

Kun kosketus sattuu

Pitkäaikainen neuropaattinen kipu on somatosensorisen hermoston vaurion tai sairastilan aiheuttamaa kattaen yli 100 eri tilaa (1). Tavallisesti kipu suojelee lisävahingolta, jotta vamma voi sillä aikaa parantua.

Neuropaattisessa kivussa keskushermoston vaste on epätarkoituksenmukainen. Neuronien synapsien pitkäaikaisen glutamaattivälitteisen potentiaation (LTP) tiedetään liittyvän krooniseen kipuun. Synapsien transmissiokyky tehostuu pitkäaikaisessa kivussa ja neuronit pysyvät ärtyneessä tilassa. Tämä on tavallaan pirullista oppimista, kivun iskostumista aivoihin, sillä LTP:tä pidetään oppimisen neuraalisena perustana. Perifeerisesti säikeiden vaurio voi johtaa ektoopisiin purkauksiin, ionikanavien toimintojen muutoksiin ja virheelliseen signaalointiin. Aksonivaurion myötä glia ja autonomisen hermoston neuronit saattavat edistää kipua ylläpitäviä prosesseja.

Karoliinisen sairaalan tutkijat havaitsivat hiljattain, että tavanomaisesti miellyttävää kosketuksen tunnetta välittävät neuronit muuttavat toimintojaan ja alkavat välittää kipuaistimusta hermovaurion yhteydessä (2). Kroonisessa kivussa tavallinen kosketus voi muuttua kivuksi, mutta aiemmin tämän aistimuksen mekanismit ovat olleet tuntemattomia. Tutkijat havaitsivat, että sensoristen neuronien mikroRNA säätelee sitä, millaiseksi kosketus koetaan. Professori Patrick Ernforsin mukaan kosketukselle herkien neuronien toiminnan muuttaminen selittää kivun pitkittymiseen



Krooninen neuropaattinen kipu ei näytäkään johtuvan kipua välittävien neuronien herkäistymisestä vaan kattavammasta kosketusaistin yliherkäistymisestä.

liittyvää yliherkäistymistä.

Kipua aistivien iholla olevien hermonpäätteiden depolarisaatiokynnys on korkea, mutta ihokarvojen läheisyydessä sijaitsevien kosketusta aistivien mekanoreseptorien reaktiokynnys on matala. Tämä ero mahdollistaa kyvyn erottaa vaarattomia ja vaarallisia mekaanisia ärsykeitä toisistaan.

Uusia mahdollisuuksia neuropaattisen kivun hoitoon

Tietty mikro-RNA ryhmä (miRNA-183) muokkaa perifeeristä mekaanisista ärsykeistä peräisin olevaa aisti-informaatiota välittävien dorsaalisten juuriganglioiden neuronien (DGN) toimintaa säätelemällä noin 30 kivun aistimukseen liittyvän geenin toimintaa. Tutkijat kehittivät hiirikannan, josta kyseinen ryhmä puuttui. Hiirikantoja risteyttämällä miRNA-183 eliminoitiin joko kaikista DGN neuroneista tai vain kosketukselle herkäistä neuroneista. Tässä neuropaattisen kivun hiirimallissa nimenomaan kosketusaistia välittävien hermosolujen aktivaatio aiheutti kipukäyttäytymistä (3).

Kalsium-kanavat ovat välttämättömiä kipuaistimuksen johtumiselle. Gabapentiinin tiedetään estävän näiden kanavien toimintaa. Tutkijat havaitsivat gabapentiinin vähentävän

neuropaattisen kivun hiirimallissa kosketusaistin välittämää kipukäyttäytymistä. He havaitsivat myös yli 200 ihmisen aineistossa käänteisen korrelaation miRNA-183 ryhmän ja kalsium-kanavien (CACNA2D1 ja CACNA2D2) ja kanaviin liittyvien proteiinien välillä, mikä on johdonmukainen havainto hiirimallin löydöksen kanssa. Krooninen neuropaattinen kipu ei siten näytäkään johtuvan kipua välittävien neuronien herkäistymisestä vaan kattavammasta kosketusaistin yliherkäistymisestä.

Havainto auttaa kehittämään uusia neuropaattisen kivun hoitomahdollisuuksia. Seuraava askel on selvittää, mitkä tekijät vaikuttavat miRNA-183 ekspressioon, joka on aktiivisempaa kehityksen aikana kuin täysi-ikäisenä. Periytyvä alttius neuropaattiselle kivulle saattaa välittyä juuri miRNA183 ekspression kautta.

1. Meacham K, Shepherd AM, Mohapatra DP, Haroutoumian S. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. *Curr Pain Headache Rep* 2017 Jun;21(6):28. doi: 10.1007/s11916-017-0629-5
2. Cassels L, Barde Y-A. Scaling pain threshold with microRNAs. *Science* 2017;356:1124-1125.
3. Peng C, Li L, Zhang M-D, Bengtsson Gonzales C, Parisien M, Belfer I, Usoskin D, Abdo H, Furlan A, Häring M, Lallemand F, Harkany T, Diatchenko L, Hökfelt T, Hjerling-Leffler J & Ernfors P. MiR-183 cluster scales mechanical pain sensitivity by regulating basal and neuropathic pain genes. *Science* 2017;356:1168.