

Jenny Joutsen ja Lea Sistonen

Stressiproteiinien merkitys ja käyttö lääkekehityksen kohdemolekyyleinä

Proteiinihomeostaasi eli solujen kyky ylläpitää proteiinimolekyylien oikeaa laskostumista ja toiminnallisuutta on erottamattomasti yhteydessä ihmisen terveyteen. Ikääntyminen, fysiologinen stressi ja mutaatioituneiden proteiinien ilmentyminen haastavat solun proteiinihomeostaasin, minkä seurauksena riski sairastua laskostumisvirheistä ja proteiinikertymistä johtuviin sairauksiin lisääntyy. Molekyylikaitsijat eli stressiproteiinit, kuten lämpösokkiproteiinit, ovat proteiinihomeostaasin keskeisimpiä säätelijöitä, ja niiden tehtävä on ohjata proteiinien laskostumista, sijaintia ja hajotusta. Virheellisesti säätyneet stressivaste ja yleinen proteiinien laadunvarmistuskoneiston heikkeneminen on yhdistetty useisiin kroonisiin tautitiloihin, kuten hermoston rappeumatauteihin ja syöpiin. Siksi stressivasteiden farmakologisesta säätelystä odotetaan apua yhä laajenevan sairausjoukon hoitoon.

Jokainen ihmiselimestön solu elää jatkuvasti erilaisten proteiineja vahingoittavien stressitekijöiden ympäröimänä. Säilyäkseen elossa vaihtelevassa ympäristössä solun on kyettävä reagoimaan stressin aiheuttamiin vaurioihin ja käynnistettävä proteiinihomeostaasin palauttamiseen tähtäävä stressivaste.

Lämpösokkivaste on tärkein sytosolinen stressivaste ja sen pääasiallinen tehtävä on lisätä soluissa ilmentyvien molekyylikaitsijoiden (molecular chaperones, ”kaperonit”) määrää. Tämän vuoksi molekyylikaitsijoista käytetään yleisesti myös nimitystä stressiproteiinit. Stressiproteiinit avustavat virheellisesti laskostuneita proteiineja palautumaan oikeaan kolmiulotteiseen rakenteeseensa sekä ohjaavat tarvittaessa niiden pilkkoutumista hajotuskoneistoissa.

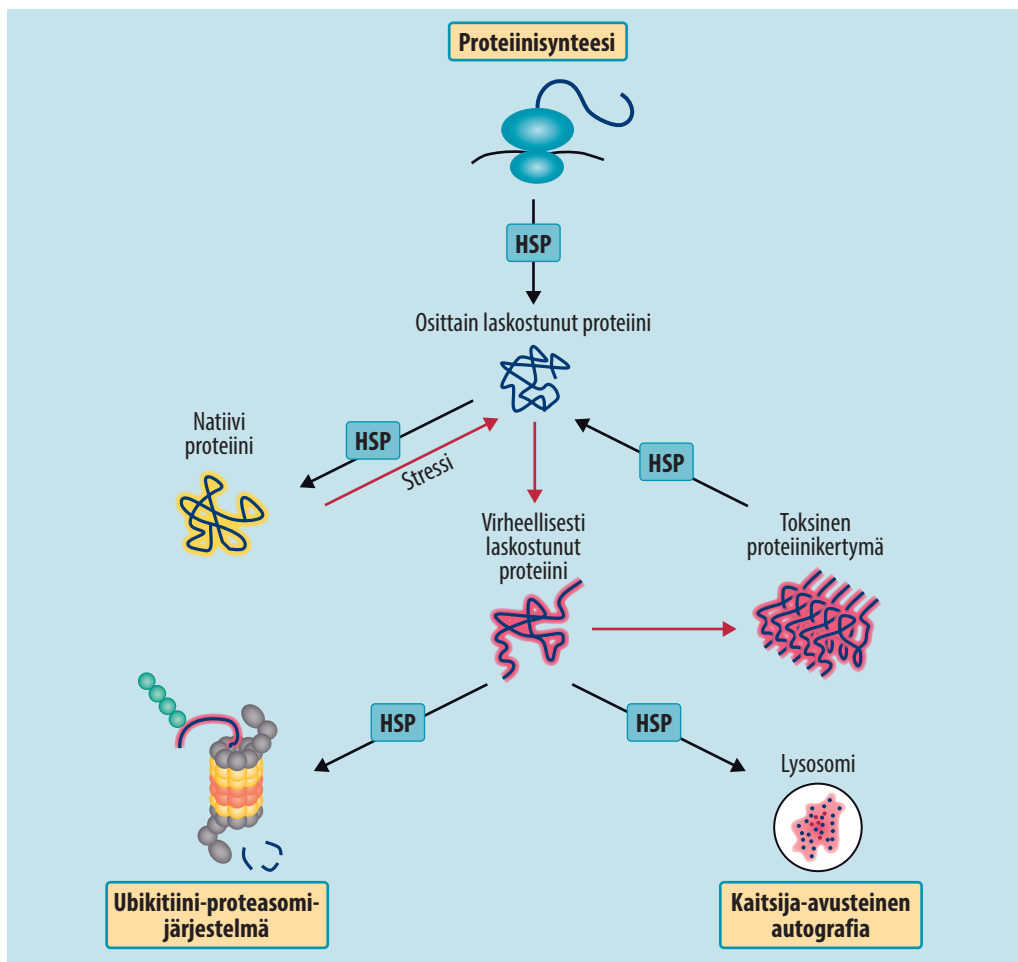
Stressiproteiinien merkitys korostuu erilaisissa stressitilanteissa, joissa niiden läsnäolo on välttämätöntä solun selviytymiselle ja kyvylle välttyä ohjelmoituneelta solukuolemalta. Stressiproteiinit suojelevat solua voimakkaasti, minkä vuoksi niiden ilmentymisen ja toiminnan virheellisen säätelyn on havaittu liittyvän useisiin erilaisiin sairauksiin. Esimerkiksi proteiinikertymätautien yhteydessä havaitaan

usein liian pieni stressiproteiinien määrä, kun taas syövässä tehostunut stressivaste ylläpitää solujen hallitsematonta kasvua.

Sairauksien heterogeenisuus vaikeuttaa stressiproteiineihin kohdentuvien täsmälääkkeiden löytämistä merkittävästi. Lääkekehitystyössä tarvitaankin vielä runsaasti tutkimustietoa stressivasteiden spesifisestä säätelystä sekä terveissä että sairaisissa kudoksissa.

Stressiproteiinit ylläpitävät solujen proteiinihomeostaasia

Jotta proteiini saavuttaisi toiminnallisen kolmiulotteisen rakenteensa, on proteiinisynteesin yhteydessä syntyneen polypeptidiketjun laskostuttava oikein. Polypeptidiketjun laskostumista määrittää ensisijaisesti sen aminohappojärjestys. Esimerkiksi hydrofobiset aminohapot asettuvat laskostumisen yhteydessä usein molekyylin sisäosiin, kun taas polaariset aminohapot jäävät pääasiassa proteiinin pinnalle. Tästä huolimatta proteiinit eivät pysty itsenäisesti laskostumaan soluliman monimuotoisissa olosuhteissa, vaan lopullisen kolmiulotteisen rakenteen saavuttamiseen tarvitaan molekyylikaitsijoita (1).



KUVA 1. Molekyylikaitsijat eli stressiproteiinit solun proteiinihomeostaasin säätelijöinä. Molekyylikaitsijat, kuten lämpösokkiproteiinit (HSP), säätelevät ribosomien syntetisoimien polypeptidiketjujen laskostumista sekä ohjaavat virheellisesti laskostuneet proteiinit solun hajotuskoneistoihin. Erilaiset solustressit lisäävät virheellisesti laskostuneiden proteiinien ja toksisten proteiinikertymien määrää. Molekyylikaitsijat ovat tärkeimpiä solun proteiinihomeostaasia ylläpitäviä proteiineja stressin yhteydessä.

Molekyylikaitsijoiden päätehtävä on ohjata ribosomien syntetisoimien polypeptidiketjujen laskostumista (**KUVA 1**). Kaitsijat eivät siis määritä proteiinin rakennetta vaan ainoastaan mahdollistavat polypeptidiketjun oikeanlaisen poimuttumisen. Kaitsijat myös estävät vahingoittuneiden proteiinien aggregoitumista ja ohjaavat virheellisesti laskostetut proteiinit niitä hajottaviin koneistoihin (**KUVA 1**).

Hajotuskoneistoista tärkeimpinä pidetään ubikitiini-proteasomijärjestelmää sekä lysosomeja hyödyntävää autofagiareittiä, joka voidaan jakaa mikroautofagiaan, kaitsija-avuste-

seen autofagiaan ja makroautofagiaan. Viimeaikaiset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että kaitsijat ylläpitävät solun proteiinihomeostaasia myös edistämällä proteiinikertymien purkautumista eli disaggregaatiota (**KUVA 1**) (2).

Molekyylikaitsijoihin kuuluu yli 300 eri proteiinia, jotka voidaan jakaa useisiin alaryhmiin kokonsa ja biokemiallisten ominaisuuksiensa perusteella. Tunnetuin alaryhmä ovat lämpösokkiproteiinit (heat shock proteins, HSP), joihin kuuluvat muun muassa HSPA-, HSPB- ja HSPC-perheiden proteiinit (**TAULUKKO 1**) (3). Useat lämpösokkiproteiinit ilmentyvät

TAULUKKO 1. Lämpösokkiproteiini-perheet. Lämpösokkiproteiinit jaetaan molekyyllipainonsa ja tehtävänsä mukaisesti alaperheisiin. Jokaiseen perheeseen kuuluu useita eri proteiineja, joista tunnetuimmat on listattu taulukkoon. Lisätietoa HSP-perheistä ja niiden jäsenistä löytyy Kampingan ym. artikkelista (3).

HSP-perhe	Esimerkkejä perheeseen kuuluvista proteiineista	Sijainti	Ominaisuudet ja tehtävät
HSPA	HSP70, GRP78, HSC70	Solulima, mitokondrio, tuma	Voimakkaasti stressi-indusoituvia sekä jatkuvasti ilmentyviä jäseniä, osallistuvat proteiinien laskostumiseen, kalvokuljetukseen ja kompleksien säätelyyn, ohjelmoitunutta solukuolemaa ja tulehdusta estäviä
HSPB	HSP25, alfa- ja beeta-kristalliinit	Solulima	Stressi-indusoituvia, estävät proteiinien aggregoitumista, stabiloivat aktiinisäikeitä, ohjelmoitunutta solukuolemaa estäviä, ilmentyvät pääasiassa lihassoluissa
HSPC	HSP90, GRP94	Solulima, tuma	Steroidihormonireseptorien säätely, signaalireittien säätely, proteiinikompleksien ylläpito
HSPD/E	HSP60, HSP10	Mitokondrio	Ohjaavat proteiinien laskostumista, ohjelmoitunutta solukuolemaa edistäviä ja vähentäviä tehtäviä
HSPH	HSP105, HSP110	Solulima, solulimakalvosto	Proteiinien laskostuminen
DNAJ	HSP40, HSC40	Solulima	Sitoutuvat laskostumattomiin proteiineihin, säätelevät HSP70-proteiinin adeniiniitri-fosfaataktiivisuutta, avustavat kaitsija-proteiineja
CCT	TCP1	Solulima	Muodostavat kaitsijakomplekseja, ohjaavat natiivien peptidiketjujen laskostumista ja estävät proteiinien aggregoitumista

HSP = heat shock proteins

jatkuvasti, ja niitä tarvitaan solujen normaalin proteiinihomeostaasin ylläpitoon. Proteiineja vahingoittavan stressin yhteydessä lämpösokkiproteiinien solusisäinen määrä lisääntyy merkittävästi, minkä tavoitteena on palauttaa solun proteiinihomeostaasi.

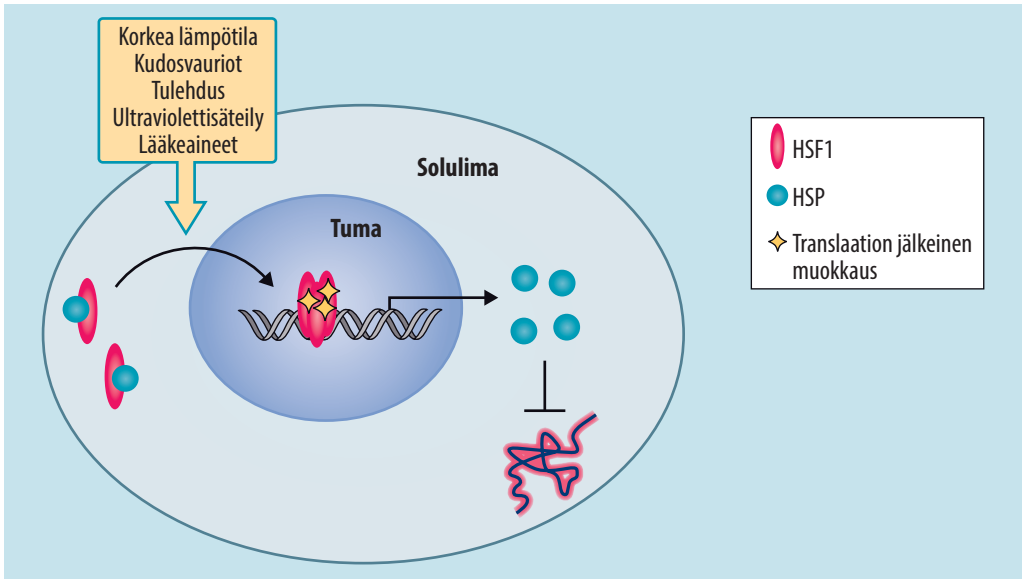
Erilaiset ympäristön stressitekijät sekä tietyt geenimutaatiot aiheuttavat virheitä proteiinien laskostumisessa. Virheellisesti laskostuneiden proteiinien toksisuus perustuu siihen, että muun muassa proteiinin pinnalle jäävät hydrofobiset aminohapot, väärä sekundaarirakenne tai rikkisiltojen virheellinen pariutuminen johtavat epätavallisiin yhteisvaikutuksiin solun muiden makromolekyylien kanssa. Laskostumattomat proteiinit voivat myös kertyä soluihin ja muodostaa toksisia proteiinikertymiä, jotka häiritsevät solun normaalia toimintaa (kuva 1).

Sytoplasmisen stressivasteen molekulaarinen tausta

Solut puolustautuvat virheellisesti laskostuneita proteiineja vastaan erilaisten stressivasteiden

avulla. Indusoituvan vasteen identiteetin määrittää paitsi stressin voimakkuus, myös vaurioituneiden proteiinien määrä ja sijainti. Väärin laskostuneiden proteiinien kertyminen esimerkiksi solulimakalvostolle käynnistää solulimakalvoston stressivasteen (unfolded protein response, UPR), joka pyrkii palauttamaan erityisesti solulimakalvoston proteiinihomeostaasin. Solulimakalvoston stressivasteen käynnistymisen ja proteiinien laadunvarmistuskoneiston palautuminen ovat elintärkeitä erityisesti soluista erittyville sekä solukalvoille sijoittuville proteiineille (4).

Lämpösokkivaste (heat shock response) on tärkein sytoplasmisen stressivaste, joka säätyy lämpösokkitekiäjäiden (heat shock factors, HSF) välityksellä (5). Lämpösokkitekiäjat ovat jaksospesifisiä transkriptiotekijöitä, jotka aktivoituvat muun muassa korkean lämpötilan, tulehduksen tai lääkeainealtistuksen seurauksena syntyvien proteiinivaurioiden myötä. Ihmisen HSF-proteiineista (HSF1, HSF2, HSF4, HSF5, HSFX ja HSFY) HSF1 on merkittävin molekyylikaitsijoiden ilmentymistä säätelevä transkriptiotekijä. Se ilmentyy kaikissa nisä-



KUVA 2. Sytosolisen stressivasteen molekulaarinen tausta. Altistuessaan erilaisille stresseille solulimassa oleva lämpösokkitekijä 1 (HSF1) oligomerisoituu ja kertyy solun tumaan. Aktivoitumisen yhteydessä HSF1 käy läpi lukuisia translaation jälkeisiä muokkauksia (esimerkiksi asetylaatio, fosforylaatio ja sumoylaatio). Tumassa HSF1 sitoutuu DNA-kohdealueille ja käynnistää geenien luennan. Valtaosa HSF1:n stressi-indusoituvista kohdegeeneistä koodaa molekyylikaitsijoita, kuten lämpösokkiproteiineja (HSP). Lämpösokkiproteiinien tuotannon lisääntyminen edistää solun proteiinihomeostaasin palautumista ja estää ohjelmoituneen solukuoleman käynnistymisen.

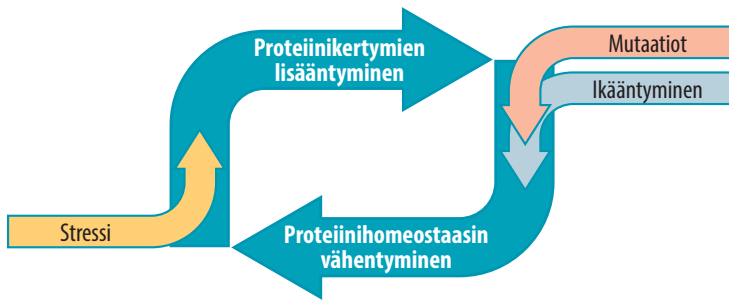
käskudoksissa ja on välttämätön solujen selviytymiselle proteotoksisesta stressistä (5). Stressitehtäviensä lisäksi lämpösokkitekijät osallistuvat myös tärkeiden kehitysbiologisten prosessien kuten kortikogeneesin ja spermatogeneesin säätelyyn, joskin niiden tehtävien tarkka tuntemus vaatii vielä lisätutkimuksia (5).

Solujen normaaleissa kasvuolosuhteissa HSF1 sijaitsee monomeerina sytoplasmassa, jossa se muodostaa kompleksin yhdessä lämpösokkiproteiinien, esimerkiksi HSP70:n ja HSP90:n, kanssa (KUVA 2). Akuutissa stressivasteessa tämä kompleksin hajoaa, minkä seurauksena HSF1 oligomerisoituu, kertyy solun tumaan ja käynnistää kohdegeeniensä luennan (KUVA 2). Vaikka valtaosa HSF1:n stressi-indusoituvista kohdegeeneistä koodaa molekyylikaitsijoita, viimeaikaisissa tutkimuksissa on löydetty lukuisia joukko uusia HSF1:n säätelmiä geenejä (6). Todennäköistä onkin, että HSF1 säätelee solujen kykyä selviytyä proteiineja vahingoittavasta stressistä kokonaisvaltaisemmin kuin aikaisemmin on ajateltu.

Stressiproteiinit ja proteiinihomeostaasin säätelymekanismit ihmisen sairauksissa

Stressiproteiinien ja proteiinihomeostaasin virheellinen säätely on ominaista huomattavalle osalle ikääntymiseen liitettyistä sairauksista (KUVA 3). Proteiinien laadunvarmistuskoneiston yleinen heikentyminen havaitaan käytännössä jokaisessa proteiinikertymätaudissa, kun taas stressiproteiinien määrän lisääntyminen on tyypillistä useimmille neoplasioille. Seuraavissa kappaleissa esittelemme tunnetuimpia esimerkkejä stressiproteiinien ja ihmisillä esiintyvien sairauksien yhteyksistä.

Proteiinikertymätaudit ovat monimuotoinen sairausryhmä, joka vaihtelee hermoston rappeumataudeista, joissa väärin laskostunutta proteiinia esiintyy paikallisesti tietyssä kudoksessa, aina systeemisiin amyloidooseihin, joissa proteiinikertymiä löydetään useista eri kudoksista (TAULUKKO 2). Perinnöllisten proteiinikertymätautien taustalla on useimmiten jokin laskostumisvirheen aiheuttava geneettinen mu-



KUVA 3. Proteiinitasapainoon vaikuttavat tekijät. Ikääntyminen ja patogeeniset mutaatiot vähentävät merkittävästi solujen kykyä ylläpitää proteiinihomeostaasiaan. Erilaiset solunsisäiset ja -ulkoiset stressitekijät lisäävät proteiinikertymien riskiä, mikä entisestään uhkaa solun proteiinitasapainoa.

taatio, jonka seurauksena taudit voivat puhjeta huomattavan varhain. Sporadiset taudit diagnosoidaan usein vasta myöhemmin, mikä kertoo osittain siitä, että ikääntyminen ja proteiinien laadunvarmistuskoneiston etenevä heikkeneminen ovat merkittävimpiä taudeille altistavia tekijöitä.

Stressiproteiineja koodaavan lähetti-RNA:n määrä aivoissa vähenee lähes kolmanneksella (32 %) ihmisen ikääntyessä (7). Stressiproteiinien ja stressivasteiden toiminnan tehostamista onkin laajalti tutkittu mahdollisena keinona vähentää proteiinikertymien määrää (8). Lukuisissa hiiritutkimuksissa on osoitettu, että HSP27, HSP70 ja HSP90 hidastavat Alzheimerin tautiin sekä muihin tauopatioihin liittyvää tau-proteiinin kertymistä (9). HSP70 sekä tietyt DNAJB- ja HSPB-perheiden lämpösokkiproteiinit kykenevät myös estämään amyotrofiseen lateraaliskleroosiin (ALS) liittyvän SOD1-proteiinin aggregoitumista soluviljelyolosuhteissa, kun taas kallon sisäinen HSP70-ruiske näyttää suojelevan SOD1-siirto-geenisistä hiiriä proteiinikertymiltä (8).

Kaitsijajärjestelmän tehostaminen vaikuttaa olevan hyödyllistä myös polyglutamiinia koodaaviin CAG-toistojaksoihin yhdistetyissä proteiinikertymätaudeissa. HSP70:n aktivoimisen esimerkiksi synteettisellä kaitsijaa avustavalla proteiinilla (co-chaperone) on osoitettu lisäävän sen affiniteettia polyglutamiinia sisältäviin substraatteihin, minkä seurauksena substraattien hajotus tehostuu (10).

Useat proteiinikertymätauteihin liitetyt proteiinit, kuten alfasynukleiini, tau ja ataksiini,

sisältävät tietyn KFERQ-aminohappomotiivin, joka toimii signaalimotiivina kaitsija-avusteiselle autofagiareitille. Tämän vuoksi kyseisen reitin aktivointi saattaa johtaa terapeuttisiin hyötyihin. Myös 20S-proteasomin farmakologinen aktivointi vähentää hermosoluissa ilmentyviä proteiinikertymiä (11). Yhdessä nämä havainnot viittaavat siihen, että proteiinien laadunvarmistuskoneiston monitasoisesta tehostamisesta voi olla hyötyä useiden eri kertymätautien yhteydessä.

Kaikki proteiinien laskostumisvirheistä johtuvat sairaudet eivät ole kuitenkaan suoraan seurausta solun heikentyneestä kyvystä ylläpitää proteiinihomeostaasia. Hyvä esimerkki on kystinen fibroosi, jonka yleisin aiheuttajamutaatio on solukalvon kloridikanavassa (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) tavattu fenyylialaniinin deleetio (F508del). Kyseinen mutaatio saa aikaan CFTR-proteiinin virheellisen laskostumisen ja siten lisää sen yhteisvaikutusta HSP90:n kanssa. Tämä puolestaan johtaa proteiinin liialliseen hajoamiseen ubikitiini-proteasomijärjestelmässä. Mielenkiintoista kyllä, CFTR:n ja HSP90:n keskinäisen vuorovaikutuksen estämisen on osoitettu paitsi stabiloivan CFTR:ää, myös osittain palauttavan sen toiminnan (12). Näin myös stressiproteiinien toiminnan spesifinen estäminen voi olla tehokas parannuskeino tiettyissä sairauksissa.

Molekyylিকাitsijat ovat keskeisiä proteiinihomeostaasin ylläpitäjiä niin terveissä kuin sairaissakin kudoksissa, minkä vuoksi niiden kemiallinen säätely on herättänyt runsaasti

TAULUKKO 2. Esimerkkejä proteiinien virheellisestä laskostumisesta ja aggregoitumisesta johtuvista taudeista. Proteiinikertymätaudit jaetaan hermoston rappeumatauteihin sekä ei-neuropaattisiin systeemisiin ja paikallisiin amyloidooseihin. Näistä taudeista tunnetaan sekä perinnöllisiä että sporadisia muotoja.

Tauti	Virheellisesti laskostuva proteiini tai peptidi	Taudin ilmentyminen
Hermoston rappeumataudit		
Alzheimerin tauti	Beeta-amyloidipeptidi	Sporadinen
Parkinsonin tauti	Alfasynukleiini	Sporadinen
Spongiformiset enkefalopatit	Prioniproteiinit	Sporadinen tai perinnöllinen
Huntingtonin tauti	Huntingtin-proteiini	Perinnöllinen
Perinnöllinen amyloidinen polyneuropatia	Transtyretiinimutaatit	Sporadinen tai perinnöllinen
Amyotrofinen lateraaliskleroosi	SOD1, TDP-43, FUS	Sporadinen tai perinnöllinen
Spinocerebellaarinen ataksia	Ataksiini 1	Perinnöllinen
Otsalohkodementia	TDP-43, tau	Sporadinen
Ei-neuropaattiset systemaattiset amyloidoosit		
Systeeminen AL-amyloidoosi	Immunoglobuliinin kevytketju	Sporadinen
AA-amyloidoosi	Seerumin amyloidi A -proteiini (SAA)	Sporadinen
Lysotsyymiamyloidoosi	Lysotsyymi	Perinnöllinen
Dialyysihoitoon liittyvä amyloidoosi	Beeta-2-mikroglobuliini	latrogeeninen
Kystinen fibroosi	CFTR	Perinnöllinen
Sirppisoluanemia	Hemoglobiini	Perinnöllinen
Suomalaistyyppinen amyloidoosi (Meretojan tauti)	Gelsoliini	Perinnöllinen
Ei-neuropaattiset paikalliset amyloidoosit		
Ateroskleroosi	Apolipoproteiini A-I	Sporadinen
Tyypin 2 diabetes	Amyliini tai saarekeamyloidipolypeptidi (AIAPP)	Sporadinen
Medullaarinen kilpirauhaskarsinooma	Kalsitoniini	Sporadinen
Syöpä	p53	Sporadinen
Ruiskutuskohtaan liittyvä paikallinen amyloidoosi	Insuliini	latrogeeninen

CFTR = transmembraaninen konduktanssinsäätäjä kystisessä fibroosissa; FUS = sarkoomafuusiointunut RNA:ta sitova proteiini; SOD1 = superoksididimutaasi; TDP-43 = TAR-deoksiribonukleiinihappoon sitoutuva 43 kilodaltonin kokoinen proteiini; tau = mikrotubulusproteiini

kiinnostusta (13). Useimmat proteiinikertymätautien hoitoon kehitetyistä molekyyleistä tähtäävät HSF1:n transkriptionaaliseen aktivoimiseen, sillä se on kiistatta tärkein kaitsijoiden ilmenemistä säätelevä transkriptiotekijä. Tois-taiseksi ainoita kliinisesti testattuja HSF1-aktivaattoreita ovat HSP90:n estäjät geldanamysiini sekä sen johdokset. Glutamiinitoistojaksoja ilmentävissä hiirimalleissa näiden molekyylien tehokkuuden on kuitenkin osoitettu merkittävästi vähenevän elion ikääntyessä, mikä viittaa siihen, että ne eivät välttämättä sovellu ikääntymiseen liittyvien proteiinikertymätautien hoitoon (8).

Hiljattain julkaistut tutkimustulokset ovat osoittaneet, että HSF1:n määrä Huntingtonin tautia sairastavien potilaiden aivonäytteissä on merkittävästi pienempi kuin terveiden verrokien aivoissa (14). Tutkimuksen perusteella onkin aiheellista olettaa, että HSF1-aktivaattoreiden lisäksi olisi myös hyödyllistä kehittää sellaisia lääkkeitä, jotka edistävät HSF1:n stabilisaatiota.

Stressiproteiinit sydänlihaskudoksessa. Proteiinihomeostaasin huolellinen ylläpito on erityisen tärkeää sydänlihassoluissa, jotka altistuvat jatkuvasti erilaisille metabolisille ja mekaanisille stresseille. Myös sydäninfarktit ja

Ydinasiat

- ▶ Molekyylikaitsijat eli stressiproteiinit säätelevät proteiinien laskostumista ja hajomista.
- ▶ Laskostumattomien tai väärin laskostuneiden proteiinien määrä lisääntyy proteotoksisen stressin yhteydessä.
- ▶ Stressin seurauksena solu pyrkii palauttamaan proteiinihomeostaasinsa käynnistämällä stressivasteen ja molekyylikaitsijoiden tuoton.
- ▶ Solujen stressisignaloinnin virheellinen säätely liittyy useiden kroonisten sairauksien syntyyn ja etenemiseen.
- ▶ Proteiinihomeostaasin virheellisestä säätelystä johtuvien sairauksien monimuotoisuus on yksi merkittävimmistä lääkekehityksen ongelmista.

tietyt geneettiset mutaatiot aiheuttavat proteiinien virheellistä laskostumista ja aggregoitumista, mikä lisää merkittävästi sydämen vajaatoiminnan riskiä.

Stressiproteiinit ovat erittäin tärkeimmistä sydänlihassoluja suojelevista proteiineista, ja niiden ilmentymisen tiedetään lisääntyvän esimerkiksi iskemian tai raskaan liikuntasuorituksen yhteydessä (15). Myös erilaiset kirurgiset toimenpiteet, kuten sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai aortan pihditys, lisäävät HSP70:n määrää sydänlihaskudoksessa, minkä ajatellaan edistävän kudoksen leikkauksenjälkeistä toipumista (16).

Rottatutkimuksissa on näytetty, että leikkausta edeltävä lämpösokkikäsittely pienentää iskemian jälkeisiä sydänlihaskudosvaurioita ja nopeuttaa sydämen supistumistehon palautumista (16). HSP70:n lisäksi myös sitä avustava proteiini BAG3 (Bcl-2:een liittyvä atanatogeeni 3) on tärkeä sydänlihassolujen proteiinihomeostaasin ylläpitäjä, ja esimerkiksi BAG3-poistogeeniset hiiret sairastuvat villityypin hiiriä herkemmin erilaisiin kardiomyopatioihin. Pienentyneen BAG3-pitoisuuden on kliinisissä

tutkimuksissa osoitettu korreloivan vaikean sydämen vajaatoiminnan kanssa. Useiden eri BAG3-mutaatioiden tiedetään myös lisäävän riskiä sairastua laajentavaan (dilatoivaan) ja myofibrillaariseen kardiomyopatiaan (15).

Syöpäsolut yli-ilmentävät stressiproteiineja. Syöpäsolut altistuvat tyypillisesti useille erilaisille stressitekijöille samanaikaisesti, sillä ne ilmentävät runsaasti mutatoituneita proteiineja sekä elävät epäedullisissa, esimerkiksi hapettomissa ja vähäravinteisissa mikroympäristöissä. Syöpäsolut ilmentävät merkittäviä määriä stressiproteiineja, minkä vuoksi ne pystyvät tehokkaasti välttymään stressin aiheuttamalta ohjelmoituneelta solukuolemalta.

Erityisesti HSP70 ja HSP90 ovat voimakkaasti yli-ilmentyneitä erilaisissa syöpätyypeissä, joissa niiden tiedetään tehostavan muun muassa solusyklin etenemistä ja angiogeneesiä sekä lisäävän solujen lääkeaineresistenssiä (17). Myös lämpösokkiproteiinien geenien luentaa säätelevä HSF1 on yliaktiivinen lähes kaikissa tutkituissa syöpätyypeissä. Mielenkiintoista on, että syöpäsoluissa HSF1 säätelee monien muiden kuin stressiproteiinien ilmenemistä, minkä vuoksi sillä ajatellaan olevan erityinen syöpäspesifinen kohdegeeniohjelma (18).

HSF1:n määrän lisääntymisen on osoitettu liittyvän rintasyövän huonoon ennusteeseen (19). Samansuuntaisia tuloksia on saatu tarkastelemalla HSF1:n määrää ja solunsisäistä sijoitumista suomalaisessa eturauhassyöpäaineistossa. Tutkimuksessa havaittiin, että lisääntynyt HSF1:n tumalokalisatio korreloi syövän aggressiivisuuden ja radikaalin prostatektomian läpikäyneiden potilaiden huonon ennusteen kanssa (20). Näiden havaintojen perusteella HSF1:tä onkin ehdotettu uudeksi syövän etenemistä kuvaavaksi merkkiproteiiniksi.

Herkän proteiinihomeostaasinsa vuoksi syöpäsolujen stressiproteiineja pidetään mielenkiintoisina lääkekehityksen kohdeproteiineina. Kehitteillä on muun muassa useita HSP90:n estäjiä, jotka soluviljelyolosuhteissa lisäävät merkittävästi syöpäsolujen kuolleisuutta. Kliinisissä kokeissa ongelmaksi on kuitenkin muodostunut näiden molekyylien systeeminen toksisuus, joka todennäköisesti on seurausta siitä, että HSP90:tä tarvitaan lukuisten signaalireitti-

en toimintaan myös terveissä kudoksissa (21). Useiden onkogeenisten kinaasien toiminta on riippuvaista HSP90:stä, joten syöpäsolut ovat normaaleja soluja herkempiä HSP90:n toiminnan estämiselle (12). Nykytutkimus kohdentuikin pääasiassa HSP90:n estäjien ja muiden jo käytössä olevien lääkeaineiden yhteisvaikutusten tarkasteluun.

Eräs merkittävistä syöpäsolujen stressisignaalointiin kohdennetuista lääkeaineista on multipelmin myeloomankin hoidossa käytetty proteasomin estäjä bortetsomibi, joka estää soluissa olevien vahingoittuneiden ja väärin laskostuneiden proteiinien hajotuksen. Hajotuksen estäminen voimistaa solujen kokemaa stressiä, mikä lopulta käynnistää ohjelmoituneen solukuoleman. Myös HSF1-signaalireitin estäjien on osoitettu lisäävän potilaista eristettyjen myeloomasolujen kuolleisuutta, joskin molekyylien tehokkuus on vielä näyttämättä kliinisissä kokeissa (22).

Lääkekehityksen haasteet ja tulevaisuuden näkymät

Stressiproteiinien ja proteiinihomeostaasin virheellisen säätelyn seurauksena syntyvien tautien suurimpina riskitekijöinä pidetään ikääntymistä sekä muita modernin yhteiskunnan mukanaan tuomia tekijöitä, kuten liikaravitsemusta ja ylipainoa. Tämän vuoksi tutkimuksen kohteena oleva potilasaineisto on hyvin monimuotoinen, mikä vaikeuttaa lääkekehitykseen sopivien kohdeproteiinien tunnistamista.

Erityisesti proteiinikertymätaudit ovat kliinisiltä piirteiltään hyvin heterogeenisiä, ja vaihtelu siinä, mikä proteiini kulloisenkin taudin aiheuttaa, on suurta (2). Saman taudin voivat myös aiheuttaa laskostumisvirheet eri proteiineissa, mikä entisestään hankaloittaa sopivien

kohdeproteiinien löytymistä. On myös huomattava, että vaikka kaitsijajärjestelmän toiminnan tehostaminen saattaisi olla hyödyllistä tiettyjen hermoston rappeumatautien yhteydessä, sama lähestymistapa voi samanaikaisesti edistää neoplasioiden syntyä ja etenemistä. Tämän vuoksi stressisignaaloinnin säätelijöiden toiminnan ja säätelyn tarkka tuntemus on ehdoton edellytys lääkekehitykselle.

Osaltaan lääkekehitystä vaikeuttaa myös sairauksien etenemisestä ja hoidon tehokkuudesta kertovien biomerkkiaineiden puute. Tulevaisuudessa olisikin tärkeää kehittää yhteistyöverkostoja, joissa niin klinikot, tutkijat kuin lääkealan yrityksetkin toimisivat yhdessä merkittävien kohdeproteiinien ja lääkemolekyylien löytämiseksi.

Lopuksi

Stressiproteiinit ovat monimuotoinen ryhmä solujen proteiineja, joihin luetaan paitsi stressivasteiden säätelijät, myös proteiinit, joiden ilmeneminen lisääntyy vasteena solun kokemaan stressiin. Stressiproteiinit, erityisesti lämpökikproteiinit, ovat tärkeimpiä solua suojelevia tekijöitä proteotoksisen stressin yhteydessä, ja niiden lisääntynyt määrä estää ohjelmoituneen solukuoleman käynnistymisen. Virheellinen stressivasteen säätely havaitaan useissa ihmisen kroonisissa sairauksissa, esimerkiksi hermoston rappeumataudeissa, metabolisissa sairauksissa ja syövissä.

Sairauksien heterogeenisuus asettaa merkittävän haasteen stressiproteiinien spesifisten säätelymekanismien tunnistamiselle. Lisääntyvä ymmärrys siitä, miten stressiproteiinit osallistuvat sairauksien syntyyn ja etenemiseen, avaa eittämättä uusia mahdollisuuksia niiden käytölle lääkekehityksen kohdeproteiineina. ■

* * *

Kiitämme aihetta koskevia tutkimuksiamme rahoittaneita Suomen Akatemiaa, Suomen Kulttuurirahastoa, Sigrid Juséliuksen Säätiötä, Syöpäsäätiötä, Magnus Ehrnroothin säätiötä ja Åbo Akademin säätiötä.

KIRJALLISUUTTA

1. Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science* 2002;295:1852–8.
2. Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, amyloid formation, and human disease: a summary of progress over the last decade. *Annu Rev Biochem* 2017;86:27–68.
3. Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, ym. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones* 2009;14:105–11.
4. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011;334:1081–6.
5. Joutsen J, Sistonen L. Tailoring of proteostasis networks with heat shock factors. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018. DOI: 10.1101/cshperspect.a034066.
6. Vihervaara A, Duarte FM, Lis JT. Molecular mechanisms driving transcriptional stress responses. *Nat Rev Genet* 2018;19:385–97.
7. Brehme M, Voisine C, Rolland T, ym. A chaperone sub-network safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease. *Cell Rep* 2014;9:1135–50.
8. Kampinga HH, Bergink S. Heat shock proteins as potential targets for protective strategies in neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2016;15:748–59.
9. Miyata Y, Koren J, Kiray J, ym. Molecular chaperones and regulation of tau quality control. *Future Med Chem* 2011;3:1523–37.
10. Wang AM, Miyata Y, Klinedinst S, ym. Activation of Hsp70 reduces neurotoxicity by promoting polyglutamine protein degradation. *Nat Chem Biol* 2013;9:112–8.
11. Opoku-Nsiah KA, Gestwicki JE. Aim for the core: suitability of the ubiquitin-independent 20S proteasome as a drug target in neurodegeneration. *Transl Res* 2018;198:48–57.
12. Valastyan JS, Lindquist S. Mechanisms of protein-folding diseases at a glance. *Dis Model Mech* 2014;7:9–14.
13. Gestwicki JE, Shao H. Inhibitors and chemical probes for molecular chaperone networks. *J Biol Chem* 2018. DOI: 10.1074/jbc.TM118.002813.
14. Gomez-Pastor R, Burchfiel ET, Neef DW, ym. Abnormal degradation of the neuronal stress-protective transcription factor HSF1 in Huntington's disease. *Nat Commun* 2017;8:14405.
15. Ranek MJ, Stachowski MJ, Kirk JA, ym. The role of heat shock proteins and co-chaperones in heart failure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018;19:373.
16. De Jong PR, Schadenberg AWL, Jansen NJG, ym. Hsp70 and cardiac surgery: molecular chaperone and inflammatory regulator with compartmentalized effects. *Cell Stress Chaperones* 2009;14:117–31.
17. Calderwood SK. Heat shock proteins and cancer: intracellular chaperones or extracellular signalling ligands? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018. DOI: 10.1098/rstb.2016.0524.
18. Mendillo ML, Santagata S, Koeva M, ym. HSF1 drives a transcriptional program distinct from heat shock to support highly malignant human cancers. *Cell* 2012;150:549–62.
19. Santagata S, Hu R, Lin NU, ym. High levels of nuclear heat-shock factor 1 (HSF1) are associated with poor prognosis in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:18378–83.
20. Björk JK, Ahonen I, Mirtti T, ym. Increased HSF1 expression predicts shorter disease-specific survival of prostate cancer patients following radical prostatectomy. *Oncotarget* 2018;9:31200–13.
21. Zuehlke AD, Moses MA, Neckers L. Heat shock protein 90: its inhibition and function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018. DOI: 10.1098/rstb.2016.0527.
22. Fok JHL, Hedayat S, Zhang L, ym. HSF1 is essential for myeloma cell survival and a promising therapeutic target. *Clin Cancer Res* 2018;24:2395–407.

JENNY JOUTSEN, FT, tutkijatohtori

LEA SISTONEN, professori, FT

Tieteiden ja tekniikan tiedekunta, Åbo Akademi
Turun biotekniikan keskus, Turun yliopisto ja Åbo Akademi

SIDONNAISUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SUMMARY

Stress proteins and their importance as therapeutic targets

Protein homeostasis, the ability of cells to maintain correct folding and function of proteins, is tightly linked to human health. Aging, exposure to physiological stress, and expression of mutant proteins challenge the maintenance of protein homeostasis, increasing the risk for diseases related to misfolding. Molecular chaperones, such as heat shock proteins, are the key mediators of protein homeostasis by directing protein folding, localization, and degradation. Misregulation of cellular stress responses and general impairment of protein quality control have been associated with multiple chronic diseases, including neurodegeneration and cancer. For this reason, pharmacological modulation of stress responses is expected to provide therapeutic benefits for such diseases.