

Riku Somermäki, Heidi Harjunpää, Guillem Saldo Rubio ja Susanna C. Fagerholm

Laskerin säätiön peruslääketieteellisen tutkimuksen palkinto integriini-adheesioreseptoreiden löytäjille

Solujen kyky kiinnittyä ympäristöön ja muihin soluihin on kriittistä monimutkaisen elämän synnylle ja olemassaololle. Solujen on kyettävä säätelemään kiinnittymistään niin munasolun hedelmöitymisessä, verihyytymän muodostumisessa kuin leukosyyttien hakeutumises-
sissä kudoksiinkin. Vuoden 2022 ”Amerikan Nobeliksi” kutsuttu Albert ja Mary Laskerin säätiön peruslääketieteellisen tutkimuksen palkinto (Lasker Basic Medical Research -palkinto) myönnettiin $\alpha\beta$ -heterodimeeristen integriini-adheesioreseptoreiden löytämisestä ja kuvaamisesta. Palkinnon saivat brittiläinen Richard Hynes (Massachusetts Institute of Technology), yhdysvaltalais-suomalainen Erkki Ruoslahti (Sanford Burnham Prebys) sekä yhdysvaltalainen Timothy Springer (Boston Children’s Hospital ja Harvard Medical School).

Solujen kiinnittymisen tarkempi mekanismi alkoi hahmottumaan, kun Hynes tutki sidokudoksen soluja, fibroblasteja, ja havaitsi muunneltujen solujen pinnalla olevan vähemmän siihen tarttuvia suuria proteiineja (1). Samoihin aikoihin Ruoslahti, yhdessä toisen merkittävän suomalaistutkijan Antti Vaherin kanssa, löysi saman suuren proteiinin kehittämiensä vasta-aineiden avulla, jotka tunnistivat fibroblastien pintaan kiinnittyneitä proteiineja (2,3). Ruoslahti ja Vaheri työskentelivät siihen aikaan Helsingin yliopiston serobakteriologian ja virologian laitoksilla, mistä myös monet muut sittemmin kuuluisiksi tulleet tutkijat ovat olleet lähtöisin.

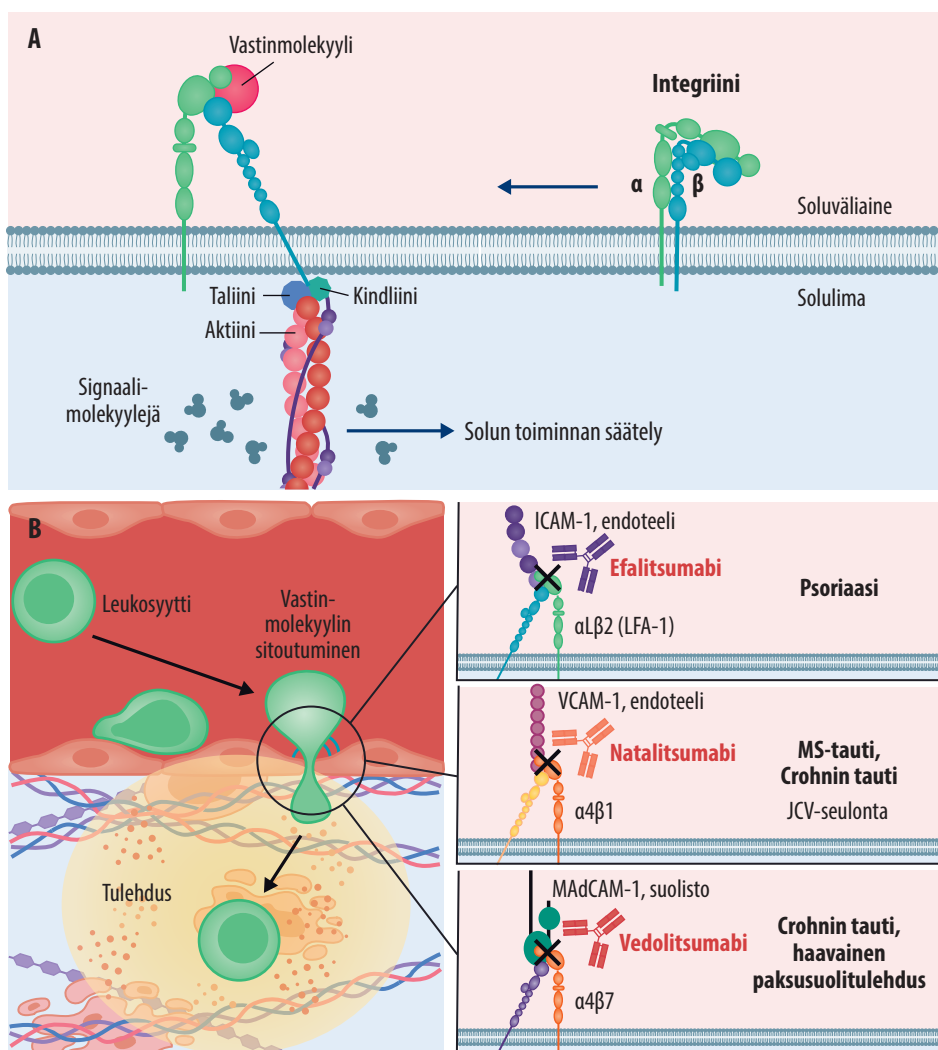
Hynesian ja Ruoslahden löytämä suuri proteiini nimettiin fibronektiiniksi, joka tunnistettiin soluväliaineen tärkeäksi materiaaliksi.

Tämän lisäksi Ruoslahti havaitsi tietyn fibronektiinin kolmen aminohapon sarjan (arginiini-glysiini-aspartaatti, RGD) olevan kriittinen fibronektiinin kiinnittymisessä reseptoriinsa (4). Ruoslahti havaitsi RGD:n kiinnittyvän verihituteen kahdesta alayksiköstä koostuvaan glykoproteiini IIb/IIIa -reseptoriin (nykyään myös α IIb β 3-integriini) (5). Samaan aikaan Hynes sekvensoi ja kuvasi toisen alayksikön ja antoi nimen koko reseptorille: integriini (6).

Hynes kuvailee integriinejä ”kaksisuuntaisiksi, allosteerisiksi signaalintekoneistoiksi”, sillä ne pystyvät viestimään kaksisuuntaisesti solukalvon yli ja niiden toimintaan vaikuttavat sekä solun ulkoiset että sisäiset signaalit (7). Integriinit eivät nimittäin aina pysty sitoutumaan vastinmolekyyleihinsä, vaan sitoutumiseen tarvitaan konformaation muutos reseptoreiden solunulkoisessa osassa. Tätä prosessia kutsutaan ”integriinien aktivaatioksi”. Siihen tarvitaan toisen alayksikön solunsisäiseen osaan kiinnittyviä molekyylejä, taliinia ja kindliiniä.

Kiinnittyneissä soluissa aktiiviset integriinit pystyvät välittämään ympäristöstä tulevan viestin solujen sisään aktiinin ja solutukirangan sekä signaalinteproteiinien avulla. Ne säätelevät siten solujen liikkumista, geenien ilmentymistä, solukuolemaa ja monia muita solulle elintärkeitä prosesseja (KUVA A) (7). Integriinit ovat kehon keskeisiä adheesioreseptoreita, joiden toiminnan säätely on tärkeää paitsi solujen ympäristöön muovautumisen myös ihmisten terveyden kannalta.

Leukosyyttien integriinit löydettiin samoihin aikoihin RGD:hen kiinnittyvien integriinien kanssa, kun Springer löysi vasta-aineen, joka pystyi estämään T-soluvälitteisen kohdesolun



KUVA. Integriini-adheesioresseptorit säätelevät tumallisten solujen toimintaa, esimerkiksi verenkierron leukosyyttien kudokseen tunkeutumista. **A.** Ihmisillä on yhteensä 24 erilaista alfa- ja beeta-alayksiköstä koostuvaa integriiniä. Integriinin avautumiseen ja aktivoitumiseen tarvittava viesti voi tulla solun sisä- tai ulkopuolelta. Vastinmolekyyleihin kuuluvat esimerkiksi fibronectiini (sen RGD-jakso), endoteelin ICAM-1 tai VCAM-1 ja suolistossa esiintyvä MadCAM-1. Kiinnittyneen integriiniin beeta-alayksikkö viestii taliinin, kindliinin, solutukirangan aktiinin sekä muiden signaali-molekyyleiden kautta säädelläkseen solun toimintaa. **B.** Verenkierron leukosyyttien integriinit aktivoituvat heikon tarttumisen ja tulehdusalueelle hakeutumisen aikana. Tätä seuraa integriinin kiinnittyminen ja leu-

kosyyttien siirtyminen tulehdusalueelle. Aikaisemmin psoriaasin hoitoon käytettiin ICAM-1:n reseptorin LFA-1:n estävää efalitsumabia. Se vedettiin markkinoilta, kun huomattiin yleisen JC-viruksen aktivoitumisen ja siitä seuraavan vakavan aivoinfektion, etenevän multifokaalisen leukoencefalopatian (PML) suurentunut riski. MS-taudin ja Crohnin taudin hoito VCAM-1:n reseptoria, $\alpha4\beta1$ -integriiniä, estävällä natalitsumabilla on tehokasta, mutta sen yhteydessä on käytettävä JC-virusseulontaa. Haavaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin hoitoon käytetty MadCAM-1:n reseptorin, $\alpha4\beta7$ -integriinin, estäjä vedolitsumabi ei ehkäise leukosyyttien kulkeutumista kaikkiiin kudoksiin, vaan ainoastaan suolistoon, eikä siksi aiheuta JC-viruksen aktivoitumisesta johtuvaa PML:ää.

tappamisen. Vasta-aine sitoutui heterodimeeriseen reseptoriin T-solujen pinnalla, ja Springer nimisi tämän reseptorin LFA-1:ksi (nykyään myös $\alpha L\beta 2$ -integriini) (8,9). Hän selvitti toisen

LFA-1:n alaketjun aminohappojärjestyksen ja havaitsi samankaltaisuuden Ruoslahden ja Hynsin löytämän integriinin kanssa (10).

Springer kuvasi myös ensimmäisen LFA-

1-vastinmolekyylin, endoteelissä ilmenevän ICAM-1:n (11). Mielenkiintoista kyllä, myös suomalaistutkijoilla, Carl Gahmbergilla kollegoineen, oli merkittävä osa leukosyytti-integriinien ja niiden vastinmolekyylien (kuten ICAM-1:n) löytämisessä ja kuvaamisessa (12–14). LFA-1:n ja ICAM-1:n vuorovaikutuksella on keskeinen osa leukosyyttien siirtymisessä tulehtuneeseen kudokseen. Tämä tekee verenkierron leukosyyttien integriineistä houkuttelevan kohteen lääkeaineiden etsimiselle esimerkiksi autoimmuunisairauksia vastaan (**KUVA B**).

Verenkierron leukosyyttien integriinien toimintaa estäviä lääkeaineita on kehitetty muun muassa MS-taudin (natalitsumabi), Chronin taudin (natalitsumabi ja vedolitsumabi) sekä haavaisen paksusuolitulehduksen (vedolitsumabi) hoitoon. Joskus lääkeaineiden kehittäminen on osoittautunut hankalaksi, ehkä juuri verenkierron integriinien keskeisen roolin vuoksi: verenkierron leukosyyttien LFA-1:tä estävää efalitsumabia käytettiin psoriaasin hoidossa, mutta se vedettiin pois markkinoilta, kun yllättäen havaittiin käytön voivan johtaa hengenvaaralliseen aivojen infektiin (**KUVA B**) (15).

Springerin kuvaaman LFA-1:n toimintaa estäviä lääkkeitä on kuitenkin onnistuttu kehit-

tämään, esimerkiksi lifitegrastisilmätipoilla on hoidettu kroonisen tulehduksen vuoksi kuivia silmiä, minkä lisäksi Hynesin ja Ruoslahden löytämän verihitteen α IIb β 3-integriinin estäjiä (tirofibaani, eptifibatidi ja absiksimabi) käytetään tehokkaina antitromboottisina lääkeaineina (16).

Hynesin, Ruoslahden ja Springerin Laske-
rin palkintoon johtanut tutkimus on luonut loistavan pohjan integriinien toimintaa säätelevien lääkeaineiden kehitykselle. Useita integriineihin kohdistuvia lääkeainekokeiluja onkin käynnissä, esimerkiksi syöpäsairauksien, silmätautien, fibroottisten sairauksien, suoliston sairauksien ja osteoporoosin hoitoon (16). Voimme siis tulevaisuudessakin odottaa lisää uusia integriineihin kohdistuvia lääkkeitä. ■

RIKU SOMERMÄKI, FM, solu- ja molekyylibiologia, tekninen avustaja

HEIDI HARJUNPÄÄ, FT, immunologia, Suomen Akatemian tutkijatohtori

GUILLEM SALDO RUBIO, FM, biolääketiede, tekninen avustaja

SUSANNA C. FAGERHOLM, FT, dosentti, solu- ja molekyylibiologian professori

Molekulaaristen ja integratiivisten biotieteiden tutkimusohjelma, Bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

KIRJALLISUUTTA

- Hynes RO. Alteration of cell-surface proteins by viral transformation and by proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973;70:3170–4.
- Ruoslahti E, Vaheri A, Kuusela P, ym. Fibroblast surface antigen: a new serum protein. *Biochim Biophys Acta* 1973; 322:352–8.
- Vaheri A, Ruoslahti E. Disappearance of a major cell-type specific surface glycoprotein antigen (SF) after transformation of fibroblasts by rous sarcoma virus. *Int J Cancer* 1974;13:579–86.
- Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature* 1984;309:30–3.
- Pytelä R, Pierschbacher MD, Ginsberg MH, ym. Platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: member of a family of Arg-Gly-Asp-specific adhesion receptors. *Science* 1986;231:1559–62.
- Tamkun JW, DeSimone DW, Fonda D, ym. Structure of integrin, a glycoprotein involved in the transmembrane linkage between fibronectin and actin. *Cell* 1986;46:271–82.
- Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002; 110:673–87.
- Kürzinger K, Reynolds T, Germain RN, ym. A novel lymphocyte function-associated antigen (LFA-1): cellular distribution, quantitative expression, and structure. *J Immunol* 1981;127:596–602.
- Davignon D, Martz E, Reynolds T, ym. Lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1): a surface antigen distinct from Lyt-2,3 that participates in T lymphocyte-mediated killing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:4535–9.
- Kishimoto TK, O'Connor K, Lee A, ym. Cloning of the beta subunit of the leukocyte adhesion proteins: homology to an extracellular matrix receptor defines a novel supergene family. *Cell* 1987;48:681–90.
- Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, ym. A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *J Immunol* 1986;137:1270–4.
- Gahmberg CG, Tolvanen M, Kotovuori P. Leukocyte adhesion. structure and function of human leukocyte beta2-integrins and their cellular ligands. *Eur J Biochem* 1997;245:215–32.
- Patarroyo M, Beatty PG, Serhan CN, ym. Identification of a cell-surface glycoprotein mediating adhesion in human granulocytes. *Scand J Immunol* 1985;22: 619–31.
- Patarroyo M, Beatty PG, Fabre JW, ym. Identification of a cell surface protein complex mediating phorbol ester-induced adhesion (binding) among human mononuclear leukocytes. *Scand J Immunol* 1985;22:171–82.
- Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtelis I, ym. Leukocyte integrins: role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacol Ther* 2015;147:123–35.
- Slack RJ, Macdonald SJF, Roper JA, ym. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21:60–78.