

Humaniin – väike peptiid, suured ülesanded? Ülevaateartikkel humaniini-nimelisest peptiidist

Henery Kroon¹, Mall Eltermaa², Anu Reigo³, Inga Karu⁴, Arno Ruusalepp^{2, 5}, Joel Starkopf^{6, 7}, Sulev Kõks²

Eesti Arst 2017;
96(6):328–334

Saabunud toimetusse:
05.01.2017
Avaldamiseks vastu võetud:
20.02.2017
Avaldatud internetis:
26.06.2017

¹ TÜ Kliinikumi kirurgiakliinik,
² TÜ bio- ja siirdemedit siini instituut,
³ TÜ Eesti geenivaramu,
⁴ Põhja-Eesti Regionaalhaigla aneste sioloogia ja intensiivravi kliinik,
⁵ TÜ Kliinikumi südamekliiniku kardiokirurgia osakond,
⁶ TÜ kliinilise meditsiini instituut,
⁷ TÜ Kliinikumi aneste sioloogia ja intensiivravi kliinik

Kirjavahetajaautor:
Mall Eltermaa
mall.eltermaa@gmail.com

Võtmesõnad:
humaniin, mitokondriaalne peptiid, antiapoptoiline, diabeet, ateroskleroos

Aastal 2001 kirjeldati esimest korda humaniini-nimelist peptiidi, mis võib olla esimene nn mitokondriaalne signaalmolekul. Praeguseks on kõnealusel peptiidil kirjeldatud mitmeid positiivseid omadusi: antiapoptoiline toime, tsütoprotektsioon mitmete mehhanismide kaudu. Peptiidi seostatakse vanusega seotud haigustega, näiteks diabeedi ja ateroskleroosiga. Artiklis on tutvustatud humaniini kui peptiidi, millest loodetakse potentsiaalset siirdemedit siinilist läbimurret.

Inimkeha tuumaga rakkudes on 2 genoomi: tuumagenoom ja mitokondriaalne genoom (mtDNA). Viimane on umbes 16 000 aluspaari sisaldav ringjas DNA molekul, mida rakus on mõnisada kuni tuhat koopiat jaotatuna kümnetesse kuni sadadesse mitokondritesse. Klassikaline arusaam mtDNA-st ütleb, et see sisaldab 37 geeni, mille produktideks on 13 oksüdatiivse fosforüleerimise jaoks vajalikku valku, 22 tRNA-d (transport-RNA) ning 2 rRNA-d (ribosomaalne RNA) (1, 2). Funktsionaalses mõttes on tegemist inimgenoomi osaga, mille peamine ülesanne on produtseerida raku hingamiseks vajalikke komponente. Uued teadusandmed kinnitavad aga lisaks varasemale ettekujutusele, et see ringjas genoom sisaldab muudki infot.

Aastal 2001 kirjeldati esimest korda uut peptiidi humaniini. Tegemist on 24 aminohappe pikkuse peptiidiga, mida kodeeritakse mtDNA-s 16rRNA (ribosoomi 16S alaühiku RNA) geeni alas paiknevalt lõigult (3, 4). 2016. aastal avastati 12rRNA (ribosoomi 12S alaühiku RNA) geeni alast teinegi nn mitokondriaalset päritolu peptiid (MDP, ingl *mitochondrial derived peptide*): MOTS-c (5). Nüüdseks on humaniini geeni ümbrusest avastatud veel 6 nn avatud lugemisraami (ORF), mille produktid on nimetatud väikesteks humaniinisarnasteks peptiidideks 1–6 (*small humanin-like peptides*, SHLPs 1-6) (6). Kõikidel nendel peptiididel arvatakse olevat oma roll mitokondri ja tuuma vahelises nn suhtlemises

(5). Artikli eesmärk on tutvustada humaniini kui esimest sellist mitokondriaalset peptiidi.

Humaniin identifitseeriti peptiidina esmalt Alzheimeri tõbe põdenud inimeste kuklasagara lahangumaterjalist. Tookord oli uuringu eesmärk leida võimalikke neuroprotektiivseid molekule ajupiirkonnast, mis jääb vaatamata progresseeruvale haigusele intaktseks. Peptiid nimetati humaniiniks, sest sooviti viidata selle molekuli või tema kaasabil väljatöötatavate ravimite potentsiaalile taastada Alzheimeri tõvega haigete nn humaansust ehk inimisiksuslike omadusi ja võimeid (3, 4, 7). Hiljem on humaniini olemasolu kindlaks tehtud paljudes eri kudedes ja elundites, sealhulgas südames, veresoonte seinas, skeletilihastes, munandites, neerudes, jämesooles ja hüpotalamuses (8–12). Humaniin eritub ka kehavedelikesse ning selle sisaldus on seega mõõdetav vere plasmas, seljaajuvedelikus ja seemnevedelikus (12, 13).

HUMANIINI STRUKTUUR

Humaniini kodeeritakse 75 aluspaari pikkuselt avatud lugemisraamilt mitokondriaalses genoomis (13). Ei ole lõplikult selge, kus toimub humaniini translatsioon – see võib olla nii mitokondris kui ka raku tsütosoolis. Tulenevalt koodi erinevusest on tekkiv peptiid vastavalt kas 21 või 24 aminohappe pikkune. Mõlema pikkusega peptiidid on bioloogiliselt toimivad (14). Humaniini aminohappeline järjestus on järgmine: Met-

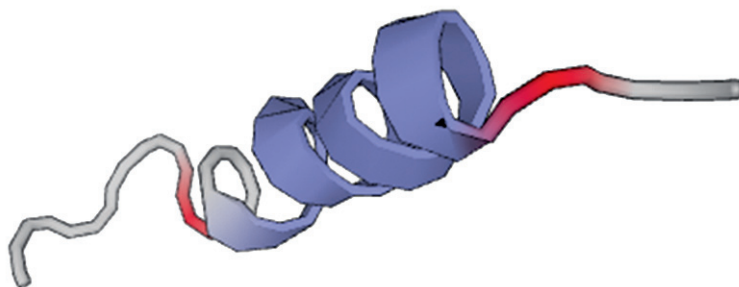
Ala-Pro-Arg-Gly-Phe-Ser-Cys-Leu-Leu-Leu-Leu-Thr-Ser-Glu-Ile-Asp-Leu-Pro-Val-Lys-Arg-Arg-Ala (MAPRGFSCLLLLTSEIDLVPVKRRA) (3). Kuna nii 21 kui ka 24 aminohappe pikkuse humaniini molekulide funktsioon on sama, arvatakse, et C-terminaalse otsa kolm viimast aminohapet ei ole bioloogiliselt olulised (3, 15). Skemaatiliselt on humaniini struktuuri kujutatud joonisel 1.

Kuna humaniin on küllaltki väike peptiid, on rakukultuuris olnud võimalik uurida selles eraldi iga aminohappe teoreetilist rolli (16). Seetõttu on teada, milliste aminohapete olemasolu teatud asetsuses on vajalik ekstratsellulaarseks sekretsiooniks, humaniini funktsioneerimiseks ning kuidas muutub peptiidi bioloogiline aktiivsus mõne aminohappe asendamisel teisega. Sel viisil on aminohapete eksperimentaalsete asendamiste tulemusena konstrueeritud humaniini analooge, mille seas leidub humaniiniga võrreldes kuni 1000 korda suurema aktiivsusega molekule (4, 12, 16–20). Kokkuvõtvalt on selliseid analooge kirjeldatud tabelis 1.

Sünteesilist humaniini molekuli on uuritud erinevate omadustega lahustes, näidates sealjuures selle molekuli stabiilsust ja struktuurilist paindlikkust. Seetõttu võib humaniin interakteeruda erinevate potentsiaalsete retseptoritega või võtta ka helikaalse konformatsiooni, mis võimaldab spetsiifilisi vastastikmõjusid ja paigutumist membraanidesse (21).

HUMANIINISARNASED PEPTIIDID

Kuigi algselt identifitseeriti humaniini kodeeriv ala (MTRNR2) inimese mitokondriaalsest genoomist ribosoomi 16S alaühikut (16S rRNA) kodeeriva geeni osana, on nüüdseks leitud inimese tuumaDNA-s vähemalt 13 erineva humaniinisarnase peptiidi translatsioonivõimaldavat kodeerivat järjestust. Neist 10 transkripti ekspressioon on osutunud määratavaks ja eksperimentaalselt reguleeritavaks. Ekspressiooni on kirjeldatud munandites, neerudes, südames, skeletilihastes ning vähemal määral maksas, kilpnäärmes ja luuüdis. Igal geenil on ka koespetsiifiline ekspressioonimuster (13). Selliseid järjestusi võiks kirjeldada kui nukleaarset mtDNA-d ehk NUMTd. Need on mitokondriaalse DNA fragmendid, mis sisestatud tuumagenoomi (13, 22). Humaniiniga identseid või sarnaseid peptiide kodeerivaid piirkondi on



Joonis 1. Humaniini skemaatiline kolmemõõtmeline struktuur: sinisega on märgitud helikaalne regioon, punasega aminohappe proliini jäägid peptiidi positsioonides 3 ja 19 (<http://www.rcsb.org/pdb/>) (49).

leidud ka teiste liikide, sealhulgas taimede, ümarusside, hiirte, rottide, veiste, koerte ja reesusmakaakide DNAs (13, 14).

Neid humaniinisarnaseid peptiide, mille geen paikneb tuumagenoomis, on hakatud nimetama humaniini isovormideks. Hüpoteesi järgi võiks humaniini isovormid jagada kahte funktsionaalsesse rühma, mida eristab peptiidi 19. positsioonil olev aminohape, vastavalt kas proliin või seriin. Sealjuures toimiksid proliin-19 grupi humaniinid ekstratsellulaarselt, seondudes väga afiitse raku pinnaretseptoritega, ning seriin-19 grupi liikmed intratsellulaarselt, interakteerudes pro-apoptootilise valguga Bax (Bcl-2-ga seotud X-proteini) (13).

HUMANIINI TOIMEMECHANISMID

Humaniini apoptoosivastased, tsütoprotektiivsed ja neuroprotektiivsed toimed avalduvad humaniini seondumise kaudu nii rakusiseste molekulide kui ka rakumembraani retseptoritega, mis erinevate rakutüüpide puhul võiksid olla erinevad. Humaniin seondub apoptoosi indutseeriva valguga Bax, stabiliseerib selle konformatsiooni ja takistab translokatsiooni tsütosoolist mitokondrisse. Seetõttu hoitakse ära tsütokroom C vabanemine mitokondrist, mis inhibeerib kaspas-3 aktiivsust – kokkuvõttes takistatakse raku surma (14). Antiapoptootilist toimet potentseerib ka humaniini seondumine teise rakusisese pro-apoptootilise valguga Bid, vältides viimase seondumist Bax-valguga ja sellele järgnevat tsütokroom C vabanemist mitokondrist (23). Samuti on näidatud humaniini seondumist pro-apoptootilise valguga BimEL, millega häirub viimase aktivatsioonirada (24).

Humaniin moduleerib proapoptootilise valgu IGFBP-3 (insuliinisarnane kasvu-

faktoriga seonduv valk 3) funktsiooni ja reguleerib raku ellujäämist (17). Arvatakse, et IGFBP-3 võib olla ka humaniini transportija nii vereringes kui ka kudedes, nagu ta seda on insuliinisarnastele kasvufaktoritele (IGF) (17). Humaniiniga seondub

ka aktiniin 4 (25), TRIM11 ehk *tripartite motif*-valk (26) ja M-faasi fosfoproteiin 8 (MPP8) (27). TRIM11-l arvatakse olevat humaniini rakusisest taset reguleeriv toime ubikvitiini vahendatud valgude degradatsiooni raja kaudu (26).

Tabel 1. Humaniini moodustavate aminohapete eksperimentaalsete asendamiste tulemusena konstrueeritud analoogid ning sellest tulenevad peptiidi funktsiooni muutused (muudetud Gongi jt järgi (50))

Positsioon	Amino-hape	Funktsioon	Aminohappe asendusel tekkiv muutus funktsioonis	Viide
N-terminaalne ots				
1	Met			
2	Ala			
3	Pro	Neuroprotektsioon	Pro3 → Ala – kaob neuroprotektiivne funktsioon	17
4	Arg			
Hüdrofoobne keskregioon				
5	Gly			
6	Phe	IGFBP-3 ja Aβ seondumine	Phe6 → Ala – kaob IGFBP-3 seondumine, tõuseb insuliini sekretsioon	18, 19
7	Ser	Aβ protektsioon ja seondumine, dimerisatsioon	Ser7 → Ala – kaob tsüto- ja neuroprotektiivne funktsioon; häirub dimerisatsioon	17
8	Cys	Neuroprotektsioon, seondumine valkudega Bax, Bad, tBid	Cys8 → Ala – kaob neuroprotektiivne funktsioon	4, 17
9	Leu	Neuroprotektsioon, sekretsioon, dimerisatsioon	Leu9 → Arg – muutub mittesekretoorseks Leu9 → Ala – häirub dimerisatsioon ja kaob neuroprotektiivne funktsioon	17
10	Leu	Sekretsioon	Leu10 → Asp – muutub mittesekretoorseks, kaob täielikult ekstratsellulaarne sekretsioon Leu10 → Arg – muutub mittesekretoorseks	17
11	Leu	Sekretsioon	Leu11 → Arg – muutub mittesekretoorseks	17
12	Leu	Neuroprotektsioon	Leu12 → Ala – kaob neuroprotektiivne funktsioon	17
13	Thr	Neuroprotektsioon	Thr13 → Ala – kaob neuroprotektiivne funktsioon	17
14	Ser	Neuroprotektsioon	Ser14 → Gly – suureneb tsütoprotektiivne võime rohkem kui 1000 korda Ser14 → D-Ser – suureneb neuroprotektiivne funktsioon Ser14 → Ala – kaob neuroprotektiivne funktsioon	4, 17, 20, 21
15	Glu			
16	Ile			
17	Asp			
18	Leu			
C-terminaalne ots				
19	Pro	Aβ protektsioon, sekretsioon	Pro19 → Ala – kaob neuroprotektiivne funktsioon Pro19 → Arg – muutub mittesekretoorseks	17
20	Val	Sekretsioon	Val20 → Arg – muutub mittesekretoorseks	17
21	Lys	IGFBP-3 seondumine	Lys21 → Ala – blokeerib väiksema IGFBP-3 kontsentratsiooni juures sellega seondumist	18
22	Arg	Teadmata		
23	Arg	Teadmata		
24	Ala	Teadmata		

→ – ühe aminohappe asendamine teisega

Avastatud on ka humaniini antagonistina funktsioneeriv valk VSTM2L (*V-set and transmembrane domain containing two like protein*), mida on leitud teatud ajupiirkondades, kus ta paikneb koos humaniiniga (28).

Humaniiniga seonduvad erinevad ekstratsellulaarsed retseptorid, millel võiks olla oma osa humaniini neuroprotektiivses funktsioonis (29). Humaniin on väga afiinne ligand G-valguga seotud formüülpeptiidretseptoritele (FPR) (29, 30). Need on Alzheimeri tõvega kaasneva neurotoksilisuse patofüsioloogias tähtsa peptiidi amüloid β isovormi A β 42 funktsionaalsed retseptorid, seega võibki humaniini neuroprotektiivne toime tuleneda selle konkureerivast seondumisest FPR2-ga, mis hoiab ära viimase seondumise A β 42 peptiidiga (29).

Humaniin inhibeerib amüloidi eellasvalgu (APP) indutseeritud c-Jun N-terminaalse kinaasi (JNK) aktivatsiooni, mis kaitseb närvirakke apoptoosi eest (31). Neuroproteksioon on vahendatud veel mitme mehhanismiga: inhibeerides türosiinkinaase ja STAT3 või STAT3-ga seotud transkriptsioonifaktoreid (32) ning ekstratsellulaarseid signaaliga reguleeritud kinaasi radasid ERK (*extracellular signal-regulated kinases*) ja MAPK1 (*mitogen-activated protein kinases 1*) (33).

Samuti seonduvad humaniin kolmeosalise retseptorite kompleksiga, kuhu kuuluvad tsiliaarne neurotroofilne faktor (CNTF), interleukiin 27 retseptor WSX1 ja glükoproteiin 130, mille aktiveerimisel reguleeritakse üles Janus-kinaas (JAK) 2 ja STAT3 signaalirajad (34).

Lisaks eespool kirjeldatud võimalikele neuroprotektiivsetele mehhanismidele on leitud veel mitmeid humaniini võimalikke rolle.

HUMANIIN JA VERESUHKRU REGULATSIOON

Esimest tüüpi diabeedi patofüsioloogias on tähtis roll pankrease beetarakkude apoptoosil (35). Hiirtel tehtud katsetes on näidatud, et humaniin on oluline pankrease beetarakkude kaitses apoptoosi vastu ning on leitud, et humaniini manustamine hoiab ära või lükkab edasi diabeedi tekkimise (36).

Hiirtel ja inimestel väheneb vanuse suurenedes humaniini sisaldus vereringes, hüpotalamuses ja skeletilihastes. Samas kasvab organismi vananedes haigestumus

vanusega seostatud haigustesse nagu neurodegeneratiivsed haigused ja teist tüüpi diabeet (30).

Kombinatsioon kahest muutusest humaniini struktuuris, kus 6. positsioonil olev fenüülalaniin asendubalaniiniga ning 14. positsioonil olev seriin asendub glütsiiniga, tekitab stabiilse IGFBP-3-ga mitteseonduva molekuli, millel on võime moduleerida insuliini toimet ja suurendada glükoosi stimuleeritud insuliini sekretsiooni (12, 18).

Rottidel on uuritud humaniini toimet glükoosi metabolismile ning on näidatud, et humaniini infusioon kolmandasse ajuvatsakesse või perifeerne infusioon potentsema humaniini analoogiga suurendab maksa ja perifeersetes kudedes tundlikkust insuliini suhtes (30). Humaniini toimivuse insuliini tundlikkuse suurendamisel tagab hüpotalaamilise STAT-3 aktivatsioon (30). Hüpotalamuses paistab selles protsessis olevat põhiroll humaniini toime vahendamisel, et suurendada insuliini tundlikkust. Samuti on näidatud tsentraalselt toimiva humaniini soodsat mõju perifeersetele skeletilihastele (moduleerib glükoosi omastamist lihaste poolt) (30).

HUMANIIN JA NEERUD

Loomkatsetes hiirtel uuriti humaniini toimet hüperkolesteroleemiast põhjustatud kroonilise neeruhaiguse korral ning leiti, et humaniin hoiab ära patoloogilise neerude mikrovaskulaarse remodelleerumise ning vähendab ApoE-defitsiitsetel hiirtel suure kolesteroolisisaldusega dieedi korral põletikku ja varajases ateroskleroosi staadiumis apoptoosi (11). Varajases staadiumis ateroskleroosi puhul on tähtsaks patofüsioloogiliseks muutuseks neovaskularisatsioon ja mikrovaskulaarne seina remodelleerimine neerus (37, 38) ning see võib olla kompensatoorne mehhanism neerude baashomodünaamika ja vaskulaarse funktsiooni hoidmiseks (37).

Angiogeneesis on oluline põletikuliste tegurite vabanemine ateroskleroosi arengumisel. Vabanevad tsütokiinid, kasvufaktorid ja põletikurakud, mis stimuleerivad pro-angiogeensete faktorite ekspressiooni, näiteks indutseerib vaskulaarne endoteelialne kasvufaktor (VEGF) uute veresoonte kasvu (39). Reaktiivsed hapnikuosakesed (ROS) ja oksüdeeritud väikse tihedusega lipoproteiin (ox-LDL) põhjustavad neovaskularisatsiooniprotsessi vallandumise (40).

Humaniin inhibeerib neovaskularisatsiooni, reguleerides üles angiostatiini ja trombospondiin-1 ning inhibeerides angiopoetiin-1 ja osteopontiini, millele järgneb VEGFi taseme taastamine (11). Humaniin vähendab ka lokaalset põletikurakkude kuhjumist ning seega aeglustab ateroskleroosi ja nefropaatia progressiooni (11).

HUMANIIN JA KARDIOVASKULAARSED HAIGUSED

Humaniini ekspresseeritakse inimese aordis ja karotiidarterite aterosklerootilistes naastudes ning on leitud, et antiapoptootiliste toimete kõrval inhibeerib humaniin ox-LDL-i põhjustatud reaktiivsete hapnikuosakeste moodustumist ja sellega vähendab apoptoosi endoteeli rakkudes (9, 41). Südames ekspresseeritakse humaniini peamiselt kardiomyotsüütides, minimaalselt ka veresoonte silelihasrakkudes ja endoteeli rakkudes (8). Aterosklerootilisele veresoonte kahjustuse tekkimisele eelneb endoteeli düsfunktsioon, mille korral muutub endoteeli vasomotoorne vastus füsioloogilisele või farmakoloogilisele stressile (42). On leitud, et ringluses oleva humaniini tase on oluliselt madalam koronaararterite endoteeliaalse düsfunktsiooniga patsientidel võrreldes nendega, kellel on koronaarse endoteeli funktsioon normaalne (43). Humaniini manustamine säilitab endoteeli funktsiooni ja vähendab ateromatoosete naastude progressiooni ApoE-defitsiitsetel hiirtel, vähendades oksüdatiivset stressi ja apoptoosi. Arvatakse, et need toimed tulenevad lämmastikoksiidi (NO) paranenud biosaadavusest (44) ja antiapoptootiliste faktorite regulatsioonist (45). Seetõttu on humaniinil potentsiaali uudse ravivõimalusena ateroskleroosi stabiliseerimiseks patsientidel, kellel on endoteeliaalne düsfunktsioon (43).

On kindlaks tehtud ka seos humaniinide taseme ja kehamassiindeksi vahel. Selle tagapõhjaks arvatakse olevat rasvumisest põhjustatud suurenenud põletikureaktsioon, mis omakorda tingib kaitsemehhanismina humaniinide ekspressiooni suurenemise (43).

Müokardi isheemia ja reperfusiooni (MIR) kahjustuse tekkes on näidatud reperfusioonifaasis ROSi sisalduse suurenemist, mis on tingitud hapniku juurdevoolust ja mitokondriaalse hingamise taastumisest.

ROSi suurenenud sisaldus soodustab mitokondri läbilaskvust, mis toob kaasa membraani depolarisatsiooni, ATP hüdrolüüsi ja mitokondri paisumise, mistõttu mitokondri välismembraan rebeneb ning proapoptootilised valgud vabanevad tsütosooli (46).

MIRi kahjustuse järel on suurenenud proapoptootiliste valkude Bax ja Bcl-2 ekspressiooni tase, mis aga humaniini analoogi manustamise järel oluliselt väheneb (8).

Hiirtel tehtud katsetes on näidatud humaniini analoogi annusest sõltuvat kardioprotektiivset toimet – MIRi-kahjustuse järgne infarktiala vähenes 50% võrra ja vasaku vatsakese funktsioon paranes oluliselt (8). Samas uuringus leiti, et südames toimus AMPK (*5' adenosine monophosphate-activated protein kinase*) aktivatsioon 15 minutit pärast peptiidi manustamist ning see püsis 24 tunni vältel (8). AMPK aktivatsioon toob metaboolset kasu, soodustades glükoosi transporti ja kiirendades samal ajal glükolüüsi. Lisaks aktiveeritakse täiendavaid kardioprotektiivseid radu nagu eNOS, mis omakorda soodustab vasodilatatsiooni, vähendab oksüdatiivset stressi ja suurendab PPARGC1A (peroksüsoomi proliferatoriga aktiveeritud retseptor γ koaktivaator α) ekspressiooni, mis on tähtis mitokondrite biogeneesi ja funktsiooni regulaator (47).

Kuna humaniini potentse analoogi manustamine oli efektiivne nii kahjustuseelisel tunnil kui ka reperfusiooni ajal, siis arvatakse, et see oleks võimalik ravistrateegia nii ägeda müokardiisheemia ajal kui ka infarkti järel (8).

KOKKUVÕTE

Nüüdseks on kirjeldatud humaniini kui antiapoptootilist ning tsütoprotektiivset molekuli, millel on võimalik roll mitmetes metaboolsetes ning degeneratiivsetes haigustes. Selgust vajab aga humaniini nn isovormide roll kõrvuti koespetsiifiliste ekspressioonimustritega. Aastal 2015 avaldasid Eesti autorid uurimistöö, kus leiti, et hüperoksiline eelkohastamine koronaarhaigusega patsientidel mõjutab geeniekspressiooni südames ning sealhulgas kirjeldati humaniini isovormide ekspressiooni muutusi (48). Vastust vajab ka küsimus, kas humaniini abil on võimalik disainida humaanmeditsiinis kasutatavaid ravimeid, näiteks neuroloogiliste, kardio-

vaskulaarsete või metaboolsete haiguste ravimiseks.

**AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI
DEKLARATSIOON**

Autoritel huvikonflikt puudub.

Artikkel on kirjutatud doktoritöö raames. Tööd on finantseerinud Eesti Teadusagentuur (PUT1160 „Humaniniid – uued võimalused kardiovaskulaarsüsteemi haiguste ravis“).

SUMMARY

Humanin – a small peptide with big tasks?

Henery Kroon¹, Mall Eltermaa², Anu Reigo³, Inga Karu⁴, Arno Ruusalepp⁵, Joel Starkopf⁶, Sulev Kõks⁷

In 2001, humanin – a small peptide – was first described and named a potential mitochondrial signalling molecule. Since its discovery a wide range of positive characteristics of this molecule have been described: antiapoptotic, cytoprotection through various mechanisms. This peptide is linked to age-related diseases like diabetes and atherosclerosis. The purpose of this article was to share information about humanin since it is a peptide serving as a target for potential medication design.

KIRJANDUS / REFERENCE

1. Mercer TR, Neph S, Dinger ME, et al. The human mitochondrial transcriptome. *Cell* 2011;146:645–58.
2. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457–65.
3. Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, et al. A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Abeta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6336–41.
4. Hashimoto Y, Ito Y, Niikura T, et al. Mechanisms of neuroprotection by a novel rescue factor humanin from Swedish mutant amyloid precursor protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:460–8.
5. Lee C, Kim KH, Cohen P. Free Radical Biology and Medicine MOTS-c: A novel mitochondrial-derived peptide regulating muscle and fat metabolism. *Free Radic Biol Med* 2016;1–6.
6. Cobb J, Lee C, Xiao J, et al. Naturally occurring mitochondrial derived peptides are age dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. *Aging* 2016;8:796–809.
7. Lee C, Yen K, Cohen P. Humanin: A harbinger of mitochondrial-derived peptides? *Trends Endocrinol Metab* 2013;24:222–8.
8. Muzumdar RH, Huffman DM, Calvert JW, et al. Acute humanin therapy attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1940–8.
9. Bachar AR, Scheffer L, Schroeder AS, et al. Humanin is expressed in human vascular walls and has a cytoprotective effect against oxidized LDL-induced oxidative stress. *Cardiovasc Res* 2010;88:360–6.
10. Colón E, Strand M-L, Carlsson-Skwirut C, et al. Anti-apoptotic factor humanin is expressed in the testis and prevents cell death in Leydig cells during the first wave of spermatogenesis. *J Cell Physiol* 2006;208:373–85.
11. Zhang X, Urbietta-Caceres VH, Eirin A, et al. Humanin prevents intra-renal microvascular remodeling and inflammation

- in hypercholesterolemic ApoE deficient mice. *Life Sci* 2012;91:199–206.
12. Muzumdar RH, Huffman DM, Atzmon G, et al. Humanin: A novel central regulator of peripheral insulin action. *PLoS One* 2009;4:e633.
13. Bodzioch M, Lapicka-Bodzioch K, Zapala B, Kamysz W, Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A. Evidence for potential functionality of nuclearly-encoded humanin isoforms. *Genomics* 2009;94:247–56.
14. Guo B, Zhai D, Cabezas E, et al. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation. *Nature* 2003;423:456–61.
15. Zapala B, Kaczyński Ł, Kiec-Wilk B, et al. Humanins, the neuroprotective and cytoprotective peptides with antiapoptotic and anti-inflammatory properties. *Pharmacol Reports* 2010;62:767–77.
16. Yamagishi Y, Hashimoto Y, Niikura T, Nishimoto I. Identification of essential amino acids in Humanin, a neuroprotective factor against Alzheimer's disease-relevant insults. *Peptides* 2003;24:585–95.
17. Ikonen M, Liu B, Hashimoto Y, et al. Interaction between the Alzheimer's survival peptide humanin and insulin-like growth factor-binding protein 3 regulates cell survival and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13042–7.
18. Kuliawat R, Klein L, Gong Z, et al. Potent humanin analog increases glucose-stimulated insulin secretion through enhanced metabolism in the β cell. *FASEB J* 2013;27:4890–8.
19. Alonso ADC, Zaidi T, Novak M, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Hyperphosphorylation induces self-assembly of into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6923–8.
20. Terashita K, Hashimoto Y, Niikura T, et al. Two serine residues distinctly regulate the rescue function of Humanin, an inhibiting factor of Alzheimer's disease-related neurotoxicity: Functional potentiation by isomerization and dimerization. *J Neurochem* 2003;85:1521–38.
21. Benaki D, Zikos C, Evangelou A, et al. Solution structure of humanin, a peptide against Alzheimer's disease-related neurotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;329:152–60.
22. Mishra D, Ruiz-Pesini E, Brandon M, Wallace DC. Mitochondrial DNA-like sequences in the nucleus (NUMTs): Insights into our African origins and the mechanism of foreign DNA integration. *Hum Mutat* 2004;23:125–33.
23. Zhai D, Luciano F, Zhu X, Guo B, Satterthwait AC, Reed JC. Humanin binds and nullifies bid activity by blocking its activation of Bax and Bak. *J Biol Chem* 2005;280:15815–24.
24. Luciano F, Zhai D, Zhu X, et al. Cytoprotective peptide humanin binds and inhibits proapoptotic Bcl-2/Bax family protein BimEL. *J Biol Chem* 2005;280:15825–35.
25. Kigawa A, Wakui H, Maki N, et al. Interaction of the spectrin-like repeats of alpha-actinin-4 with humanin peptide. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:331–8.
26. Niikura T, Hashimoto Y, Tajima H, et al. A tripartite motif protein TRIM11 binds and destabilizes Humanin, a neuroprotective peptide against Alzheimer's disease-relevant insults. *Eur J Neurosci* 2003;17:1150–8.
27. Maximov VV, Martynenko AV, Arman IP, Tarantul VZ. Humanin binds MPP8: Mapping interaction sites of the peptide and protein. *J Pept Sci* 2013;19:301–7.
28. Rossini L, Hashimoto Y, Suzuki H, et al. VSTM2L is a novel secreted antagonist of the neuroprotective peptide Humanin. *FASEB J* 2011;25:1983–2000.
29. Ying G, Iribarren P, Zhou Y, et al. Humanin, a newly identified neuroprotective factor, uses the G protein-coupled formyl-peptide receptor-like-1 as a functional receptor. *J Immunol* 2004;172:7078–85.
30. Harada M, Habata Y, Hosoya M, et al. N-Formylated humanin activates both formyl peptide receptor-like 1 and 2. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;324:255–61.
31. Hashimoto Y, Tsuji O, Niikura T, et al. Involvement of c-Jun N-terminal kinase in amyloid precursor protein-mediated neuronal cell death. *Society* 2003;864–77.
32. Hashimoto Y, Suzuki H, Aiso S, Niikura T, Nishimoto I, Matsuoka M. Involvement of tyrosine kinases and STAT3 in Humanin-mediated neuroprotection. *Life Sci* 2005;77:3092–104.
33. Xu X, Chua CC, Gao J, Hamdy RC, Chua BHL. Humanin is a novel neuroprotective agent against stroke. *Stroke* 2006;37:2613–9.
34. Hashimoto Y, Kurita M, Aiso S, Nishimoto I, Matsuoka M. Humanin inhibits neuronal cell death by interacting with a cytokine receptor complex or complexes involving CNTF receptor /WSX-1/gp130. *Mol Biol Cell* 2009;20:2864–73.
35. O'Brien BA, Harmon B V, Cameron DP, Allan DJ. Apoptosis is the mode of beta-cell death responsible for the development of IDDM in the nonobese diabetic (NOD) mouse. *Diabetes* 1997;46:750–7.
36. Hoang PT, Park P, Cobb LJ, et al. The neurosurvival factor Humanin inhibits β-cell apoptosis via signal transducer and activator of transcription 3 activation and delays and ameliorates diabetes in nonobese diabetic mice. *Metabolism* 2010;59:343–9.

¹ Surgery Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
² Institute of Biomedicine and Translational Medicine, Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,
³ Estonian Genome Center, University of Tartu, Tartu, Estonia,
⁴ Anaesthesiology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,
⁵ Heart Clinic, Tartu University Hospital, Department of Cardiology, University of Tartu, Tartu, Estonia,
⁶ Anaesthesiology and Intensive Care Clinic, Tartu University Hospital; Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Tartu, Tartu, Estonia,
⁷ Department of Pathophysiology, Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Estonia, Tartu, Estonia

Correspondence to: Mall Eltermaa mall.eltermaa@gmail.com

Keywords: humanin, mitochondrial peptide, anti-apoptotic, diabetes, atherosclerosis

37. Chade AR, Krier JD, Galili O, Lerman A, Lerman LO. Role of renal cortical neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *Hypertension* 2007;50:729–36.
38. Bentley MD, Rodriguez-Porcel M, Lerman A, et al. Enhanced renal cortical vascularization in experimental hypercholesterolemia. *Kidney Int* 2002;61:1056–63.
39. Salomonsson L, Pettersson S, Englund MCO, Wiklund O, Ohlsson BG. Post-transcriptional regulation of VEGF expression by oxidised LDL in human macrophages. *Eur J Clin Invest* 2002;32:767–74.
40. Dandapat A, Hu C, Sun L, Mehta JL. Small concentrations of oxLDL induce capillary tube formation from endothelial cells via LOX-1 dependent redox-sensitive pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2435–42.
41. Zacharias DG, Kim SG, Massat AE, et al. Humanin, a cytoprotective peptide, is expressed in carotid atherosclerotic plaques in humans. *PLoS One* 2012;7:1–10.
42. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168–75.
43. Widmer RJ, Flammer AJ, Herrmann J, et al. Circulating humanin levels are associated with preserved coronary endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304:H393–7.
44. Oh YK, Bachar AR, Zacharias DG, et al. Humanin preserves endothelial function and prevents atherosclerotic plaque progression in hypercholesterolemic ApoE deficient mice. *Atherosclerosis* 2011;219:65–73.
45. Lue Y, Swerdloff R, Liu Q, et al. Opposing roles of insulin-like growth factor binding protein 3 and humanin in the regulation of testicular germ cell apoptosis. *Endocrinology* 2010;151:350–7.
46. Ong S-B, Gustafsson AB. New roles for mitochondria in cell death in the reperfusion myocardium. *Cardiovasc Res* 2012;94:190–6.
47. Gundewar S, Calvert JW, Jha S, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. *Circ Res* 2009;104:403–11.
48. Karu I, Tahepold P, Ruusalepp A, Reimann E, Koks S, Starkopf J. Exposure to sixty minutes of hyperoxia upregulates myocardial humanins in patients with coronary artery disease - a pilot study. *J Physiol Pharmacol* 2015;66:899–906.
49. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, et al. The protein data bank. *Nucleic Acids Res* 2000;28:235–42.
50. Gong Z, Tas E, Muzumdar R. Humanin and age-related diseases: A new link? *Front Endocrinol* 2014;5(DEC):1–10.

LÜHIDALT

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamine suurendab müokardiinfarkti haigestumise riski

On rohkesti publikatsioone mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (NSAID) kasutamise ja südameinfarkti kujunemise seose kohta. Ebaselgeks jääb, millises annuses, kui pikaajalises kasutamisel ja millised konkreetsed preparaadid suurendavad riski haigestuda südameinfarkti. Juhuslikustatud uuringutesse NSAIDI kõrvaltoimete kohta ei ole sageli kaasatud vanemaealisi ega kardiovaskulaarsete haigustega isikuid.

Montréal'i Ülikooli uurijad analüüsisid rahvusvahelistes

andmebaasides refereeritud materjale NSAIDI kasutamise ja südameinfarkti haigestumise seoste kohta. Analüüsitud materjalidest leitud patsientide kohort sisaldas 446 763 NSAID-ravi saanud haige andmeid, neist 61 460 haigel oli diagnoositud äge südameinfarkt.

Analüüsil ilmnes, et ka lühiaegsel kasutamisel (8–30 päeva) suurendab enamiku sagedamini ordineeritavate NSAIDide tarvitamine suurtes annustes (tselekoksiib üle 200 mg, diklofenak üle 100 mg, ibuprofeen üle 1200 mg, naprokseen üle 750 mg) südameinfarkti haigestumise riski. Nende ravimite tarvitamisel enam kui 1 kuud risk oluliselt ei kasvanud. Tselekoksiibi tarvitamise korral ei olnud risk väiksem kui teiste

NSAIDide kasutamisel, kuid oli siiski väiksem kui rofekoksiibi kasutamisel.

Kirjeldatud uuring, kus analüüsiti pea poole miljoni NSAID-ravi saanud patsiendi riski haigestuda müokardiinfarkti, on seni suurim sarnaste uuringute seas. Arvestada tuleb seda, et ka juba esimesel ravinädalal ja esimese kuu jooksul suurtes doosides NSAIDide kasutamisel suureneb infarkti haigestumise risk. NSAIDI määramisel tuleb iga haige puhul hoolikalt kaaluda sellega kaasnevaid riske, eriti suures annuses kasutamise korral.

REFEREERITUD

Bally M, Dendukuti N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357:j1909.