

Laura Kananen ja Saara Marttila

Mikä meitä vanhentaa?

Vanhenemisen biologiset mekanismit ja miten niihin voi vaikuttaa

Vanheneminen on useimpien kansantautien suurin yksittäinen riskitekijä. Puuttumalla vanhenemisen perusmekanismeihin voitaisiin kerralla ehkäistä useita erilaisia vanhenemisen yhteydessä esiintyviä sairauksia ja näin maksimoida terveet ja laadukkaat elinvuodet. Eläinmalleissa on voitu osoittaa, että sekä kokonaiselinaikaa että tervettä elinaikaa voidaan lisätä geneettisen manipulaation, lääkkeiden tai ruokavalion avulla. Keskeisiä vanhenemistä välittäviä mekanismeja ovat ravintoaineita tunnistavat ja niihin reagoivat signaalointireitit. Lupaavimpien vanhenemiseen vaikuttavien lääkkeiden ja hoitojen, kuten rapamysiinin, metformiinin ja kalorirajoitteen, vaikutus kulkee juuri näiden signaalointireittien kautta. Näiden hoitojen vaikutusta elinaikaan ei ole vielä osoitettu ihmisillä, mutta hyviä tuloksia hoitojen suotuisista terveysvaikutuksista on jo raportoitu.

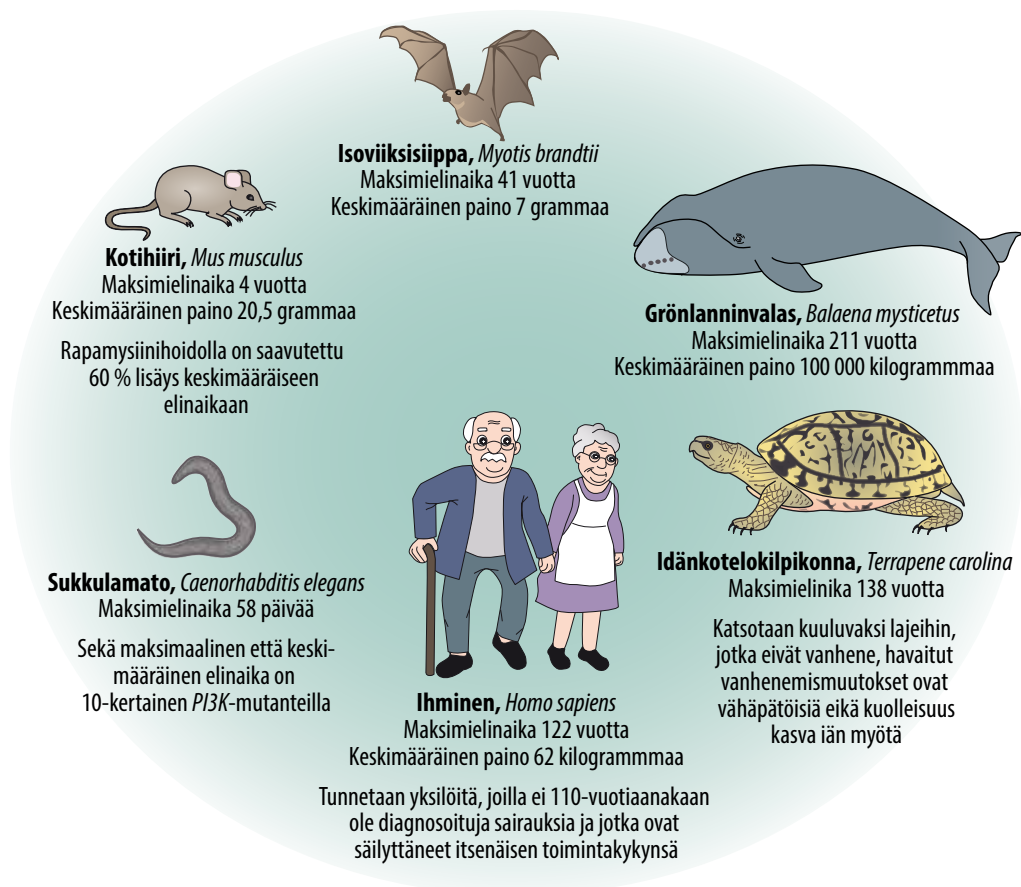
Vanheneminen voidaan määritellä ajan kuluessa tapahtuviksi haitallisiksi muutoksiksi solujen ja kudosten toiminnassa. Muutokset heikentävät elimistön elinkelpoisuutta ja lisäävät kuolleisuutta. Vanheneminen onkin syövän, sydän- ja verisuonisairauksien, tyyppin 2 diabeteksen ja neurodegeneratiivisten sairauksien suurin yksittäinen riskitekijä (1,2). Ja vaikka välttäisikin varsinaiset diagnosoitavat sairaudet, vanheneminen ilmenee esimerkiksi motoriikan, aistien ja kognitiivisten kykyjen heikkenemisenä. Sairaudet ja toimintakyvyn heikkeneminen johtavat puolestaan elämälaadun heikkenemiseen. Itsestään selvästi tulisi siis pyrkiä estämään ja hidastamaan vanhene- miseen liittyviä muutoksia ja näin maksimoida laadukkaiden elinvuosien määrä.

Mitään periaatteellista estettä vaikuttaa biologiseen vanhenemiseen ja elinikään ei ole. Vanheneminen ei ole vääjäämätöntä eikä kaikille samanlaista (KUVA 1), vaan huomattavan monimuotoista ja muovautuvaa, sekä luonnossa että laboratorioissa. Keskenään samankokoisilla nisäkkäillä havaitaan jopa kymmenkertaisia

eroja maksimaalisessa eliniässä, ja jotkut eläimet puolestaan vaikuttavat välttävän vanhenemisen kokonaan (3). Laboratorioissa eliöiden elinikään voidaan vaikuttaa sekä geneettisillä manipulaatioilla, lääkkeillä että ruokavaliolla (4,5). Tästä monimuotoisuudesta huolimatta ne solun mekanismit, jotka välittävät vanhenemistä ovat hyvin samankaltaisia eläinlajeista toiseen, aina selkärangattomista ihmiseen. Siksi malliorganismeissa saatuja tuloksia voidaan, tietyin varauksin, soveltaa myös ihmisiin (6). Biologisen vanhenemistutkimuksen tehtävä on selvittää, miten eri eliöissä luonnossa ja laboratorioissa tavatut erikoisuudet ja ennätykset (KUVA 1) muutetaan vanhenevien ihmisten terveydeksi.

Vanhenemisen solu- ja molekyylibiologia

Vanhenemisen myötä tapahtuvia solu- ja molekyyli- tason muutoksia on kartoitettu laajasti, mutta täsmällinen vastaus kysymykseen ”mikä meitä vanhentaa” puuttuu toistaiseksi. Koska



KUVA 1. Vanheneminen on muovautuvaa ja muokattavissa. Luonnossa esiintyvä valtava variaatio elinajan pituudessa ja toisaalta laboratoriossa saavutetut merkittävät tulokset osoittavat, ettei vanheneminen ole vääjäämätöntä eikä kaikille lajeille tai yksilöille samanlaista (3,4,31,38,39).

vanheneminen vaikuttaa lähes kaikkiin solun toimintoihin, on hankala erottaa, mitkä ajan kuluessa havaitut muutokset ovat todellisia vanhenemistä välittäviä mekanisme ja mitkä näiden mekanismien toissijaisia seurauksia.

Vanhenemisen tunnusmerkit. Vanhenemiseen liittyviä solu- ja molekyyliäason ilmiöitä on jäsenennetty luokittelemalla niitä vanhenemisen tunnusmerkeiksi. Tällaisiksi tunnusmerkeiksi on määritelty ilmiöt, 1) jotka tapahtuvat normaalin vanhenemisen aikana, 2) joiden kiihdyttäminen tai lisääminen kiihdyttävät vanhenemistä ja 3) joiden hidastaminen tai vähentäminen myöhentävät vanhenemistä ja lisäävät tervettä elinääkaa (7). Näitä tunnusmerkkejä ovat genomien epästabiilius, telomeerien lyheneminen, epigeneettiset muutokset, proteostaasin häiriöt, häiriöt ravintoaineisiin liitty-

vässä signaaloinnissa, häiriöt mitokondrioiden toiminnassa, solujen senesenssi, kantasolukato sekä häiriöt solujen välisessä viestinnässä (7). Tunnusmerkit on kuvattu tarkemmin **TAULUKOSSA**.

Signalointireitit. Useat vanhenemisen tunnusmerkit kytkeytyvät kolmeen keskenään vuorovaikuttavaan signalointireittiin, jotka ovat säilyneet evoluution aikana huomattavan samanlaisina lajien välillä (6). Useimmat lupaaavat interventiot, joiden avulla voidaan mahdollisesti puuttua vanhenemiseen, toimivat nimenomaan näiden signalointireittien kautta (2).

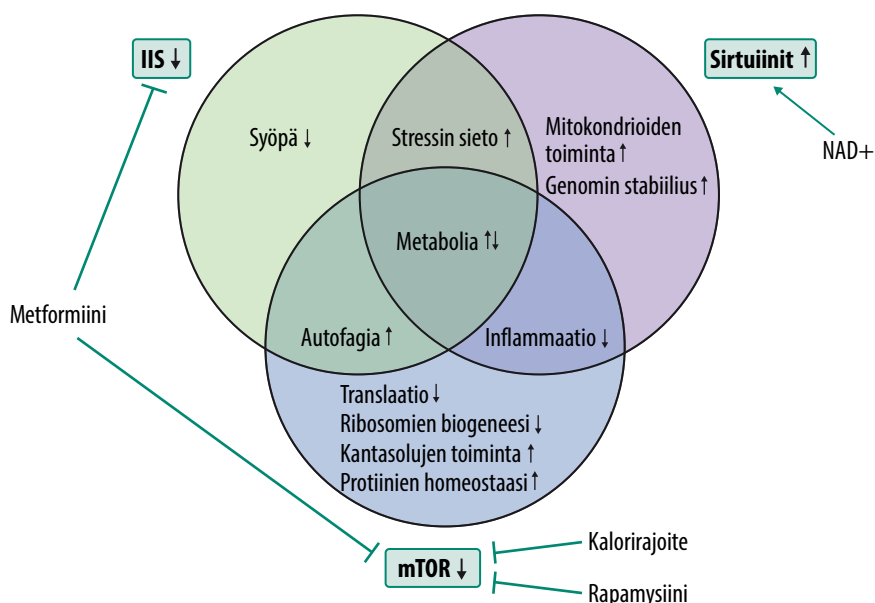
mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin)-signalointi on solun aineenvaihdunnan keskeinen säätelijä. mTOR reagoi ravintoaineisiin, kasvutekijöihin, solun energiatasoon ja stressiin. Sekä selkärangattomilla malliorganismeil-

TAULUKKO. Vanhenemisen tunnusmerkit voidaan jakaa kolmeen ryhmään. Primaarisiin tunnusmerkkeihin kuuluvat ilmiöt johtavat suoraan muutoksiin solun toiminnassa ja aiheuttavat häiriöitä erityisesti geenien ilmentymisessä. Sekundaariset eli vahinkoon reagoivat tunnusmerkit ovat alun perin tarkoituksenmukaisia prosesseja, joiden tehtävä on ehkäistä vahinkojen syntymistä tai rajoittaa vahinkojen vaikutusta. Kroonistuuksaan ne alkavat kuitenkin aiheuttaa lisää vahinkoa. Integroivat tunnusmerkit ovat seurausta useammasta muusta tunnusmerkistä ja näkyvät suorimmin koko organismin toiminnassa (7).

	Tunnusmerkki	Tunnusmerkin kuvaus	Esimerkkejä yhteydestä sairauksiin, sairastavuuteen tai kuolleisuuteen ihmisillä
Primaariset eli vahinkoa aiheuttavat	Genomin epästabiilius	DNA:han kertyy erityyppisiä mutaatioita, sekä yksittäisiin emäspareihin että laajempia kromosomimuutoksia, lisäksi muutoksia tuman rakenteessa, erityisesti tuman laminassa. Tämä johtaa muutoksiin geenien ilmentymisessä.	Mutaatiot DNA:n korjausmekanismeissa ja laminan proteiineja koodaavissa geeneissä aiheuttavat progeroidisia sairauksia (Wernerin oireyhtymä, Hutchinson–Gilfordin oireyhtymä).
	Telomeerien lyheneminen	Somaattisten solujen telomeerit lyhenevät solunjakautumisten myötä, lopulta solut menettävät jakautumiskykynsä.	Lyhyet telomeerit ovat yhteydessä suurempaan kuolleisuuteen.
	Epigeneettiset muutokset	Muutoksia DNA:n metylaatioissa, histonien posttranslationalisessa muokkauksessa sekä ei-koodavissa RNA:issa, kaikki muutokset voivat johtaa muutoksiin geenien ilmentymisessä.	DNA:n metylaation perustuva epigeneettinen ikä on yhteydessä kuolleisuuteen sekä fyysiseen ja psyykkiseen toimintakykyyn.
	Proteostaasin häiriöt	Häiriöitä järjestelmissä, jotka tunnistavat, käsittelevät ja hajottavat tarpeettomia ja väärin laskostuneita proteiineja (esimerkiksi autofagia ja proteasomit).	Vanhenemiseen liittyviin sairauksiin kuten Alzheimerin tautiin, Parkinsonin tautiin ja kaihiin liittyy proteiniaggrekaattien kertyminen. Satavuotiaita eristetyissä fibroblasteissa proteasomin aktiivisuus vastaa nuorten verrokkiensa vastaavaa.
Sekundaariset eli vahinkoon reagoivat	Häiriöt ravintoaineisiin liittyvässä signaloinnissa	Muutoksia ravintoaineiden pitoisuuksiin ja kasvutekijöihin reagoivissa järjestelmissä, kuten kasvuhormoni/insuliini/IGF-1-signaali ja mTOR-signaali.	IGF-1-reseptorin geenipolymorfiat ovat yhteydessä pitkäikäisyyteen. Seerumin IGF-1-pitoisuus ennustaa kuolleisuutta vanhuudessa ja on yhteydessä sarkopeniaan. Pienimpiin IGF-1- ja kasvuhormonitasoihin johtavat mutaatiot suojaavat syövältä, sydän- ja verisuonitaudeilta sekä diabetekselta (Laronin oireyhtymä).
	Mitokondrioiden toimintahäiriö	Häiriöt energiantuotannossa, mutaatiot mitokondrioiden DNA:ssa, häiriöt mitokondrioiden muodostumisessa ja hävittämisessä, happiradikaalien kertyminen.	Parkinsonin tautiin liittyvät mutaatiot, erityisesti deleetiot, mitokondrioiden DNA:ssa.
	Solujen senesenssi	Senesenttien solujen määrä kasvaa vanhetessa. Solut poistuvat solusyklistä eivätkä kykene enää jakautumaan. Solut alkavat erittää proinflammatorisia välittäjäaineita.	Mutaatiot senesenssiä säätelevissä geeneissä lisäävät syöpäriskiä.
Integroivat	Kantasolukato	Kantasolujen regeneratiivinen potentiaali pienenee, jolloin kudosten uudistumiskyky heikkenee.	Hematopoiesi heikkenee, mikä johtaa immuunijärjestelmän toiminnan vajeeseen ja esimerkiksi heikentyneeseen rokotevasteeseen.
	Solujen välisen viestinnän häiriöt	Häiriöitä endokriinisessä ja neuroalissa viestinnässä sekä immuunijärjestelmän viestinnässä.	Vanhenemiseen liittyy lievä tulehdustila, joka on yhteydessä sekä sairastavuuteen että kuolleisuuteen.

la että hiirillä on osoitettu, että heikentämällä mTOR-signaaloinnin aktiivisuutta, joko geneettisellä manipulaatiolla tai lääkkeillä, elinikä pitenee. Heikko mTOR:n aktiivisuus edistää katabolisia prosesseja kuten autofagiaa ja hillit-

see anabolisia prosesseja kuten translaatiota ja transkriptiota, eli heikolla mTOR-signaalinnilla on suotuisa vaikutus proteostaasiin. Lisäksi pieni mTOR:n aktiivisuus vaikuttaa useaan muuhunkin vanhenemisen tunnusmerkiksi



KUVA 2. Ravintoaineisiin reagoivat vanhenemiselle keskeiset signaalintireitit ja mekanismit, joiden kautta ne vaikuttavat vanhenemiseen ja pitkäikäisyyteen. Tapoja vaikuttaa näihin signaalintireitteihin lääkkeiden ja elämäntapainterventoiden avulla on käsitelty tarkemmin kappaleessa Vanhenemisen ehkäisy ja hoito (4,5). mTOR = mammalian target of rapamycin

(**TAULUKKO**) määriteltyyn ilmiöön, kuten kantasolujen uusiutumiseen ja mitokondrioiden uudismuodostukseen (6,8).

Insuliinin kaltainen kasvutekijä (IGF-1), insuliini ja kasvuhormoni sekä niitä tunnistavat reseptorit muodostavat toisen solmukohdan vanhenemistä välittävissä signaalintireiteissä (IIS-signaali). Tärkeitä välittäjiä tässä signaalintireitissä ovat myös FOXO-transkriptiotekijät (Forkhead box O). Yleistäen voidaan sanoa, että IIS-signaali säätelee sekä kasvua ja kehitystä että ravintoaineisiin reagoitua. On hyvä huomata, että selkärangattomilla eliöillä näitä kahta roolia ei voida erottaa toisistaan, mutta selkärangattomilla insuliinin ja IGF-1:n tehtävät ovat eriytyneet niin, että insuliini vastaa ravintoaineisiin liittyvästä säätelystä ja IGF-1 säätelee kasvua. Heikon IIS-signaalin aktiivisuuden on kuitenkin osoitettu olevan yhteydessä pitkäikäisyyteen sekä selkärangattomilla malliorganismeilla että nisäkkäillä (6). Myös ihmisten kohdalla on viitteitä, että IIS-signaalin vähäinen aktiivisuus ja erityisesti pienet IGF-1-pitoisuudet ovat yhteydessä pitkäikäisyyteen (9). Lisäksi pituuden, joka

on vahvasti kasvuhormonin säätelemä ominaisuus, tiedetään olevan yhteydessä elinikään, siten että lyhyys on yhteydessä pitkäikäisyyteen (6,9–11).

Sirtuiinit ovat entsyymejä, jotka osallistuvat muun muassa kromatiinin rakenteen ylläpitoon ja DNA:n korjaukseen sekä osaltaan säätelevät mitokondrioiden energiantuottoa. Sekä mTOR:in että IIS-signaalin kohdalla heikko aktiivisuus on yhteydessä pidempään elinikaan, mutta sirtuiinien kohdalla parantunut aktiivisuus on yhteydessä elinajan pitenemiseen, sekä selkärangattomilla malliorganismeilla että hiirellä. Toimiakseen sirtuiinit tarvitsevat koentsyymi NAD⁺:a (nikotiiniamidiadeniininidukleotidia), jonka pitoisuus kudoksissa laskee vanhenemisen myötä (6,12,13).

Yllä kuvatut signaalintireitit eivät luonnollisesti toimi toisistaan irrallisina saarekkeina, vaan vuorovaikuttavat ja osallistuvat toistensa säätelyyn. Kaikki kolme reagoivat ravintoaineiden saatavuuteen ja esimerkiksi IIS-signaali säätelee muun muassa mTOR-signaalia. Samoin sirtuiinien ja mTOR-kompleksin välittämä viestintä kulkee useiden yhteisten solmu-

kohtien kautta. Näiden kolmen signalointireitin vaikutus vanhenemiseen välittyy myös isolta osaltaan päällekkäisten solutason mekanismien kautta (**KUVA 2**). Aineenvaihdunnan säätely, anabolisten ja katabolisten reaktioiden tarkka tasapaino, on tärkeä vanhenemiseen vaikuttava mekanismi, mutta kuten **TAULUKOSSA** ja **KUVASSA 2** on esitetty, se ei kuitenkaan ole vanhenemisen koko kuva (6).

Vanhenemisen periytyvyys

Tietty osa eliniän vaihtelusta selittyy asioilla, joihin yksilö itse ei voi vaikuttaa, kuten vanhemmilta perityillä geeneillä ja ympäristöllä, johon synnyttään. Yleisimmin kirjallisuudessa esitetty luku eliniän periytyvyydestä on 15–30 % (14–16), mutta tuoreimmissa tutkimuksissa on esitetty, että periytyvät komponentit selittäisivät vain alle 10 % vaihtelusta eliniässä (5,17,18). Perimän selitysaste vaihtelusta elinajassa alkaa erottua ihmisillä vasta yli 60-vuotiaana ja muuttuu sitä merkittävämmäksi, mitä vanhemmasta ikäryhmästä puhutaan. Eliniän lisäksi myös terveenä vanheneminen periytyy (14).

Harvojen geenien on voitu osoittaa olevan yhteydessä pitkäikäisyyteen. Vahvin näyttö on saatu *APOE:n* ja *IIS-signalointiin* kuuluvan *FOXO3A:n* merkityksestä (5,16,19). Nämä yksittäiset geenit selittävät kuitenkin hyvin pienen osan vaihtelusta eliniässä. Lisäksi *APOE* on yhteydessä sekä Alzheimerin taudin että sydän- ja verisuonitautien riskiin, eli ei voida puhua puhua taasti pitkäikäisyysgeenistä. Perinnöllinen pitkäikäisyys on todennäköisimmin seurausta suotuisasta yhdistelmästä geenivariantteja, niin että kunkin yksittäisen geenivariantin merkitys on pieni (15,16). On myös mahdollista, että tietyt geenivariantit ovat pitkäikäisyyden kannalta hyödyllisiä vain tietyissä ympäristöoloissa tai populaatioissa. Toisaalta suotuisilla elintavoilla voi mahdollisesti puskuroida haitallisten, esimerkiksi sairauksille altistavien, alleelien vaikutusta (20). Tautiriskialleelien olemassaolokaan ei ole pitkäikäisyyden este. Pitkäikäisillä ihmisillä (yli 85-vuotiailla) on havaittu sama määrä sydän- ja verisuonitauksille, syövälle ja tyypin 2 diabetekselle altistavia variantteja kuin nuoremmilla verrokeilla (keski-ikä 41 vuotta) (21).

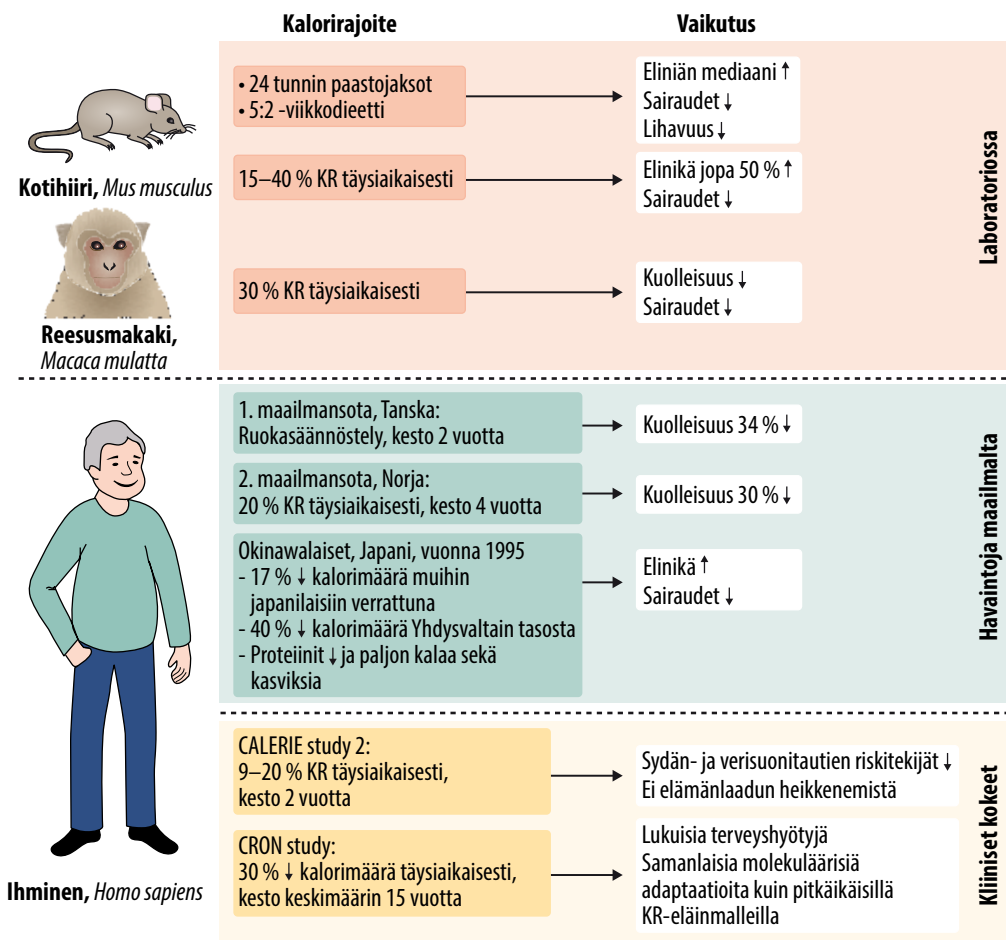
Elintapojen vaikutus vanhenemiseen

Geeneihinsä yksilö ei voi vaikuttaa, mutta elintavoilla voi vaikuttaa vanhenemiseen ja elinajan. Poikkeuksellisen pitkäikäisiä populaatioita ja ihmisiä yhdistäviä elintapoja näyttäisivät olevan muun muassa tupakoimattomuus, pääasiassa kasvipohjainen ruokavalio, kohtuullinen liikunta ja sosiaalinen aktiivisuus (14,19,22–26). Normaaliväestöön perustuvien arvioiden mukaan useiden terveellisten elintapojen (esimerkiksi tupakoimattomuus, normaalipainoisuus ja fyysinen aktiivisuus) yhteisvaikutus lisää elinikää keskimäärin noin kymmenen vuotta (26). Yksittäisistä elintavoista fyysinen aktiivisuus näyttäisi lisäävän elinajanodotteen korkeintaan seitsemän vuotta (26) ja yhden painoindeksiyksikön suureneminen näyttäisi vähentävän siitä keskimäärin seitsemän kuukautta (19). On kuitenkin huomattava, että poikkeuksellisen pitkäikäisten joukosta tavataan myös vaikkapa tupakoivia lihansyöjiä. Mikään yksittäinen elintapa ei ole siis yksiselitteinen tae mutta ei myöskään välttämättömyys pitkälle iälle tai terveenä vanhenemiselle.

Vanhenemisen ehkäisy ja hoito

Vanhenemisen ja sairauden erottaminen toisistaan ei ole aina määritelmällisesti tai biologisesti suoraviivaista, jolloin myös vanhenemisen hoidolla voidaan tarkoittaa eri asioita asiayhteyden mukaan. Vanhenemisen hoidolla tarkoitetaan menetelmiä, joilla voidaan samanaikaisesti estää tai hidastaa useiden eri sairauksien tai toiminnanvajausten syntymistä tai etenemistä, ja joiden vaikutusmekanismi perustuu vanhenemista välittäviin solutason toimintoihin (**TAULUKKO**) (27). Lupaavimpia tämän määritelmän mukaisia vanhenemishoitoja ovat jo markkinoilla olevat, yksittäisten sairauksien hoitoon hyväksytyt lääkkeet kuten metformiini ja rapamysiini. Muista kuin lääkkeisiin perustuvista interventioista eniten näyttöä on kalorirajoitteen hyödyistä (**KUVA 3**).

Kalorirajoitteella tarkoitetaan ravinnosta saatavan kokonaiskalorimäärän pienentämistä 15–40 %, ilman että aiheutetaan ravintoainei-



KUVA 3. Kalorirajoitteen (KR) suotuisasta vaikutuksesta eliniän pituuteen ja terveyteen on näyttöä jo vuosikymmenten ajalta. Kokoikäistä kalorirajoitetta vastaavia tuloksia on saatu myös rajoittamalla aikaa, jolloin ruokaa on saatavilla sekä rajoittamalla pelkän proteiinin tai yksittäisten aminohappojen saantia. Kalorirajoitteen jatkuva ylläpito ei ole ongelmallista ja erityisen ongelmallinen se on ikääntyneelle väestölle. Tämän vuoksi kalorirajoitetta matkivat lääkkeet, kuten rapamysiini, ovat tutkimuksen kohteena. Kalorirajoitteen mahdolliset hyödyt riippuvat myös geneettisestä taustasta sekä sukupuolesta (23,40–42).

den puutostiloja. Kalorirajoitteen on osoitettu pidentävän sekä elinikää että tervettä elinaikaa lukuisissa malliorganismeissa madoista kädellisiin. Ihmisillä ei ole osoitettu vaikutusta elinikään, mutta erilaisia terveyshyötyjä on raportoitu. Näitä tuloksia on esitelty tarkemmin **KUVASSA 3**. Kalorirajoitteen keskeinen välittäjä on mTOR-signaali. Hiirille, joilta mTOR on inaktivoitu geneettisesti, kalorirajoite ei tuo lisäpituutta elinaikaan. Kalorirajoite vaimentaa mTOR-signaaliota ja siten edistää muun muassa solujen proteostaasia, kykyä korjata vaurioita ja sietää stressiä (**KUVA 2**) (23).

Rapamysiiniä eli sirolimuusiä käytetään estämään elinsiirron jälkeisiä hyljintäreaktioita. Rapamysiinin vaikutus elinaikaan perustuu sen mTOR-signaaliota vaimentamaan vaikutukseen. Hiirillä rapamysiinihoito lisää elinaikaa 10–60 %, sukupuolesta ja kannasta riippuen, minkä lisäksi se parantaa toimintakykyä ja hidastaa vanhenemiseen liittyvien sairauksien ilmaantumista (28–31). Keski-ikäisillä lemmikkikoirilla lyhytkestoisen rapamysiinihoidon on osoitettu parantavan sydänterveyttä (32). Rapamysiinillä voi kuitenkin olla vakavia haittavaikutuksia, jonka vuoksi se ei välttämättä

Ydinasiat

- » Biologinen vanheneminen on muovautuvaa, eikä ole periaatteellista estettä, miksei vanhenemiseen myös ihmisillä voitaisi puuttua.
- » Yksi keskeisimmistä vanhenemiseen vaikuttavista solutason mekanismeista on ravintoaineita havainnoiva ja niihin reagoiva signaalointijärjestelmä.
- » Geenien vaikutus pitkäikäisyyteen on kohdalaisen vähäinen, perinnölliset komponentit selittävät korkeintaan kolmanneksen vaihtelusta eliniän pituudessa.
- » Vanhenemisen mahdollisen hoidon kannalta lupaavimpia tuloksia on saatu kalorirajoitteen eri muodoista sekä yksittäisten sairauksien hoitoon jo käytettävistä lääkkeistä, metformiinista ja rapamysiinistä.
- » Näyttö erilaisten lääkkeiden ja interventioiden vaikutuksesta elinikään on peräisin eläinmalleista, ihmisillä on toistaiseksi näyttöä lähinnä suotuisista terveysvaikutuksista.

sovellu vanhenemisen hoitoon ihmisillä. Taivoitteena on löytää rapamysiiniä muistuttavia yhdisteitä, niin kutsuttuja rapalogeja, jotka olisivat turvallisia pitkäaikaisessa käytössä. Ihmisillä lyhytaikaisen rapalogihoidon on osoitettu parantavan rokotevastetta yli 65-vuotialla (33).

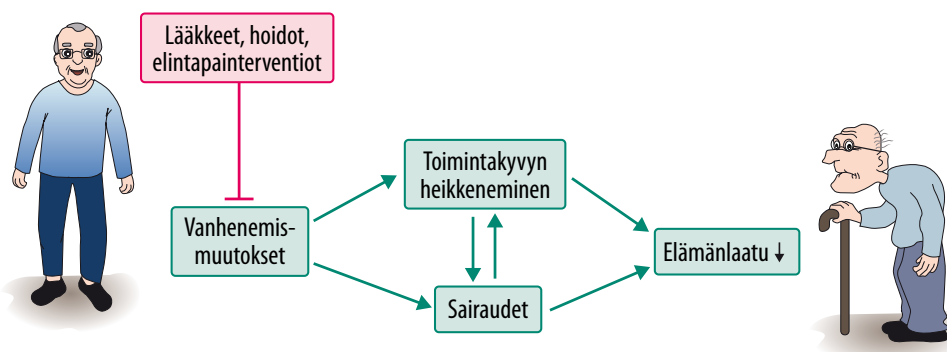
Metformiini on ensisijainen lääke tyypin 2 diabetekseen, ja sillä on laajoja vaikutuksia solun toimintaan. Sen vaikutus vanhenemiseen perustuu muun muassa sen kykyyn laskea insuliinitasoja, estää sekä IGF-1-signaalointia että mTOR-kompleksia (34). Metformiinin vaikutus hiiren elinikään on vaatimattomampi kuin rapamysiinin. Kannan ja sukupuolen mukaan sen vaikutus elinikään on 5–40 % (28, 30, 34). Metformiinin haittavaikutukset ovat kuitenkin huomattavasti lievempiä rapamysiiniin verrattuna. Koska metformiinia on käytetty diabeteksen hoidossa jo kymmeniä vuosia, sen vaikutuksista on myös epidemiologista näyttöä ihmisillä. Näissä tutkimuksissa metformiinin on raportoitu vähentä-

vän syövän sekä sydän- ja verisuonitautien riskiä sekä pienentävän kuolleisuutta (34). Suunnitteilla on kliininen koe, jossa on tarkoitus tutkia metformiinin vaikutusta nimenomaan vanhenemiseen, ei yksittäisiin sairauksiin (TAME, Targetting Ageing with Metformin) (34).

Resveratrol ja NAD+. Sirtuiineja aktivoivaa resveratrolia pidettiin lupaavana vanhenemislääkkeenä noin kymmenen vuotta sitten, kun selkärangattomilla malliorganismeilla tehdyissä kokeissa osoitettiin sen lisäävän elinikää. Hiirillä ei kuitenkaan ole voitu osoittaa selkeitä vaikutuksia elinikaan tai terveyteen (27). Koska sirtuiinit tarvitsevat NAD+-koentsyymiä toimiakseen, suurentamalla sen pitoisuutta kudoksissa voidaan myös tehostaa sirtuiinien toimintaa. NAD+-prekursorien onkin osoitettu pidentävän elinikää selkärangattomilla malliorganismeilla. Hiirillä näyttöä elinajan pidentymisestä ei ole osoitettu, joskin suotuisia terveysvaikutuksia on havaittu. NAD+-pitoisuuden suurentamisen vaikutuksesta ei ole julkaistu tuloksia ihmisillä. Huomionarvoista on, että koska NAD+-prekursoreita markkinoidaan ravintolisänä, ei lääkkeenä, ne ovat jo kuluttajien saatavilla (12, 27).

Tulevaisuuden lupaukset. Edellä kuvattujen mahdollisten vanhenemishoitojen lisäksi on lukuisa joukko erityyppisiä lääkkeitä ja hoitoja, joiden vaikutuksesta vanhenemiseen ja elinikään on eritasoista näyttöä eri malliorganismeissa. Kokonaisuudessaan tunnetaan yli 400 yhdistettä, jotka pidentävät elinikää malliorganismeissa (27,28). Lisäksi esimerkiksi senesenttien solujen poistamisen on osoitettu olevan hyödyllistä hiirillä (35) ja suoliston mikrobiflooran manipuloimisen on osoitettu pidentävän sokkeloviuhkapyrstön (*Nothobranchius furzeri*) elinikää (36). Nuoren plasman ja sen komponenttien on osoitettu parantavan hiirien terveyttä ja pidentävän niiden elinikää (5,27,37).

Erilaisissa malliorganismeissa saaduista lupaavista tuloksista huolimatta näyttö vanhenemislääkkeiden ja -hoitojen tehosta ihmisillä puuttuu vielä lähes täysin. Näytön puute ihmisillä ei kuitenkaan johdu negatiivisista tuloksista, vaan pääasiassa siitä, että lääkkeiden ja hoitojen tehoa ei ole voitu edes yrittää tutkia ihmi-



KUVA 4. Biologisen vanhenemistutkimuksen näkemys vanhenemisen ja sairauksien yhteydestä. Puuttamalla vanhenemisen perusmekanismeihin on mahdollista samanaikaisesti hidastaa ja estää useiden sairauksien ja toiminnanvajauksien puhkeaminen ja eteneminen. Tavoitteena voidaan pitää sellaista mahdollisimman pitkää elämää, jossa myös terveys ja toimintakyky säilyvät mahdollisimman pitkään. Eläinkokeissa tämä on jo onnistunut, ihmisten kohdalla näyttö on vielä puutteellista. Onnistuneet eläinkokeet osoittavat kuitenkin, että periaatteellista estettä vaikuttaa vanhenemiseen ei ole.

sillä koejärjestelyiden hankaluuden ja kalleuden vuoksi. Suunnitteilla oleva TAME (34) on tässäkin mielessä mielenkiintoinen avaus. Puutteellisen näytön vuoksi on toistaiseksi arvailujen varassa, kuinka merkityksellisiä toimivimmatkaan hoidot olisivat verrattuna esimerkiksi yksinkertaisiin elämäntapavalintoihin. Samoin on epäselvää, missä iässä hoidot tulisi aloittaa ja kuinka kauan niitä tulisi jatkaa. Muuttuva väestörakenne tekee kuitenkin vanhenemisen hoidosta entistä houkuttelevamman alueen myös liiketoiminnalle, mikä on houkuttellut esimerkiksi Googlen kaltaisia jättiläisiä mukaan (27).

Lopuksi

Vaikka vanheneminen on arkipäiväinen ilmiö, sen taustalla vaikuttava biologia tunnetaan vielä puutteellisesti, emmekä osaa antaa täsmällistä vastausta kysymykseen mikä meitä vanhentaa. Geenit, elinympäristö ja elintavat tuovat kaikki vaihtelua elinajan pituuteen. Vanhenemisen muovautuvuus on tehdyn tutkimuksen valossa ilmeistä, mutta erilaisten potentiaalisten hoitojen teho ihmisillä on toistaiseksi osoittamatta. Ennen lisätutkimuksia omaan vanhenemiseen vaikuttamaan pyrkivälle ei voi hyvällä omallatunnolla antaa muuta ohjetta kuin tarkistaa ruokailu- ja liikuntatottumuksensa.

Vanheneminen on useimpien kansantautien riskitekijä, mutta siihen puuttuminen ei saa samanlaista varauksetonta kannatusta kuin muihin sairauksien taustalla vaikuttaviin riskitekijöihin puuttuminen. Sen sijaan että kutaakin sairautta ehkäistään tai hoidetaan erikseen (KUVA 4), on perusteltua olettaa, että puuttamalla vanhenemisen perusmekanismeihin olisi mahdollista vaikuttaa sekä syövän, sydän- ja verisuonitautien että diabeteksen ja neurodegeneratiivisten sairauksien puhkeamiseen. Iästä riippumatta on miellyttävämpää olla terve kuin sairas. ■

LAURA KANANEN, FT

Yhteiskuntatieteiden tiedekunta (SOC), lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta (MET), Tampereen yliopisto
Gerontology Research Center (GEREC), Suomi

SAARA MARTTILA, FT

Integrative Genomics of Ageing Group, Institute of Ageing and Chronic Disease, University of Liverpool, US
Gerontology Research Center (GEREC), Suomi

SIDONNAISUUDET

Laura Kananen: Ei sidonnaisuuksia

Saara Marttila: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

KIRJALLISUUTTA

- Kirkland JL. Translating the science of aging into therapeutic interventions. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6:a025908.
- Partridge L. The new biology of ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365:147–54.
- AnAge database of animal ageing and longevity. Human Ageing Genomic Resources (HAGR). <http://genomics.senescence.info/species/>.
- Ayyadevara S, Alla R, Thaden JJ, ym. Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants. *Aging Cell* 2008;7:13–22.
- Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature* 2018;561:45–56.
- Pan H, Finkel T. Key proteins and pathways that regulate lifespan. *J Biol Chem* 2017;292:6452–60.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, ym. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 6:153:1194–217.
- Weichhart T. mTOR as Regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: a mini-review. *Gerontology* 2018;64:127–34.
- Mathew R, Pal Bhadra M, Bhadra U. Insulin/insulin-like growth factor-1 signalling (IIS) based regulation of lifespan across species. *Biogerontology* 2017;18:35–53.
- Samaras TT. How height is related to our health and longevity: a review. *Nutr Health* 2012;21:247–61.
- Vitale G, Barbieri M, Kamenetskaya M, ym. GH/IGF-I/insulin system in centenarians. *Mech Ageing Dev* 2017;165:107–14.
- Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: the in vivo evidence. *Cell Metab* 2018;27:529–47.
- Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology* 2017;18:447–76.
- Brooks-Wilson AR. Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet* 2013; 132:1323–38.
- Dato S, Rose G, Crocco P, ym. The genetics of human longevity: an intricacy of genes, environment, culture and microbiome. *Mech Ageing Dev* 2017;165:147–55.
- Hook M, Roy S, Williams EG, ym. Genetic cartography of longevity in humans and mice: Current landscape and horizons. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864:2718–32.
- Kaplanis J, Gordon A, Shor T, ym. Quantitative analysis of population-scale family trees with millions of relatives. *Science* 2018;360:171–5.
- Ruby JG, Wright KM, Rand KA, ym. Estimates of the heritability of human longevity are substantially inflated due to assortative mating. *Genetics* 2018;210:1109–24.
- Joshi PK, Pirastu N, Kentistou KA, ym. Genome-wide meta-analysis associates HLA-DQA1/DRB1 and LPA and lifestyle factors with human longevity. *Nat Commun* 2017;8:910.
- Govindaraju D, Atzmon G, Barzilai N. Genetics, lifestyle and longevity: lessons from centenarians. *Appl Transl Genom* 2015;4:23–32.
- Beekman M, Nederstigt C, Suchiman HE, ym. Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18046.
- Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, ym. Vegetarian dietary patterns and mortality in adventist health study 2. *JAMA Intern Med* 2013;173:1230–8.
- Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, ym. A time to fast. *Science* 2018;362:770.
- Pignolo RJ. Exceptional human longevity. *Mayo Clin Proc* 2019;94:110–24.
- Oguma Y, Sesso HD, Paffenbarger RS, ym. Physical activity and all cause mortality in women: a review of the evidence. *Br J Sports Med* 2002;36:162.
- Reimers CD, Knapp G, Reimers AK. Does physical activity increase life expectancy? A review of the literature. *J Aging Res* 2012;24:3958.
- de Magalhães JP, Stevens M, Thornton D. The business of anti-ageing science. *Trends Biotechnol* 2017;35:1062–73.
- DrugAge database of anti-ageing drugs. Human Ageing Genomic Resources (HAGR). <http://genomics.senescence.info/drugs/>.
- Miller RA, Harrison DE, Astle CM, ym. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:191–201.
- Kennedy BK, Pampack JK. Drugs that modulate aging: the promising yet difficult path ahead. *Transl Res* 2014;163:456–65.
- Bitto A, Ito TK, Pineda VV, ym. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *Elife* 2016;23:5.
- Urfer SR, Kaeblerlein TL, Mailheau S, ym. A randomized controlled trial to establish effects of short-term rapamycin treatment in 24 middle-aged companion dogs. *Geroscience* 2017;39:117–27.
- Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, ym. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 2014;6:268ra179.
- Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, ym. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab* 2016;23:1060–5.
- Kirkland JL, Tchikonia T, Zhu Y, ym. The clinical potential of senolytic drugs. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2297–301.
- Smith P, Willemssen D, Popkes M, ym. Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish. *Elife* 2017;6. DOI: 10.7554/eLife.27014.
- Castellano JM, Mosher KI, Abbey RJ, ym. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature* 2017;544:488–92.
- Arai Y, Inagaki H, Takayama M, ym. Physical independence and mortality at the extreme limit of life span: supercentenarians study in Japan. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:486–94.
- Schoenhofen EA, Wyszynski DF, Andersen S, ym. Characteristics of 32 supercentenarians. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1237–40.
- Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. *Ageing Res Rev* 2012; 11:254–70.
- Mirzaei H, Raynes R, Longo VD. The conserved role of protein restriction in aging and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:74–9.
- Most J, Tosti V, Redman LM, ym. Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev* 2017;39:36–45.

SUMMARY

What makes us old? Biology of ageing and how it can be manipulated

Ageing is a major risk factor for the majority of chronic diseases. By manipulating the basic processes of ageing, it is possible to postpone and prevent the onset of these diseases, and thus maximise both human healthspan and lifespan. In animal models, both healthspan and lifespan have been extended with genetic manipulations, pharmaceuticals and diet. The most promising interventions that modify ageing are rapamycin, metformin and caloric restriction, mediating their effects through nutrient sensing pathways. The effect of these interventions on human lifespan has not yet been demonstrated, but evidence suggests that they are beneficial for human health.