

Systemically administered wound-homing peptide accelerates wound healing by modulating syndecan-4 function

Horacio Maldonado¹, Bryan D. Savage¹, Harlan Barker², Ulrike May², Maria Vähätupa², Rahul K. Badiani¹, Katarzyna I. Wolanska¹, Craig M. L. Turner¹, Toini Pemmari², Tuomo Ketomäki², Stuart Prince², Martin J. Humphries³, Erkki Ruoslahti⁴, Mark R. Morgan¹, Tero A. H. Järvinen^{2,4}

Nat Commun, julkaistu verkossa 6.12.2023, <https://www.nature.com/articles/s41467-023-43848-1>.

Kudosvamman hakeutuva peptidi kiihdyttää vamman paranemista

Lääketieteen keskeisiä tavoitteita on tehostaa kudosvamman jälkeistä regeneraatiota siten, että vamma-alueelle muodostuisi myös vähemmän toimimatonta arpikudosta. Aiemmin sama tutkimusryhmä löysi kotiutumiskeptidin (homing-peptidin) eli pienen proteiinipalasan, joka systeemisesti annettuna hakeutui spesifisesti kudosvaurioalueelle syntyviin uudissuoniin. Aminohappokoostumuksen mukaan nimetty CAR-peptidi löytyi seulomalla 10^9 eri peptidiä sisältävää peptidikirjastoa. Tutkijat ovat osoittaneet pystyvänsä kuljettamaan arven muodostumista estävän lääkeaineen kohdistetusti vamma-alueelle tämän systeemisesti annetun CAR-peptidin avulla.

Nyt tutkimusryhmä osoitti, että CAR-kuljetuspeptidi on itsessään aktiivinen eli se kiihdyttää haavan kudosregeneraatiota ilman mitään siihen liitettyä varsinaista lääkemolekyyliä. Systeemisesti annettu CAR-peptidi aktivoi haavan paranemiselle kriittisen kudosregeneraatiomekanismin hakeutumalla verenkierron välityksellä haavaan, jossa se sitoutui solukalvon reseptoriinsa, syndekaani-4-proteoglykaaniin. Tämä sitoutuminen aktivoi solun sisällä sytohesiini-2 (guanine nucleotide exchange factor) -tekijän, joka puolestaan aktivoi Arf6-GTPaasin, joka käynnisti solujen vaelluksen kudosvaurioalueen yli. CAR-peptidiä saaneiden eläinten ihoaavat sulkeutuivat merkittävästi nopeammin kuin ilman hoitoa ja myös arvet jäivät normaalia pienemmiksi.

Suomalaistutkimus kuvasi peptidin, joka systeemisesti annettuna hakeutuu spesifisesti vaurioituneeseen kudokseen muodostuviin uudissuoniin ja saa aikaan luonnon oman haavanparanemismekanismin käynnistymisen. Peptidin antaminen ei vain käynnistänyt normaalia paranemisprosessia, vaan kiihdytti sitä ja johti pienempiin arpiin. Tämä selektiivinen vaikutusmekanismi perustuu CAR-peptidin käynnistämään luonnon oman kudosregeneraatiomekanismin (syndekaani-4/sytohesiini-2/Arf6) selektiiviseen aktivoitumiseen ihoaavan orvaskeden soluissa. Syndekaani-4-riippuvainen kudosregeneraatio on keskeinen tekijä useiden eri kudosvammojen, esimerkiksi luunmurtumien paranemisessa.

Nyt löydetty kohdekudokseen spesifisesti hakeutuva peptidi avaa uudenlaisia hoitomahdollisuuksia kudosregeneraation edistämiseen farmakologisesti. Tulevaisuudessa sitä voidaan mahdollisesti käyttää myös vammojen hoitoon paitsi traumatologiassa myös kirurgiassa yleisemmin. ■

¹Institute of Systems, Molecular & Integrative Biology, University of Liverpool, UK; ²Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto ja TAYS; ³Wellcome Trust Centre for Cell-Matrix Research, University of Manchester, UK; ⁴Cancer Center, Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, and Center for Nanomedicine, University of California (UCSB), Santa Barbara, USA