

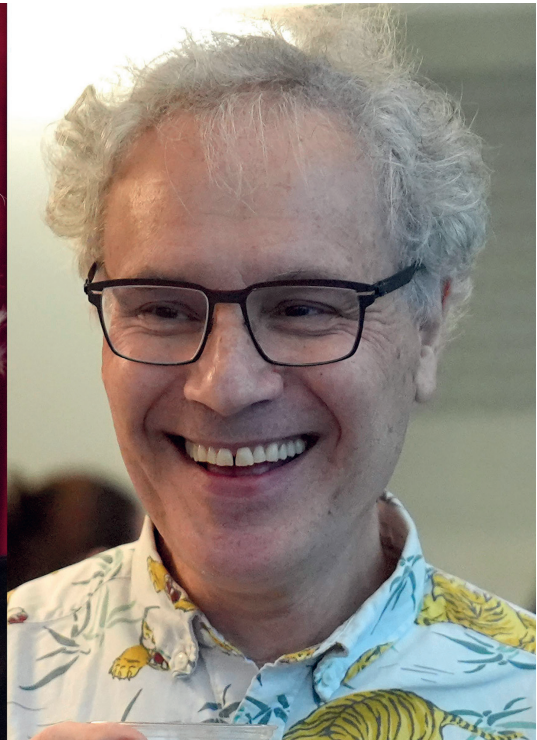
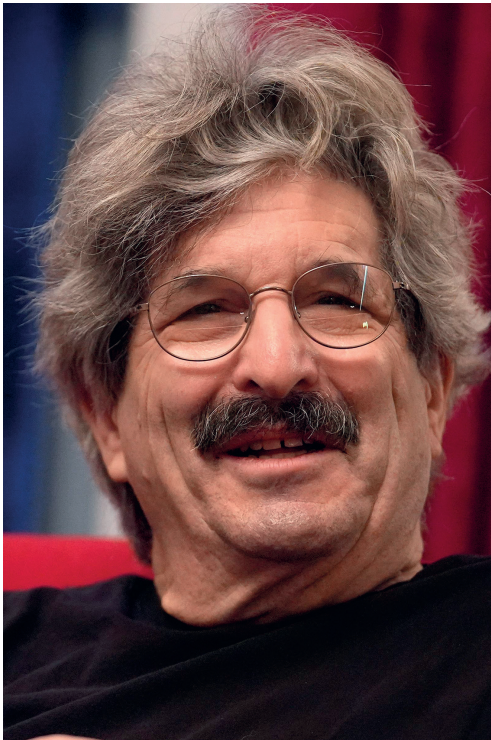
Susana M. D. A. Garcia, Tuomas Mirtti ja Noora Kotaja

## Fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkinto mikro-RNA:iden löytäjille

Vuoden 2024 Nobelin fysiologian tai lääketieteen palkinto myönnettiin Victor Ambrosille (University of Massachusetts Amherst, Yhdysvallat) ja Gary Ruvkunille (Harvard Medical School ja Massachusetts General Hospital, Boston, Yhdysvallat) mikro-RNA:iden ja niiden toimintamekanismien löytämisestä. Ambrosin ja Ruvkunin tutkimusten tulokset, jotka he julkaisivat kahdessa artikkelissaan *Cell*-lehdessä vuonna 1993, muuttivat siihen asti vallinnutta käsitystä geenisäätelystä paljastamalla aivan uuden geeni-ilmentymisen säätelyn tason. Heidän kuvaamansa uudet molekyylit, mikro-RNA:t, ovat 20–25 nukleotidin

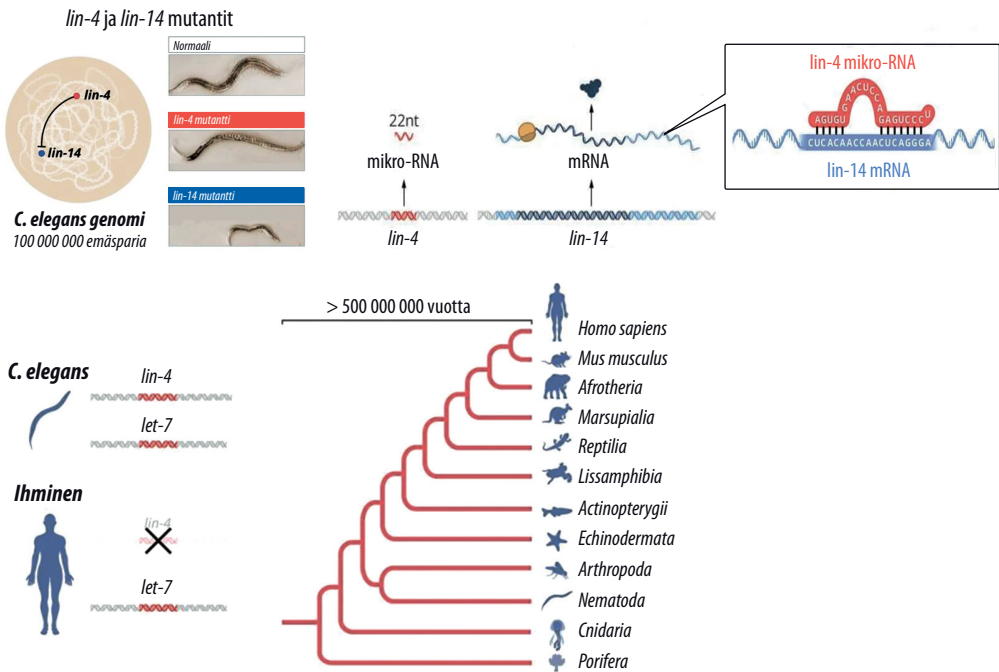
pituisia RNA-molekyylejä, jotka eivät koodaa proteiinia kuten lähetti-RNA:t (mRNA:t), vaan sitoutuvat tiettyihin mRNA:ihin ja säätelevät sitä, transloidaanko nämä ”kohde-mRNA:t” proteiineiksi. Mikro-RNA:iden löytyminen avasi uuden aktiivisen tutkimusalueen, ja nykyään niiden tiedetään olevan tärkeitä solujen toiminnan säätelijöitä ja liittyvän myös useisiin ihmisen sairauksiin.

Ambrosin ja Ruvkunin urauurtavat mikro-RNA-löydöt tehtiin käyttämällä sukkulamato *Caenorhabditis elegansia* (eleganssimato, *C. elegans*) malliorganismina. Ennen näitä löytöjä Ambros ja Ruvkun olivat tutkijatohtoreina



Kuva: AP / Lehtikuva

**KUVA.** Gary Ruvkun ja Victor Ambros



**KUVA.** Victor Ambros ja Gary Ruvkun tutkivat 1980- ja 1990-luvuilla sukkulamato *Caenorhabditis elegans* mutanttilinjoissa kudosten kehittymisessä oleellisia geenien säätelymekanismeja. He tunnistivat kaksi uutta geeniä, *lin-4:n* ja *lin-14:n*, joista *lin-4* vaikutti estävän *lin-14:n* toimintaa. Jatkotutkimukset paljastivat, että *lin-4* tuotti pienen RNA-molekyylin, joka ei koodannut proteiinia mutta sitoutui *lin-14:n* komplementaariseen RNA-ketjuun. Tuota pientä RNA-molekyylä alettiin kutsua mikro-RNA:ksi. Vasta vuoden 2000 jälkeen, Ruvkunin kloonattua uuden mikro-RNA:ta koodaavan geenin *let-7:n*, ymmärrettiin mikro-RNA:iden laajempi merkitys myös ihmisen solujen ja kudosten normaalissa kehityksessä sekä erilaisissa tautitiloissa, kuten syövässä.

Robert Horvitzin laboratoriossa. Horvitz (Cambridge, Yhdysvallat) jakoi Nobelin fysiologian tai lääketieteen palkinnon vuonna 2002 Sidney Brennerin (Berkeley, Yhdysvallat) ja John Sulstonin (Cambridge, Englanti) kanssa *C. elegans* vakiinnuttamisesta kokeelliseksi malliorganismiksi ja sen käytöstä elinten kehityksen ja ohjelmoituneen solukuoleman geneettistä säätelyä selvittävissä tutkimuksissa. Horvitzin laboratoriossa Ambros ja Ruvkun käyttivät *C. elegans* solulinjojen ja kudosten kehityksen tutkimiseen. Löytääkseen uusia kehitysohjelmien ajoitusta säätelviä tekijöitä he kehittivät *C. elegans* mutanttilinjoja, joissa havaittiin epänormaalia elimistön kehitystä. Näissä tutkimuksissa he tunnistivat tärkeiksi säätelytekijöiksi geenit *lin-4:n* ja *lin-14:n* ja havaitsivat *lin-4:n* estävän *lin-14:n* toimintaa. Se, millä mekanismeilla *lin-14:n* aktiivisuus estyi, selvisi kuitenkin vasta myöhemmin, kun he jatkoivat tutkimuksia omissa tutkimuslaboratorioissaan.

*C. elegans* lin-4- ja lin-14-mutanttilinjojen jatkotutkimuksissa viimein paljastui, että *lin-4* tuotti pienen RNA-molekyylin, mikro-RNA:n, joka ei koodannut mitään proteiinia mutta jonka sekvenssi oli komplementaarinen *lin-14:n* mRNA:lle. Lin-4 pystyi siis sitoutumaan *lin-14:n* mRNA:ään, vieläpä sen mRNA-sekvenssin lopussa sijaitsevaan ei-koodaavaan alueeseen (3' untranslated region). Tutkimukset paljastivat, että tämän 22 nukleotidin pituisen pienen RNA:n sitoutuminen toimi tarkkana mekanismina toisen geenin säätelylle, tässä tapauksessa toisen geenin toiminnan estämiselle.

Ambrosin ja Ruvkunin ehdottamaa uutta säätelymekanismeja pidettiin tuolloin outona ja todennäköisesti malliorganismi *C. elegans* -le tyypillisenä. Seitsemän vuotta myöhemmin Ruvkunin ryhmä kuitenkin tunnistui toisen mikro-RNA:n nimeltä *let-7*, joka, toisin kuin *lin-4*, esiintyi samanlaisena koko eläinkunnassa, hedelmäkärpäisistä ihmisiin. Tämä löy-

tö viittasi säätelymekanismin yleisyyteen, ja myöhemmin kokeelliset tutkimukset ovatkin osoittaneet, että mikro-RNA-järjestelmä toimii yleisenä geenien ilmentymisen säätelymekanismina laajasti useissa eliöissä. Itse asiassa mikro-RNA-säätely on osoittautunut evoluutiossa säilyneeksi piirteeksi, jonka synty ajoittuu prekambrikaudelle (1).

Alkuperäisten, nyt Nobelin palkintoon johdaneiden, julkaisujen jälkeen on tunnistettu satoja erilaisia mikro-RNA:ita, ja tutkimusalue on laajentunut huomattavasti. Tutkimukset ovat osoittaneet, että yksittäinen mikro-RNA voi säädellä useiden eri geenien ilmentymistä, ja toisaalta yksi geeni voi olla useiden erilaisten mikro-RNA:iden säätelämä. Aktiivinen tutkimus on valottanut mikro-RNA:iden tuottamiseen tarvittavia tekijöitä ja kohdegeenin tunnistamisen mekanismeja sekä mikro-RNA-säätelyn biologisia vaikutuksia.

Mikro-RNA:iden löytämisellä on ollut tärkeitä vaikutuksia lääketieteeseen. Mikro-RNA-säätelyn häiriöiden on näytetty olevan osallisena syövän synnyssä ja etenemisessä sekä useissa geneettisissä sairauksissa, joihin kuuluvat muun muassa kuulon heikkeneminen, endoteelin dystrofia, synnynnäiset kaihit ja monet sydänsairaudet. Mikro-RNA:iden säätelykykyä on myös hyödynnetty lääketieteellisessä sovelluksissa. Sekä akateemisessa tutkimuksessa että lääketieteellisyydessä on kehitetty menetel-

miä, joilla voidaan pakata muokattuja mikro-RNA:ita ja kohdentaa niitä tiettyihin elimiin. Tämä mahdollistaa mikro-RNA-pohjaisten hoitojen kehittämisen erilaisten sairauksien, kuten epilepsian, lihavuuden, syövän ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Mikro-RNA:ihin perustuvien lääkkeiden tai luonnollisten mikro-RNA:iden tehostamiseen tai estämiseen tärkeiden lääkkeiden odotetaan tulevaisuudessa olevan tärkeä osa geenisairauksien hoitoarsenaalia. Vuoden 2024 Nobelin palkinto on jatkoa aiemmin palkituille RNA-tutkimuksille, kuten RNA:n estolle ja RNA-rokotteille, mikä korostaa näiden molekyylien merkitystä nyky-lääketieteessä. ■

**SUSANA M. D. A. GARCIA, PhD, group leader**  
HiLIFE, Institute of Biotechnology, Helsingin yliopisto

**TUOMAS MIRTTI, LT, tutkimusprofessori**  
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta  
HUS Diagnostiikkakeskus, patologia

**NOORA KOTAJA, FT, molekyyli-lääketieteen professori**  
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

#### **KIRJALLISUUTTA**

1. Grimson A, Srivastava M, Fahey B, ym. Early origins and evolution of microRNAs and Piwi-interacting RNAs in animals. *Nature* 2008;455:1193–7.

Susana Garcia toimi tutkijatohtorina Gary Ruvkunin laboratoriossa ennen Suomeen tuloaan. Hän kuvaili Ruvkunia tieteelle omistautuneena tutkijana ja opiskelijansa huomioivana ihmisenä.