



Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet har idag beslutat att

Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2021

skall delas lika mellan

David Julius och Ardem Patapoutian

för deras upptäckter av receptorer för temperatur och beröring

Förmågan att uppfatta värme, kyla och beröring är avgörande för vår överlevnad och utgör en förutsättning för att uppleva och tolka världen omkring oss. I vårt dagliga liv tar vi dessa sinnesintryck för givna, men hur översätts temperatur och tryck till nervsignaler? Årets Nobelpristagare har besvarat denna fråga.

David Julius använde kapsaicin, ett växtämne som framkallar känslan av hetta, för att identifiera en sensor som kan registrera värme i hudens nervtrådar. Ardem Patapoutian använde en sinnrik metod för att förstå hur celler reagerar på mekaniskt tryck och upptäckte en helt ny klass av sensorer som finns både i hudens nervändar och inre organ. Upptäckterna utgjorde startskottet för en snabb utveckling som innebär att vi nu förstår hur förnimmelse av värme, hetta, kyla och olika mekaniska stimuli kan uppstå i vårt nervsystem. Pristagarnas banbrytande upptäckter har därigenom förklarat en fundamental del av vår förmåga att uppfatta omgivningen.

Hur kan vi uppfatta vår omvärld?

Ett av mänsklighetens stora mysterier är hur vi kan känna av vår omgivning. De underliggande mekanismerna bakom våra sinnen har fascinerat mänskligheten under tusentals år, exempelvis hur ljus detekteras i våra ögon, hur ljudvågor påverkar våra inneröron, och hur olika kemiska ämnen uppfattas som dofter och smak i näsa och mun.

Utöver dessa sinnen har vi andra sätt att känna av vår omgivning. Föreställ dig att du vandrar barfota över en gräsmatta en varm sommardag. Du känner solens värme, en vindpust uppfattas som en smekning och dina fotsulor förnimmar gräsets speciella struktur. Sådana sinnesintryck av temperatur, beröring och rörelse brukar benämnas "känsl" och behövs för vår överlevnad i en föränderlig omgivning.

Under 1600-talet föreställde sig den berömde filosofen René Descartes att trådar förband olika delar av huden med hjärnan. Öppen eld under en fot antogs medföra att en tråd mekaniskt signalerade till hjärnan (Figur 1). Senare tids forskning om nervsystemet resulterade i upptäckten av nerver som registrerar förändringar i vår omgivning. Joseph Erlanger och Herbert Gasser belönades 1944 med Nobelpris i Fysiologi eller Medicin för upptäckten av olika typer av nervtrådar som reagerar på olika sorters stimuli, exempelvis smärtsam eller icke smärtsam beröring. Sedan dess har forskning visat att nervceller är högt specialiserade för att registrera olika sorters stimuli vilket gör att vi kan förnimma många nyanser i vår omgivning, exempelvis då våra fingertoppar undersöker ytors olika struktur eller då vi särskiljer smärtsam hetta från behaglig värme.

Figur 1 Illustration som visar hur 1600-talsfilosofen René Descartes föreställde sig en mekanism för hur hetta leder till mekanisk signalering till hjärnan.

Trots de stora framstegen, som visat att nervsystemet läser av och tolkar vår omgivning, kvarstod en fundamental fråga: Hur registrerar nervcellerna temperaturskillnader och olika sorters mekaniska stimuli så att de kan överföras som elektriska impulser i nervsystemet?

Forskningen hettar till!

I slutet av 1990-talet såg David Julius vid University of California, San Francisco, USA, möjligheten till avgörande genombrott genom att studera hur det kemiska

ämnet kapsaicin framkallar känslan av hetta när vi äter chilipeppar. Man visste att kapsaicin aktiverar de nervceller som normalt registrerar smärta, men hur kapsaicin påverkar cellerna var ett olöst mysterium. Julius och hans medarbetare framställde en samling med miljontals DNA-fragment som motsvarar gener som är aktiva i de nervceller som normalt reagerar på smärta, temperatur och andra känselstimuli (Figur 2). Samlingen av DNA-fragment användes för att producera proteiner i odlade celler som normalt inte reagerade på kapsaicin. De flesta DNA-fragmenten hade ingen effekt, men efter ett ihärdigt sökande lyckades forskarna identifiera ett DNA-fragment som medförde att kapsaicinbehandlade celler aktiverades. DNA-fragmentet hade gjort cellerna kapsaicinkänsliga! Fortsatta experiment visade att DNA-fragmentet kodade för en ny jonkanal, en receptor som senare fick namnet TRPV1. Då Julius undersökte jonkanalens värmekänslighet insåg han att han hade hittat en receptor som aktiveras av temperaturer som upplevs som smärtsamma.

Figur 2 David Julius använde kapsaicin från chilipeppar för att upptäcka TRPV1, jonkanalen som aktiveras av smärtsam värme. Ytterligare besläktade jonkanaler identifierades och vi förstår nu hur olika temperaturer kan ge upphov till elektriska signaler i nervsystemet.

Upptäckten av TRPV1 var ett stort genombrott som öppnade för nya framsteg. Oberoende av varandra använde David Julius och Ardem Patapoutian det kemiska ämnet mentol för att identifiera en närbesläktad receptor, TRPM8, som istället aktiveras av kyla. Ytterligare jonkanaler som liknar TRPV1 och TRPM8 identifierades och visade sig vara aktiva inom olika temperaturintervall. Många forskargrupper blev nu intresserade av att förstå jonkanalernas fysiologiska funktion, bland annat genom att studera möss där gener för olika jonkanaler inaktiverats. David Julius upptäckt av TRPV1 var ett stort genombrott som resulterat i att vi nu förstår hur olika temperaturer kan ge upphov till elektriska nervsignaler (Figur 2).

Högt tryck i forskningen

Medan mekanismerna för temperaturkänslighet beskrevs, kvarstod frågan hur mekaniska stimuli kan utlösa de nervsignaler som gör att vi känner av beröring och tryck. Forskare hade lyckats identifiera mekaniskt känsliga receptorer i bakterier, men receptorer som registrerar tryck och beröring i ryggradsdjur förblev länge okända. Ardem Patapoutian, verksam vid Scripps Research, La Jolla, USA, ville upptäcka de svärfångade receptorerna som gör att våra celler kan reagera på mekaniskt tryck. Patapoutian och hans medarbetare identifierade först en celllinje som svarade med en elektrisk impuls när man försiktigt vidrörde cellmembranet med en mikropipett. Man antog att receptorn som reagerade på tryck kunde vara en jonkanal i cellmembranet och därför gick forskarna vidare och identifierade 72 gener som kodar för möjliga jonkanaler. För att fastställa vilken gen som var ansvarig för

cellens tryckkänslighet inaktiverade man de 72 generna i tur och ordning. När den sista genen inaktiverades försvann cellens känslighet för mekanisk stimulering och ingen elektrisk impuls utlöstes (Figur 3). Man hade upptäckt en ny, tidigare helt okänd, tryckkänslig jonkanal som fick namnet Piezo1 efter grekiskans ord för tryck (πίεση; *piesi*). Ytterligare ett protein, Piezo2, upptäcktes genom dess nära släktskap till Piezo1. I fortsatta studier kunde man visa att Piezo1 och Piezo2 verkligen var jonkanaler som direkt aktiveras av tryck mot cellmembranet.

Figur 3 Patapoutian använde odlade tryckkänsliga celler för att upptäcka en tryckkänslig jonkanal. Efter tålamodsprövande arbete identifierades Piezo1. Därefter identifierades den närbesläktade jonkanalen, Piezo2.

Patapoutians genombrott ledde till en explosionsartad utveckling och en rad studier både från hans laboratorium och andra forskargrupper visade att Piezo2 behövs för kroppens förmåga att känna av beröring på huden. Piezo2 har också en avgörande roll för att registrera musklernas anspänning vilket gör att nervsystemet känner av kroppens olika delar och deras position i rummet, ett sinne kallat proprioception. Senare studier visade att både Piezo1 och Piezo2 har ytterligare livsviktiga funktioner, såsom att registrera tryck i lungor, urinblåsa, tarm och blodkärl.

En sinnrik förklaring

Nobelpristagarnas banbrytande upptäckter av temperatur- och tryckkänsliga jonkanaler förklarade hur värme, kyla och mekaniska stimuli omvandlas till nervsignaler som gör att vi kan uppfatta och anpassa oss till vår omvärld. TRP-kanalerna är centrala för vår förmåga att uppfatta temperatur. Piezo-kanalerna registrerar beröring, våra kroppsdelars position och behövs även för andra fysiologiska processer såsom reglering av blodtryck, andning och röda blodkroppars

volym. Pågående forskning är intensiv och syftar bland annat till att utnyttja temperatur- och mekanokänsliga jonkanaler som måltavlor för att utveckla nya och bättre behandlingsstrategier vid olika sjukdomstillstånd, exempelvis mot kronisk smärta.

Figur 4 *Upptäckterna har förklarat vår livsviktiga förmåga att registrera temperatur, beröring och våra kroppsdelars position i rummet (proprioception). De har betydelse för en rad fysiologiska processer och sjukdomstillstånd.*

Nyckelpublikationer:

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, **Julius D**. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816-824.

Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, **Julius D**. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998;21:531-543.

Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeit KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, **Julius D**. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000;288:306-313

McKemy DD, Neuhausser WM, **Julius D**. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002;416:52-58

Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, **Patapoutian A**. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002;108:705-715

Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, **Patapoutian A**. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010;330: 55-60

Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, Moshourab RA, Wetzel C, Petrus M, Mathur J, Bégay V, Coste B, Mainquist J, Wilson AJ, Francisco AG, Reddy K, Qiu Z, Wood JN, Lewin GR, **Patapoutian A**. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 2014;516:121-125

Woo S-H, Lukacs V, de Nooij JC, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, Jessell TM, Wilkinson KA, **Patapoutian A**. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. *Nature Neuroscience* 2015;18:1756-1762

David Julius föddes 1955 i New York, USA. Han doktorerade 1984 vid University of California, Berkeley och genomförde därefter postdoktoral utbildning vid Columbia University i New York. Sedan 1989 har David Julius bedrivit forskning vid University of California, San Francisco där han nu är professor.

Ardem Patapoutian föddes 1967 i Beirut, Libanon. Som ung flyttade han från det krigsdrabbade Beirut till Los Angeles, USA. Han doktorerade 1996 vid California Institute of Technology, Pasadena, Kalifornien och genomförde därefter postdoktoral utbildning vid University of California, San Francisco. Sedan 2000 bedriver han sin forskning vid Scripps Research, La Jolla, Kalifornien där han nu är professor. Han är Howard Hughes Medical Institute Investigator sedan 2014.

Nobelförsamlingen, som består av 50 professorer vid Karolinska Institutet, utser Nobelpristagare i fysiologi eller medicin. Utredningsarbetet genomförs av dess Nobelkommitté. Nobelpriset har sedan 1901 belönat de forskare som gjort de viktigaste upptäckterna till mänsklighetens nytta. Nobelpriset® är Nobelstiftelsens registrerade varumärke