophic axis function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:16268–73.
20. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature* 2013;493:338–45.
21. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, ym. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009;460:392–5.
22. Settembre C, Fraldi A, Medina DL, Ballabio A. Signals from the lysosome: a control centre for cellular clearance and energy metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14:283–96.
23. Peña-Llopis S, Brugarolas J, TFEB, a novel mTORC1 effector implicated in lysosome biogenesis, endocytosis and autophagy. *Cell Cycle* 2011;10:3987–8.
24. Xu Y, Parmar A, Roux E, ym. Epidermal growth factor-induced vacuolar (H⁺)-atpase assembly: a role in signaling via mTORC1 activation. *J Biol Chem* 2012;287:26409–22.
25. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* 2012;249:158–75.
26. Su DM, Aw D, Palmer DB. Immunosenescence: a product of the environment? *Curr Opin Immunol* 2013;25:498–503.
27. Geiger H, de Haan G, Florian MC. The ageing haematopoietic stem cell compartment. *Nat Rev Immunol* 2013;13:376–89.
28. Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci* 2009;122:3209–13.
29. Jun Ji, Lau LF. Cellular senescence controls fibrosis in wound healing. *Ageing (Albany NY)* 2010;2:627–31.
30. Campisi J. Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective. *Curr Opin Genet Dev* 2011;21:107–12.
31. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, ym. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008;134:657–67.
32. Mescher AL, Neff AW. Regenerative capacity and the developing immune system. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2005;93:39–66.
33. Muñoz-Espín D, Cañamero M, Maraver A, ym. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell* 2013;155:1104–18.
34. Hurme M. Vanhusten immunitteetti. *Duodecim* 2013;129:1878–85.
35. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, ym. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011;479:232–6.
36. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, ym. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908:244–54.
37. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Ageing (Albany NY)* 2012;4:166–75.
38. Koivisto P. Henkilökohtainen keskustelu.
39. Ahlqvist KJ, Hämaläinen RH, Yatsuga S, ym. Somatic progenitor cell vulnerability to mitochondrial DNA mutagenesis underlies progeroid phenotypes in Polg mutator mice. *Cell Metab* 2012;15:100–9.
40. Yuan HX, Xiong Y, Guan KL. Nutrient sensing, metabolism, and cell growth control. *Mol Cell* 2013;49:379–87.
41. Calabrese V, Cornelius C, Cuzzocrea S, Iavicoli I, Rizzarelli E, Calabrese EJ. Hormesis, cellular stress response and vitagenes as critical determinants in aging and longevity. *Mol Aspects Med* 2011;32:279–304.
42. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 2011;469:221–5.
43. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Emerging role of NF-κB signaling in the induction of senescence-associated secretory phenotype (SASP). *Cell Signal* 2012;24:835–45.
44. Zhang G, Li J, Purkayastha S, ym. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-β, NF-κB and GnRH. *Nature* 2013;497:211–6.
45. Gomez-Nicola D, Perry VH. Microglial dynamics and role in the healthy and diseased brain: a paradigm of functional plasticity. *Neuroscientist* 2014 Apr 10 [Epub ahead of print].
46. Herde MK, Geist K, Campbell RE, Herbson AE. Gonadotropin-releasing hormone neurons extend complex highly branched dendritic trees outside the blood-brain barrier. *Endocrinology* 2011;152:3832–41.
47. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752–62.
48. Strandberg TE. Gerasteni hos äldre. *Finska Läkärsällskapetets Handl* 2013;173:61–4.
49. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 2010;464:529–35.
50. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Control of food intake and muscle wasting in cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:2179–85.
51. Ollila MR. Vanhuuskuolema arvojen ristiallokossa. Vanhuuskuolema: Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimian sekä Suomen Akatemian Konsensuskokous 2014. <http://www.duodecim.fi/kotisivut/docs/f1148809580/artikkelikirjakons-kevyt-netti.pdf>.
52. Saksela E. Onko kuolema biologisesti väistämätön? *Duodecim* 2003;119:1245–53.
53. Gabuzda D, Yankner BA. Physiology of inflammation links ageing to the brain. *Nature* 2013;497:197–8.

Summary

Inevitable senile death

Many systems essential to ontogenesis become inappropriate in later life, leading to the ageing of cells and loss of regenerative capacity. Ageing tissues are thus increasingly susceptible to chronic diseases associated with ageing. Upon statistical analysis, the elimination of these diseases would bring about only approximately 15 additional years to the life expectancy. With developing therapies, the making of a precise disease diagnosis upon the eventual death will become increasingly difficult, whereby the term frailty syndrome is utilized.