

Ari Koivisto ja Antti Pertovaara

Fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkinto tuntoaistimekanismin tutkijoille

Tänä vuonna fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkinto myönnettiin lämpötilaa ja kosketusta aistiviin reseptoreihin liittyvistä tutkimuksista yhdysvaltalaiselle David Juliukselle (s. 1955, Kalifornian yliopisto, San Francisco) sekä libanonilaissyntyiselle Ardem Patapoutianille (s. 1967, Scripps Research, La Jolla, Kalifornia). Julius ja Patapoutian kuvasivat palkituissa tutkimuksissaan, kuinka kuumu-, kylmä- tai kosketusärsykkeet käännetään hermopäätteiden kalvolla hermoston ymmärtämälle kielelle, sähköisiksi viesteiksi.

Juliuksen Nobelilla palkitun tutkimussarjan ensimmäinen kohde oli kipuhermopäätteiden kalvolla esiintyvä aistireseptori, jonka aktivoivat sekä kuumuus että muun muassa chilipip-

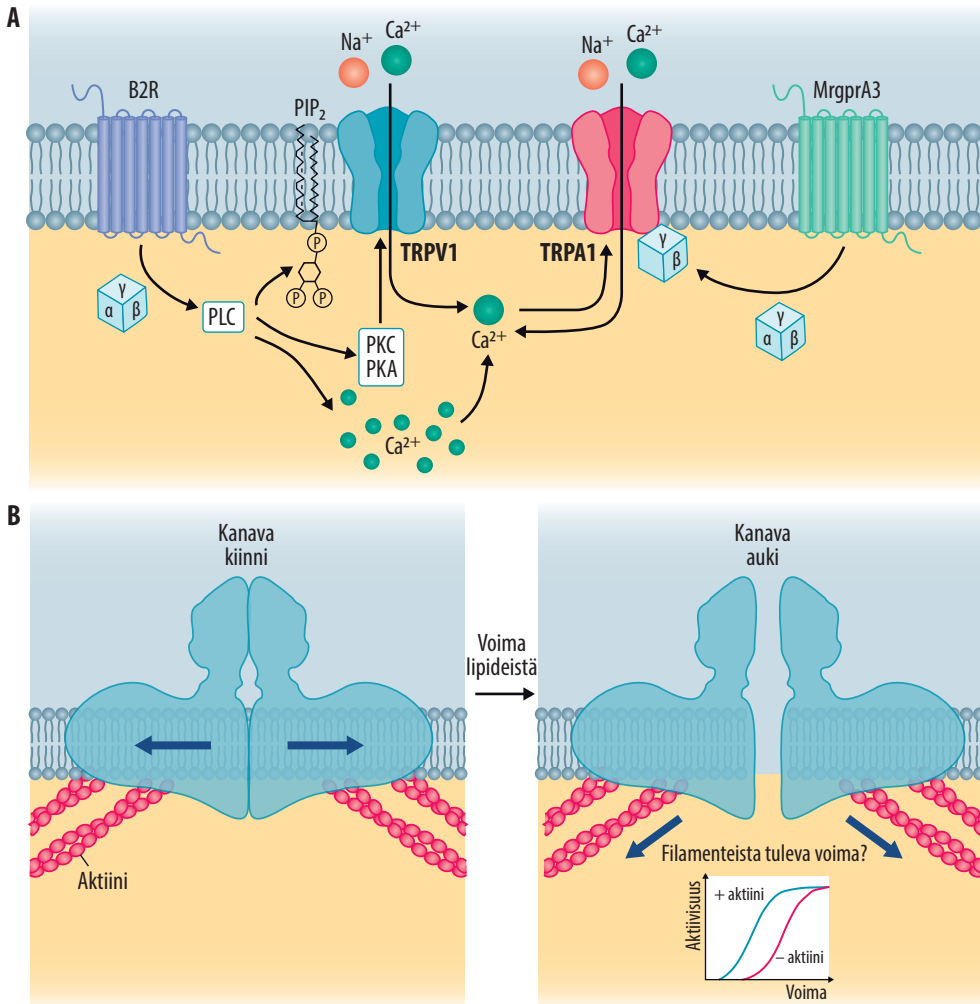
purille tulisuuden antava kapsaisiini (1). Jo ennen Juliusta kuumuuden ja kapsaisiinin aiheuttaman kipuaistimuksen syntymekanismia oli tutkittu lukuisissa laboratorioissa. Oli jo tiedossa, että aistihermosolun aktivointimekanismina oli näiden kipuärsykkeiden aiheuttama epäselektiivisen kationikanavan avautuminen hermokalvolla, ja tämän oli ennen Juliusta osoittanut suomalainenkin työryhmä Åbo Akademiassa (2).

Julius vei kuitenkin aistireseptorimekanismin tutkimisen pidemmälle kuin kukaan aiemmin yhdistämällä tutkimuksissaan toiminnan, rakenteen ja genetiikan uusimmat menetelmät. Näin hän pystyi tunnistamaan geenin, jonka ilmentyminen soluissa tuottaa kapsaisiinille sekä



Kuva: LEHTIKUVA / AFP

Ardem Patapoutian ja David Julius



KUVA. A. Kuumaa ja kapsaisiinia aistiva TRPV1- sekä sinappiöljyä, lipidi- ja happiradikaaleja aistiva TRPA1-ioni-kanavareseptori hermopäätteen kalvolla (17). **B.** Mekaanisia ärsykeitä aistiva Piezo1-reseptori hermopäätteen kalvolla (18). Mekaanisen ärsyksen venyttäessä lipidikalvoa aukeaa Piezo1-ionikanava. Aktiinisäikeet säätelevät Piezo-kanavan herkkyyttä. Niin TRP- kuin Piezo-kanavienkin auetessa niiden kautta soluun pääsee kalsium- ja natriumioneja. Tästä aiheutuva depolarisaatio synnyttää keskushermostoon etenevän hermoimpulssin.

kuumuudelle herkän ionikanavareseptorin. Juliuksen palkitun tutkimussarjan ensimmäinen kohde, kipuhermopäätteiden kalvolla esiintyvä kuumaa ja kapsaisiinia aistiva reseptori, sai nimen TRPV1 (**KUVA A**).

Julius osoitti TRPV1-reseptorin olevan kuumakivun aistimisen kannalta keskeinen fysiologisissa olosuhteissa. Tämän lisäksi hän osoitti, että kudonsvaurion yhteydessä elimistössä muodostuu TRPV1-kanavia aktivoivia yhdisteitä ja TRPV1-reseptorin määrä lisääntyy hermosolukalvolla, mikä selittää kudonsvaurioon liittyvän kuumakivulle herkistymisen (3).

Juliuksen TRPV1-reseptorin tutkimukseen kehittämää lähestymistapaa on sittemmin sovellettu muidenkin aistireseptorien tutkimiseen, esimerkiksi kun hän ja Patapoutian toisistaan riippumatta osoittivat hermokalvon TRPM8-ionikanavareseptorin aktivoituvan sekä viileästä lämpötilasta että viileän aistimuksen aiheuttavasta mentolista (4,5).

Patapoutianin ryhmän kuvaaman TRPA1-ionikanavan fysiologinen merkitys oli aluksi epäselvä (6). Juliuksen ryhmän tutkimuksessa osoitettiin aiemmissa kipututkimuksissa käytetyn sinappiöljyn aktivoivan selektiivisesti

TRPA1-ionikanavan (7,8). Tämä innosti tutkimaan lisää TRPA1-ionikanavan merkitystä kivun fysiologiassa.

Uudemmissa tutkimuksissa on havaittu, että TRPA1 aktivoituu esimerkiksi aineenvaihduntahäiriöiden yhteydessä syntyvistä lipidi- ja happiradikaaleista. TRPA1-reseptorin salpaus on eläinkokeissa vähentänyt diabetekseen liittyvää kipukäyttäytymistä ja solunsalpaajahoitoihin liittyvää kylmälle herkistymistä vaikuttamatta merkittävästi fysiologisiin kipu- tai lämpövasteisiin. TRPA1 on osoittautunut lupaavaksi lääkekehityskohteeksi, jota salpaamalla voidaan lievittää kipua ja estää myeliinitupetomien kipuhermopäätteiden vaurioita (9).

Juliuksen kehittämän lähestymistavan avulla on pystytty löytämään ja karakterisoimaan hermosoluista myös useita muita TRP-perheeseen kuuluvia ionikanavareseptoreita, joilla voi olla merkittävä osuus monissa fysiologisissa ja patofysiologisissa ilmiöissä ja jotka ovat siksi lääketeollisuudenkin kiinnostuksen kohteita (10).

Markkinoilla on jo useita tuotteita, jotka vaikuttavat TRP-kanavien toimintaan, esimerkiksi mausteet, raikasteet, urheiluvammojen ja kivun hoitoon käytetyt kylmä- ja lämpögeelit sekä kyynel- ja taistelukaasut. Odotukset siitä, että tulevaisuudessa TRP-kanavien toimintaan vaikuttavista lääkkeistä olisi apua kroonisen kivun, kutinan, astman, keuhkohtaumataudin, pitkäaikaisen yskän, kuivasilmäisyyden, aivohalvauksen, ali- ja liikalämpöisyyden, diabeteksen tai hermorappeumatautien hoidossa, ovat suuret.

Jo toistasataa vuotta on tiedetty ääreishermpäätteiden ympärillä olevien kotelorakenteiden, kuten Pacinin ja Meissnerin kappaleiden, liittyvän mekaanisten ärsykkeiden aistimiseen. Tarkka mekanismi, jolla mekaaninen ärsyke muuttuu hermokalvolla sähköiseksi viestiksi, oli kuitenkin tuntematon, kunnes Patapoutian

löysi geenit, jotka koodaavat hermokalvon mekaanista ärsykettä aistivia Piezo1- ja Piezo2-ionikanavia (**KUVA B**) (11).

Palkitussa tutkimussarjassaan Patapoutian osoitti Piezo-kanavien olevan keskeisiä muun muassa aistittaessa kosketusta ihohermpäätteissä, verenpainetta korkeapainereseptoreissa ja venytystä keuhkoissa (12–14). Niinpä Piezo-kanavien osalta poistogeenisillä eläimillä ilmeni ihon tunnottomuutta, ja niiltä puuttui sekä verenpaineen akuutille säätelylle keskeinen paineheijaste että sisäänhengityksen laukaisema Hering–Breuerin heijaste.

Patapoutianin ryhmä on yhdistänyt Piezo-kanavat moniin muihinkin elimistölle tärkeisiin tehtäviin, kuten asento- ja liikeaistiin, kivuliaan mekaanisen ärsyksen aistimiseen, imusuoniston läppien muodostumiseen, hermon viejähaarakkeiden regeneraation säätelyyn sekä syöväen etäpesäkkeiden muodostumiseen (15). Itä-Suomen yliopistossa saatujen tulosten mukaan aivokalvoja suonittavien verisuonten Piezo-kanavat voisivat liittyä sykkivän migreenikivun syntymiseen (16).

Piezo-kanavia koskevien läpimurtolöydösten jälkeen Patapoutian ja muut tutkijat ovat löytäneet useita muitakin mekaanisia ärsykeitä aistivia ionikanavia, joiden toimintaa ja merkitystä ei ole vielä ehditty tutkia yhtä hyvin kuin Piezo-kanavia. Piezo-kanavien toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kehittäminen on osoittautunut alkuodotuksia vaativammaksi, mutta Piezo-kanavien hienorakenteen selvitys ja tekoälyyn perustuva miljardien lääkemolekyylien virtuaalinen seulonta luo hyvin perusteltua toivoa tällaisen tavoitteen saavuttamiseksi. ■

ARI KOIVISTO, FT, principal scientist
Neurological Disorders Research, Orion Pharma, Turku

ANTTI PERTOVAARA, LKT, fysiologian emeritusprofessori
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

KIRJALLISUUTTA

1. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, ym. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816–24.
2. Åkerman KE, Grönblad M. Intracellular free [Ca²⁺] and [Na⁺] in response to capsaicin in cultured dorsal root ganglion cells. *Neurosci Lett* 1992;147:13–5.
3. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, ym. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000;288:306–13.
4. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002;416:52–8.
5. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, ym. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002;108:705–15.
6. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, ym. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 2003;112:819–29.
7. Mansikka H, Pertovaara A. Influence of selective alpha 2-adrenergic agents on mustard oil-induced central hyperalgesia in rats. *Eur J Pharmacol* 1995;281:43–8.
8. Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, ym. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 2004;427:260–5.
9. Koivisto A, Jalava N, Bratty R, ym. TRPA1 antagonists for pain relief. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018;11:117.
10. Koivisto AP, Belvisi MG, Gaudet R, Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nat Rev Drug Discov*, julkaistu verkossa 15.9.2021. DOI 10.1038/s41573-021-00268-4.
11. Coste B, Mathur J, Schmidt M, ym. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010;330:55–60.
12. Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, ym. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 2014;516:121–5.
13. Zeng WZ, Marshall KL, Min S, ym. PIEZO2 mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. *Science* 2018;362:464–7.
14. Nonomura K, Woo SH, Chang RB, ym. Piezo2 senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. *Nature* 2017;541:176–81.
15. Kefauver JM, Ward AB, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature* 2020;587:567–76.
16. Mikhailov N, Leskinen J, Fagerlund I, ym. Mechanosensitive meningeal nociception via Piezo channels: Implications for pulsatile pain in migraine? *Neuropharmacology* 2019;149:113–23.
17. Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2013;29:355–84.
18. Murthy SE, Dubin AE, Patapoutian A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18:771–83.