

Pääsiäissaarten ihmeaine pidentää ikää

■ Pääsiäissaarilta löytyi aikoinaan yhdiste, jolta on sittemmin havaittu erikoisia ominaisuuksia. Rapamysiiniksi ristitty aine on venyttänyt koe-eläinten ikää yli puolitoistakertaiseksi. Tutkijat selvittävät, voisiko aineesta tulla myös ihmisen vanhenemisen hidastin.

Kalevi Rantanen

Laboratoriokokeissa rapamysiini on tehnyt koe-eläinten eliniälle ihmeitä.

Tanskalaisen Roskilden yliopiston tutkijat kasvattivat altaissa *Acartia tonsa* -hankajalkaisia. Ne ovat pikkuruisia äyriäisiä, joiden elämänkaari on yleensä parikymmentä päivää.

Kun tutkijat lisäsivät hankajalkaisen ruokavalioon hieman rapamysiiniä, nämä polskuttelivat altaissaan tavanomaisten 12–25 elinpäivän sijaan yli 30 päivää. Parhaimmillaan pikküäriäisten ikä piteni 66 prosenttia.

Rapamysiini eli sirolimuusi on monimutkainen orgaaninen yhdiste, joka vaimentaa toisen yhdisteen, TOR-proteiinikompleksin toimintaa.

Tutkijat arvelevat, että TORin vauhtia vähentävä rapamysiini vaikuttaa kalorirajoituksen tavoin. Tiedossa on, että kun ravinnonsaanti on sopivan niukkaa, ikä pitenee.

Proteiinikompleksi sai sveitsiläisiltä löytäjiltään nimen TOR osittain siitä syystä, että saksan kielen *Tor* tarkoittaa kaupungin porttia. TOR taas on ikään kuin portinvartija.

Soluun tulee sen ulkopuolelta aminohappoja, glukoosia ja muita ravin-

teita. Lisäksi tulijoina ovat esimerkiksi kasvutekijät, stressi ja muut syötteet.

TOR-kompleksi säätelee syötteiden vaikutuksia, kuten proteiinisynteesiä, proliferaatiota eli solujen leviämistä, autofagiaa eli solun sisäistä kierrätystä ja muita ”tulosteita”, joista solun kasvu riippuu.

Rapamysiini puolestaan on linnan-herra, joka sanelee portinvartijalle, kuinka paljon porttia avataan.

Näyttöä kerätään

Tanskalaiset hankajalkaiset eivät ole ainoita, joille rapamysiini on tarjonnut ikälisän.

Muissa tutkimuksissa yhdiste on pidentänyt esimerkiksi hiivasienten (*Saccharomyces cerevisiae*), sukkulamatojen (*Caenorhabditis elegans*) ja banaanikärpästen (*Drosophila melanogaster*) elinaikaa.

Yhdysvaltalaisen Washington-yli-

opiston tutkija **Matt Kaeberlein** paneutuu Seattlessa ikään liittyviin sairauksiin, ikääntymisen mekanismeihin ja keinoihin säädellä vanhenemista.

Kaeberlein ja hänen kollegansa koelivat rapamysiiniä joukolla 20 kuukauden ikäisiä hiiriä. Vertailuryhmän hiiret saivat rapamysiinin sijaan lumelääkettä.

Siinä, missä ilman rapamysiiniä jääneet jyrsijät elivät keskimäärin 28 kuukauden ikään, rapamysiinihiiret porskuttivat reilut neljä kuukautta pidempään. Niiden kuolema koitti hieman yli 32 kuukauden iässä. Jyrsijöille rapamysiini toi siis 14 prosentin iänpidennyksen.

Jos rapamysiini vaikuttaisi ihmiseen samoin kuin hankajalkaiseen, eläisimme 120-vuotiaiksi.

Tutkijoiden mukaan laboratoriohiiren 20 kuukautta vastaa ihmisellä noin kuuttakymmentä ikävuotta.

Nykyisellä terveydenhuollon tasolla 60-vuotias suomalaismies elää keskimäärin vielä rapiat 20 vuotta eli saavuttaa ainakin 80 vuoden rajapyykin. Kuusikymppisellä naisella on laskennallisesti edessään vielä liki kolme vuosikymmentä, eli hän hätyyttelee 90 ikävuoden rajaa.

Jos rapamysiini vaikuttaisi ihmisellä samassa suhteessa kuin hiirellä, saisimme lisäksi vuosikymmenen verran. Mies eläisi 80 vuoden sijasta noin 90 vuotta, ja nainen ehtisi juhlia satavuotispäiväänsä.

Jos taas aine tekisi meille saman kuin hankajalkaisille, yhä useampi meistä viettäisi myös 120-vuotisjuhliin.



Rapamysiiniä käytetään tätä nykyä

- Hylljintäreaktion torjumiseen elinsiirroissa
- Eräiden syöpien, kuten munuais- ja rintasyövän hoidossa
- Sepelvaltimon uudelleenautautumisen ehkäisemiseen pallolaajennuksen jälkeen

Rapamysiiniyhdisteitä

- Sirolimuusi (rapamysiini, kauppanimi Rapamune): $C_{51}H_{79}NO_{13}$
- Everolimuusi (Afinitor): $C_{53}H_{83}NO_{14}$
- Temsirolimuusi (Torisel): $C_{56}H_{87}NO_{16}$

TOR tai mTOR = rapamysiinin kohdeproteiini (Target of Rapamycin, mechanical Target of Rapamycin)

Eteläisellä Tyynellämerellä sijaitsevat Pääsiäissaaret tunnetaan etenkin jättimäisistä moai-patsaistaan. 1960-luvun tutkijat löysivät saaren maaperästä kiinnostavan yhdisteen, joka sai nimen rapamysiini.



Sattumien sanelema taival

Rapamysiinin ja sen sovellusten oli ”pakko” tulla ennemmin tai myöhemmin. Näin sanoo moni nyt, mutta kyse on jälkiviisaudesta.

”Väistämättömäksi” väitetty kehityskulku perustuu todellisuudessa moniin sattumiin. Ensimmäinen niistä oli odottamaton bakteerilöytö.

Joukko kanadalaisia tutkijoita rantautui vuonna 1964 Pääsiäissaarille, joiden nimi paikallisella kielellä on Rapa Nui.

Tutkijoiden tarkoituksena oli kerätä uutta tietoa perimän ja ympäristön vaikutuksesta ihmisten terveydentilaan. Tyynenmeren saaret, joiden väestö eli lähes eristyksissä muusta maailmasta, toimivat heidän elävänä laboratorionaan.

Montrealin yliopiston mikrobiologi **Georges Nogrády** halusi selvittää, miksi saarten asukkaat näyttivät olevan vastustuskykyisiä tetanukselle eli jäykkäkouristukselle. Vastausta kysymykseensä hän ei ilmeisesti kuitenkaan saanut.

Sen sijaan Nogrády löysi jotakin muuta – tosin tietämättään. Hän keräsi Pääsiäissaarilta yhteensä 67 maaperänäytettä. Näytekoekoelma hautautui arkistoon, kunnes apuun tuli seuraava sattuma.

Lääkeyritys Ayerst Pharmaceuti-

calsin tutkijat olivat ryhtyneet etsimään bakteeriperäisiä lääkeaineita luonnosta. He saivat Nográdyn näytteet käyttöönsä.

Vuonna 1972 lääketutkijat eristivät yhdestä näytteestä *Streptomyces hygroscopicus* -bakteerin tuottaman yhdisteen, joka tappoi sieniä. He antoivat yhdisteelle nimen rapamysiini.

Pian rapamysiiniltä löytyi lisää kiinnostavia ominaisuuksia. Aineen havaittiin heikentävän elimistön immunitaattia.

Tutkimuksen yllätykset

Seuraavaksi Ayerstin mikrobiologi **Suren Sehgal** keksi syystä tai toisesta lähettää rapamysiinäytteitä syöpätutkijoille. Hänen ajatuksensa oli vastoin arkiajattelua. Jos yhdiste huononsi immunitaattia, sen pitäisi vähentää elimistön vastustuskykyä myös syöpää vastaan.

Tutkijoiden hämmästykseksi rapamysiini päinvastoin tuhosi syöpäsoluja. Tarkemmissa selvityksissä kävi ilmi, että rapamysiini voi sekä vahvistaa että heikentää vastustuskykyä.

Yhdisteen tie apteekin hyllylle osoittautui silti pitkäksi. Lääkeyhtiön johto katsoi, ettei rapamysiini tarjonnut riittävästi kaupallisia mahdollisuuksia, joten aineen tut-

kimukset lopetettiin vuonna 1982. Rapamysiinin tarina uhkasi tyssätä siihen.

Sitten Ayerst fuusioitiin Wyethin, toisen lääkeyrityksen kanssa, ja tutkimus käynnistettiin uudelleen. Hankkeen tuloksena syntyi elinsiirtopotilaille tarkoitettu lääke hyljintäreaktiota vastaan. Yhdysvaltain lääkevirasto FDA hyväksyi rapamysiinilääkkeen vuonna 1999.

Suren Sehgal oli tutkija kirjaimellisesti henkeen ja vereen. Hänen vaimonsa **Ajai** kertoi tarinan lopun toimittaja **Bill Giffordille**, joka on kirjoittanut kirjan ikääntymistutkimuksista.

Sehgalilla todettiin vuonna 1998 syöpä, ja lääkärit antoivat hänelle kaksi vuotta elinaikaa. Tutkija päätti tuolloin kokeilla, tehoaisiko rapamysiini tautiin. Syöpä rauhoittui.

Tiedemiehenä hän halusi kuitenkin selvittää, oliko muutos todella rapamysiinin ansiota. Niinpä hän lopetti lääkityksen. Syöpä ärhäköityi taas, ja Sehgal menehtyi vuonna 2003.

Hänen vaimonsa kertoi Giffordille tutkijan viimeisistä sanoista.

”Suurin tyhmyys elämässäni oli lopettaa rapamysiinin käyttö”, tämä oli lausunut.

Rapamysiinipohjaiset syöpälääkkeet tulivat markkinoille Sehgalin kuoleman jälkeen.



Täältä ikuisuuteen?

Kuinka vanhaksi ihminen voi ylipäätään elää? Mikä on elämän maksimipituus, jos sitä kyetään venyttämään tieteen keinoin?

Arviot vaihtelevat suuresti.

Newyorkilaisen Albert Einsteinin collegen tutkija **Xiao Dong** kollegoineen julkaisi viime lokakuussa *Nature*-lehdessä tutkimuksen, jonka mukaan ihmisiän luonnollinen yläraja on noin 115 vuotta.

Sitä vanhemmiksi elävät ovat tulevaisuudessakin vain yksittäisiä poikkeuksia, ryhmä sanoo.

Mikä on ihmisiän teoreettinen yläraja? Tutkijat eivät ole löytäneet asiasta yksimielisyyttä.

Päätelmä perustuu tietoihin elinajan kehittymisestä historian mitaan.

Toiset tutkijat taas ennustavat nanoteknologian mullistavan maailmamme. Sen myötä kaikki rajoitukset rikkoutuisivat.

Pisimmälle menivät futuristi **Ray Kurzweil** ja lääketieteilijä **Terry Grossman**. He väittivät vuonna 2004, että ihmisestä tulee kuolematon. Tämä tapahtuisi heidän ennustuksensa mukaan ”neljännesvuosisadassa” – eli viimeistään vuonna 2029.



Rapamysiinin iän-
pidennyskykyä on
testattu jo nisäk-
käilläkin. Hiirillä
aine on tepsinyt
ja koirillakin
parantanut
sydämen
toimintaa.

Scanstockphoto

Rapamysiini viestittää kantasoluille signaalia ravinteiden niukkuudesta.



Matt Kaeberleinin ryhmä on aloittanut rapamysiinitutkimukset myös koirilla. Ensimmäiseen tutkimusvaiheeseen osallistui 40 seurakoira. Niillä yhdisteen todettiin parantavan sydämen toimintaa. Mitään haittavaikutuksia rapamysiinin ei huomattu aiheuttavan.

Lupaavat tulokset antavat tutkijoiden mukaan perusteet tutkimuksen jatkamiselle. Koirakoe edellyttääkin

toistoja, sillä aineen pitkäaikaisvaikutukset ovat vielä tuntemattomat.

Viesti kantasoluille

Suomessa rapamysiiniin on perehtynyt muun muassa dosentti **Pekka Katajisto**. Helsingin yliopiston Biotekniikan instituutissa työskentelevä akatemitutkija toimii myös ruotsalaisen Karoliinisen instituutin apulaisprofessorina.

”Olen myös viettänyt neljä vuotta

David Sabatinin laboratoriossa Yhdysvalloissa”, Katajisto kertoo.

Maineikkaassa MIT:ssä (Massachusetts Institute of Technology) työskentelevä Sabatini on selvittänyt, kuinka rapamysiini toimii nisäkkäsoluissa. Juuri hän osoitti, että yhdiste vaimentaa mTOR-kinaasia, joka säätelee muun muassa solujen kasvua.

Katajiston omassa laboratoriossa tutkitaan kantasolujen ja ikääntymisen yhteyttä. Tutkimuksella on paljon kytkentöjä rapamysiiniin.

”Kantasoluhoido ja mTOR-inhibointi rapamysiinillä eivät ole mitenkään kilpailevia tai vastakkaisia tapoja hidastaa ikääntymistä”, tutkija huomauttaa.

”Rapamysiini nimenomaan muokkaa yksittäisten solujen, kudosten ja koko organismin metaboliaa niin, että kantasolut aktivoituvat ja pysyvät aktiivisina.”

Rapamysiini toimii kantasoluille viestinä, joka jäljittelee signaalia ravinteiden niukkuudesta. Silloin kantasolut keskittyvät itsensä uudistamiseen sen sijaan, että tuottaisivat uusia soluja kudoksen varsinaisia toimintoja varten.

Juuri tämä on rapamysiinin ikääntymistä hidastavista efekteistä Katajiston mielestä kaikkein merkityksellisin.

”Hiirikokeissahan voidaan jo nyt ”nuorentaa” useita ikääntymisen mukana heikentyviä parametreja.”

Katajiston laboratoriossa pyritään löytämään kantasolujen ja niiden naapurisolujen viestinnästä keinoja, joilla kudosten uusiutumista voidaan parantaa nuorelle tasolle ilman, että rapamysiinin sivuvaikutuksista on haittaa.

Tutkija muistuttaa, että rapamysiinillä ei voida varsinaisesti hoitaa ikääntymiseen liittyviä tauteja.

”Mutta sillä voidaan hidastaa ikääntymisen haittojen ilmenemistä ja kenties myös ikääntymistautien etenemistä.”

Kun syntyneitä vaurioita halutaan todella korjata, kantasolujen aktivointiin tarvitaan muita keinoja. Lupaavia tapoja ovat kudosten omien kantasolujen uudelleenohjelmointi sekä kokonaan uusien kantasolujen transplantaatio. □

Kirjoittaja on vapaa tiedetoimittaja.
kalevi.rantanen@kolumbus.fi