

Epigeneettiset muutokset etenevät iän karttuessa – uusi keino ikääntymisen tutkimiseen

Epigeneettinen kello käy – ihminen vanhenee

”**Epigenetiikasta** on tullut uusi genomitutkimuksen iskusana”, totesi Juha Kere äskettäin tässä lehdessä (1). Nyt se on levinnyt myös vanhenemisen biologian tutkimiseen. Epigenetiikalla tarkoitetaan geenien ilmentymisen säätelymekanismeja, jotka eivät perustu DNA:n emäsjärjestyksen muutoksiin. Näitä mekanismeja on monta, mutta ehkä parhaiten tutkittu on DNA:n sytosiiniemäksen metylaatio. Se tapahtuu useimmiten DNA:n sytosiinifosfaatti-guaaniini-emäspariin (CpG). Jos tämä CpG-kohta on geenin säätelyalueella, lisääntynyt metylaatio johtaa usein geenin ilmentymisen vaimentumiseen, mutta saattaa myös joissakin geeneissä ja säätelyalueen kohdissa lisätä ilmentymistä.

Viimeisen parin vuoden aikana on julkaistu runsaasti tuloksia, jotka osoittavat epigenetiikan ja nimenomaan DNA:n metylaation olevan keskeinen tekijä vanhenemisen biologiassa. Ensinnäkin nämä tutkimukset ovat tulleet mahdollisiksi siruteknologioiden kehittymisen kautta. Pystymme suhteellisen kustannustehokkaasti analysoimaan metylaatioasteen genomien noin puolesta miljoonasta CpG-kohdasta. Tutkimukset ovat osoittaneet, että vanhuksilla tuhansien CpG-kohtien metylaatio on muuttunut: joko lisääntynyt tai vähentynyt (hyper- tai hypometylaatio). Jotkut näistä muutoksista myös näyttävät säatelevän geenien ilmentymistä (2, 3). Ehkä yllättävin tulos on ollut se, että joidenkin CpG-kohtien metylaatioaste korreloi lapsista vanhuksiin erittäin hyvin kalenteri-ään kanssa. Tulokset perustuvat laskenta-algoritmiin, johon on valittu 353 ikäriippuvaista CpG-kohtaa, joista luotiin epigeneettinen kello (4). On myös huomattava, että nämä kellonkaltaiset kohdat näyttävät toimivan samalla tavalla eri kudok-

sisissa, vaikka DNA:n metylaatio vaihtelee selvästi eri solutyypin välillä. Seuraavan sivun **KUVASSA** on esimerkkinä epigeneettisen kellon antaman luvun ja kalenteri-ään suhde 330:n valikoimattoman, eri-ikäisen suomalaisen aineistoissa (julkaisemattomia havaintojamme).

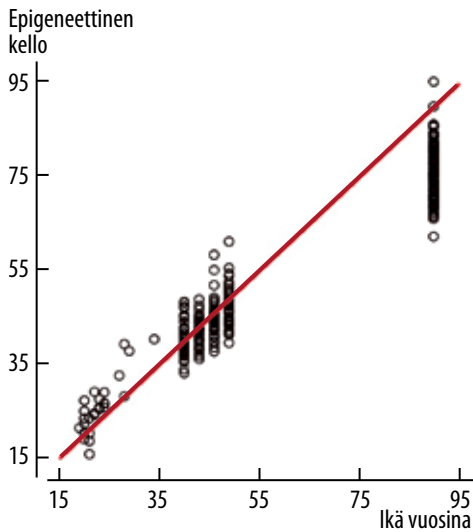
Epigeneettinen kello herättää useita kysymyksiä. Kellon tarkkuus kertonee sen, että kellon käynti ei perustu sattumanvaraisiin epigeneettisiin muutoksiin (epigenetic drift). Horvath havaitsi, että lapsuudessa ja nuoruudessa kalenteri-ään ja epigeneettisen iän suhde oli logaritminen, kun taas aikuisuudessa suhde oli lineaarinen (4). Vanhuksilla kello näyttää ”hidastuvan” 3–4 vuodella. Hän ehdottaa, että kello on indikaattori mekanismin toiminnasta, joka ylläpitää epigeneettistä vakautta ja jonka tarve on suurempi elimistön kasvaessa ja kehittyessä.

Ensimmäisiä tuloksia epigeneettisen kellon antamasta informaatiosta on jo julkaistu. Ylipaino näyttää nopeuttavan kelloa maksasoluisissa (5). Downin oireyhtymää potevilla, joilla



Kuva: iStock

1535



KUVA. Epigeneettisen kellon antaman luvun ja kalenteri-ikä suhde.

vanhenemisprosessi on nopeutunut, kello näyttää kalenteri-ikää useita vuosia korkeampia lukuja (6). Vanhuksilla kellon nopeutuminen korreloi heikentyneen fyysisen ja henkisen suorituskyvyn kanssa (7).

Tutkimuksia epigeneettisen kellon yhteydestä pitkäikäisyyteen on julkaistu tähän mennessä vain yksi (8). Siinä tutkijoilla oli käytössään neljä usean sadan ihmisen hyvin tutkittua väestötosta (69–79-vuotiaita). He

havaittivat, että jos epigeneettinen kello näytti viisi vuotta kalenteri-ikää vanhempaa ikää, kokonaiskuolleisuus kasvoi 4–10 vuoden seurannassa 16 %. Omassa Tervaskanto-kohortissamme olemme havainneet, että 90-vuotiaiden epigeneettinen kello näyttää iäksi keskimäärin yli 10 vuotta nuoremman iän (KUVA). Täten olisi mahdollista, että elämän viimeisillä vuosikymmenillä on tapahtunut valikoitumista ja 90-vuotiaaksi selviävät ainoastaan ne, joiden epigeneettinen kello käy hitaasti. Toinen vaihtoehto on se, että 90-vuotiailla kello on edelleen hidastunut alkuperäisen laskentamallin antamasta 3–4 vuoden luvusta.

Epigeneettisen kellon toimintatapa ja sen suhde muihin vanhenemisen solu- ja molekyyli-tason mekanismeihin on siis kuitenkin vielä tuntematon. Perustutkimuksen avulla asia selvinnee lähivuosina, ja se voi tuoda uutta, oleellista informaatiota vanhenemisen biologisista perusmekanismeista.

Tiivistäen voidaan todeta, että epigeneettinen kello on uusi, lupaava ja sangen tarkka vanhenemisen ”biomarkkeri”, jonka avulla voidaan tutkia eri tekijöiden ja mahdollisesti erilaisten interventtioiden vaikutusta vanhenemisen biologiaan. On myös huomattava, että se kertoo vanhenemisen etenemisen lapsuudesta asti, mikä laajentaa kellon informaatioarvoa. ■



MIKKO HURME, LKT, professori
Tampereen yliopisto

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Kere J. Epigenetiikka, evoluution vai tutkimuksen moottori? *Duodecim* 2015;131: 113–4.
2. Zampieri M, Ciccarone F, Calabrese R, Franceschi C, Bürkle A, Caiafa P. Reconfiguration of DNA methylation in aging. *Mech Ageing Dev* 2015 Feb 20 [Epub ahead of print].
3. Marttila S, Kananen L, Häyrynen S, ym. Ageing-associated changes in the human

- DNA methylome: genomic locations and effects on gene expression. *BMC Genomics* 2015;16:179.
4. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013;14:R115.
5. Horvath S, Erhart W, Brosch M, ym. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:15538–43.
6. Horvath S, Garagnani P, Bacalini MG,

- ym. Accelerated epigenetic aging in Down syndrome. *Aging Cell* 2015;14:491–5.
7. Marioni RE, Shah S, McRae AF, ym. The epigenetic clock is correlated with physical and cognitive fitness in the Lothian Birth Cohort 1936. *Int J Epidemiol* 2015 Jan 22 [Epub ahead of print].
8. Marioni RE, Shah S, McRae AF, ym. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol* 2015;16:25.