

Kui hapnikku on vähe

Nobeli preemia meditsiinis ja füsioloogias aastal 2019

Ülla Linnamägi – Eesti Arst

Sel aastal said Nobeli autasu Harvardi Ülikooli professor William G. Kaelin, Johns Hopkinsi Ülikooli professor Gregg L. Semenza ning Oxfordi Ülikooli professor Peter J. Ratcliffe.

Lühidalt kokku võttes näitavad selle aasta nobelistide uurimistööd, kuidas keharakud tunnetavad keskkonna hapnikusisaldust ja kuidas nad reageerivad selle liiale või vähesusele. Uurijad avastasid ka geneetilise reaktsiooni, mis tekib keskkonna hapnikusisalduse muutumisel ning võimaldab keharakkudel vastavalt ka tegutseda, vähendades või suurendades hapnikutarbimist. Preemiasaajate uurimused näitasid samuti mehhanisme, kuidas rakkudes toimub suurte kõrgustega kohastumine, ning näiteks seda, kuidas kasvajakud on õnnestunud endale tagada piisavalt hapnikku.

KUIDAS TÄPSEMALT HAPNIKUPUUDUS TOIMIB?

Varem oli teada, et hapnikupuuduse tõttu hakkab kehas suurenema erütropoetiini ehk hormooni EPO tase. See ergutab omakorda erütrotsüütide tootmist. Semenza ja Ratcliffe leidsid sellise reaktsiooni jälgi peaaegu kõigis kudedes. Semenza avastas, et selle taga on valgukompleks HIF (*hypoxia induced factor*). Valgukompleks kinnitus muu hulgas erütropoetiini tekke eest vastutava geeni lähedale, mõjutades selle geeni avaldumist. Normaalse hapnikusisalduse korral lagundatakse rakus HIFi kiiresti, väiksema hapnikusisalduse korral hakkab selle hulk suurenema.

Täiendavate uuringutega selgus, et valgukompleks koosneb kahest DNA külge kinnituvast valgust: HIF-1 α -st ja ARNT-st (*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator*). Normaalse hapnikusisalduse korral lisatakse HIF-1 α -le kahte kohta hüdroksüülrühmi. See võimaldab VHL (Von Hippel - Lindau) geenil

neid kergemini ära tunda ja hävitada. VHL geen on osa laiemast kompleksist, mis märgistab, milliseid valke tuleb lagundada. Praeguseks on leitud, et selle mehhanismiga mõjutab hapnikupuudus rohkem kui 300 geeni tööd.

Mutatsioon VHL geenis suurendab teatud tüüpi vähkidesse haigestumise riski. On võimalik oletada, et VHL geen ja HIF on omavahel seotud. Vigase geeni tõttu reageerib keha hapnikusisalduse vähenemisele rohkem, kui peaks. Seega võiks HIF-1 α geeni avaldumise piiramine aidata vähendada vähi võimet kasvatada enda hapnikuga varustamiseks uusi veresooni, selle geeni aktiveerimisega võiks saada ravid ka aneemiat.

MILLINE VÕIKS OLLA AVASTUSTE PRAKTILINE RAKENDUS?

Uurijad loodavad, et peagi on nende avastatust ka praktilist kliinilist kasu. Nende kogutud teadmisi saaks rakendada nii aneemia, vähi kui ka teiste haiguste raviks. Teadlaste tööd aitavad paremini mõista seda, kuidas organismis toodetakse erütrotsüüte, mõista angiogeneesi ning seda, kuidas võiks toimuda immuunsüsteemi peenhäälestus. Nende teadmiste kasutamise võimaluste uurimist on juba alustatud.

Uurijate töödest tulenevale teadmisele toetudes peaks olema südame-veresoonkonnahaiguste raviks võimalik välja töötada uusi ravimeid, mis suurendavad isheemilise koe perfusiooni. See oleks kasutatav näiteks stenokardia või jäsemete isheemia ravis.

Rakkude kiirel jagunemisel kasutavad vähirakud palju hapnikku ja võivad muutuda hüpoksiliseks. Uurijad leidsid, et kui see juhtub, siis lülitavad vähirakud sisse geenid, mis lasevad neid kogu kehas metastaseeruda. Kuna enamik vähiravimeid on kujundatud tapma hapnikuga hästi varustatud



Ülla Linnamägi

kiiresti jagunevaid rakke, ei ole seni veel selliseid ravimeid, mis tapaks hüpoksilisi vähirakke. Selles suunas teadustöö jätkub.

Kroonilise neeruhaiguse korral väheneb neerudes erütropoetiini tootmine. Semenza sõnul on kirjeldatud avastus teadlasi juhtimas kroonilise neeruhaiguse põhjustatud aneemia paremale ravile. Võimalik, et sellest saab esimene valdkond, kus nobelistide kirjeldatud teadmisi kliinilisse praktikasse juurutatakse.

KES NAD ON?

William G. Kaelin alustas teadustegevust enda asutatud uurimislaboris Harvardi Ülikoolis, kus ta sai professoriks 2002. aastal. Teadlasena huvitus ta geneetilisest vähivormist, Hippeli-Lindau tõvest, mille korral mõnes keha piirkonnas on ülemäärane veresoone ja keha toodab liiga palju erütropoetiini. Samuti toodab see kasvaja ainet, mis aktiveerib veresoonte teket.

Gregg L. Semenza on professor Johns Hopkinsi Ülikoolis ja inseneriteaduste instituudi veresoonteuringute programmi juht. Ta põhieesmärk oli aru saada kasvajarakkude levimisest kehas ja ta oletas, et vähirakud otsivad hapnikku. Ta keskendus geenile, mis toodab erütropoetiini. Tekkis küsimus, kuidas see geen sisse lülitub, kui keha satub hapnikuvaesesse keskkonda. Ta avastas valgukompleksi HIF.

Peter J. Ratcliffe asutas sõltumatu teadlaste rühma Oxfordi ülikoolis ja sai seal 1996. aastal professoriks. Praegu on ta Londonis asuva Francis Cricki instituudi kliiniliste uuringute osakonna juht ja Oxfordi TDI (*Target Discovery Institut*) direktor. Pärast meditsiiniõpinguid sai temast neeruhaiguste arst. Teda paelus eriti, kuidas elundid reguleerivad erütropoetiini tootmist vastavalt hapniku hulga keskkonnas ning avastas universaalse mehhanismi, kuidas rakud reageerivad hapnikutaseme vähenemisele.

NÄITEID NOBELISTIDE KÄESOLEVAL AASTAL ILMUNUD ARTIKLITEST

Kasvaja supressorgeeni *VHL* inaktiveerimine on neerude kõige sagedasema, heledarakulise neeruvähi (*clear cell renal cell carcinoma*, ccRCC) tekkes käimalükkav tegur. *VHL* geeni inaktiveerimine kutsus esile hüpoksiast põhjustatud faktor 2α (HIF- 2α) kuhjumise. HIF- 2α inhibiitorid on tõhusad mõnede ccRCC juhtude puhul, kuid nii *de novo* kui ka omandatud haigusjuhtudel on täheldatud kasvajarakkude vastupanuvõimet ravile nii kliinilistes kui ka laboratoorses katsetes. Uurijad sedastasid tsükliinist sõltuvate kinaaside 4 ja 6 (CDK4/6) vähenenud aktiivsuse ja *VHL* inaktivatsiooni vahelise seose. Need uuringud toetavad teadmist, et ccRCC ravivõimalusena on vaja uurida CDK4/6 inhibiitoreid nii iseseisvalt kui ka kombineerituna HIF- 2α inhibiitoritega.

REFEREERITUD

Nicholson HE, Tariq Z, Housden BE, ... **Kaelin WG**. HIF-independent synthetic lethality between CDK4/6 inhibition and VHL loss across species. *Sci Signal* 2019;12. doi: 10.1126/scisignal.aay0482

Hüpoksiast tingitud tegurid (HIF) kontrollivad transkriptsiooni hapnikusalduse vähenemise tingimustes. HIFid on valgud, mis koosnevad hapniku reguleeritud HIF- α alaühikust ja järgnevalt moodustunud HIF-1 β alaühikust. HIF- α alaühikud on vastuvõtlikud prolüüli hüdroksülatsioonile ning see viib valkude lagunemisele tavapärase hapnikusalduse tingimustes. Prolüüli hüdroksülaasi molekuli inhibiitorid, mis stabiliseerivad HIF- α alaühiku ja suurendavad HIFist sõltuva erütropoetiini ekspressiooni, on praegu III faasi kliinilistes ravimiuringutes aneemia raviks kroonilise neeruhaigusega

patsientidel. HIF osaleb mitmete kasvajat patogeneesis, eriti ccRCC omas. Kui võtta eesmärgiks HIFide stabiliseerimine või inhibeerimine, siis võib paraneeda selle vähitüübi ravi tulemus. Vastavad uuringud on jõudnud kliiniliste ravimiuringute staadiumisse.

REFEREERITUD

Semenza GL. Pharmacologic targeting of hypoxia-inducible factors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2019;59:379–403.

Erütropoetiini tekke reguleerimine neerudes ja maksas on üks klassikalisem hüpoksiale reageerimise füsioloogiliste mehhanismide uurimise võimalus. See on selgitanud rakkude hapnikutajumist ja aidanud kaasa sellest lähtuvate ravivõimaluste otsimisel. HIFi hüdroksüülimine eri kohtades soodustab nii selle lagunemist kui ka inaktiveerumist. Hüpoksia tingimustes on need protsessid alla surutud ning võimaldavad HIFil lagunemisest pääseda ja moodustada aktiivseid transkriptsioonikomplekse inimgenoomi tuhandetes lookustes. HIFi prolüüli hüdroksülaasi inhibiitorid stabiliseerivad HIFi ja stimuleerivad HIFi ekspressiooni eesmärkgeene, k.a EPO geeni. Need molekulid aktiveerivad endogeense EPO geeni ekspressiooni haigetes neerudes. Vastavad uuringud on jõudnud neeruhaigustest tulenevate aneemiate ravimiarenduse faasi.

REFEREERITUD

Schödel J, **Ratcliffe PJ**. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:641–59.