

# International Narcotics Research Conference (INRC)

6.–11.7.2003 Perpignan, Ranska

Vesa Kontinen

## Yli kolme vuosikymmentä opioiditutkimusta

INRC on opioiditutkimuksen tärkein vuosittainen kansainvälinen kokous, joka tänä vuonna järjestettiin 34. kerran. Kokous saatiin kaksi vuotta sitten Helsinkiin Liisa Ahteen, Pirkko Paakkarin ja Eija Kalson ponnistelujen tuloksena. Tällä kertaa vuorossa oli helteinen Perpignan aivan Etelä-Ranskassa, Välimeren rannalla, Espanjan rajan tuntumassa. Järjestelytoimikunnan puheenjohtajana toimi delta- ja kappaopioidireseptorien kloonaamisesta ja vastaavista poistogeenisistä hiiristä tunnetuksi tullut Brigitte Kieffer Strasbourgista. Kokoukseen osallistui noin 300 tutkijaa. National Institute of Drug Abuse jakaa melko avokätisesti matka-apurahoja nuorille amerikkalaisille post-dockeille, joten heitä oli paikalla jälleen runsaasti. Lähes kaikki Yhdysvalloissa työskentelevät ulkomaalaiset tutkijat sen sijaan olivat joutuneet jäämään pois USA:n erittäin hankalan viisumitalanteen takia.

## Loistavia luentoja

Kokouksen kaikki plenary-luennoitsijat olivat ranskalaisia. Kenties koko viikon mielenkiintoisimman luennon piti tulevaksi nobelistiksikin veikkailtu Michael Lazdunski Valbonnesta otsikolla ”Sensing with ionic channels”. Jatkuvasti avoinna olevat (background) K<sup>+</sup>-kanavat perifeerisissä hermopäätteissä selittävät mekaanisen ärsytyksen ja alhaisen pH:n aiheuttaman kivun aistimisen, ja niillä voi olla merkitystä myös lämpöaistimuksen välittymisessä lämpötiloissa jotka eivät vielä aktivoi vanilloidireseptoreja. Höyrystyvät anesteetit vaikuttavat kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla näiden kanavien aktiivisuuteen keskushermostossa, mikä saattaa

olla hyvinkin mielenkiintoista anestesiamekanismin tutkimuksen kannalta. Jean-Pierre Changeux Pariisista puhui nikotiiniaddiktion molekulaarisista mekanismeista, ja Joel Bockaert G-proteiniinireseptorien ”taianomaisen” C-terminaalisen hännän säätelyproteiineista. Niistä en tosin osannut syttyä luennoitsijan tavoin. Founders Lecturen pitäjäksi oli kutsuttu charmikas Bernard Roques Pariisista. Hän kävi läpi lähes koko mittavan tutkijanuransa keskittyen peptidaasi-inhibiittoreihin, joilla tehostetaan endogeenisten opioidien vaikutuksia. Hän ylitti luentoaikansa noin puolella tunnilla, ja kardioprotektio jäi vielä käsittelemättä.

## Uusia havaintoja

Muita kiinnostavia suullisia esityksiä oli lukuisia. Jennifer Whistler (Berkeley, Kalifornia) esitteli Helsingin kokouksesta pidemmälle hiotun version RAVE-konseptistaan, jossa ehdotetaan että opioidireseptorien desensitisaatio ja endosytoosi oikeastaan estävät opioiditoleranssin syntyä. Koska endosytoosia aiheuttavien ja sitä aiheuttamattomien ligandien vertailu on sitoutumis- ja aktivaatioerojen takia hankalaa, oli tutkimusasetelma käännettykin ympäri muuntelemalla reseptoreja. Professori Lüscher Genevestä piti todella mukaansatempaavan ja selkeän esityksen otsikolla ”Role of GIRK (Kir3) channels in opioid dependence”, vaikka kyseiset G-protein receptor coupled inward rectifying K<sup>+</sup>-kanavat eivät aikaisemmin ole tehneet minuun kovin suurta vaikutusta. Eija Kalso esitti omassa esitelmässään tuloksia tutkimuksesta, jossa remifentaniilin vaikutuksia oli tutkittu funktionaalisella MRI:llä. Ihmisellä tehtyjä kuvantamistutkimuksia oli muuten esillä yllättävän vähän. Pertti Panula oli kutsuttu puhumaan

FMRF-amidien esiintymisestä ja toiminnasta. Pertti piti esityksen neuropeptidi FF:stä myös Helsingin INRC:ssä, ja niinpä tällä kertaa kaikki alkuperäisdata hänen esityksessään oli alle kaksi vuotta vanhaa ja aikaisemmin julkaisematonta! Unkarilainen Maria Wollemann piti 90-vuotispäivänsä kunniaksi pari vuotta aikaisemmin kokoamansa yleiskatsauksen pohjalta kattavan juhluennon opioidipeptidien niistä vaikutuksista, jotka välittyvät muilla mekanismeilla kuin opioidireseptorien kautta.

### Laidasta laitaan

Kokouksessa esitettiin yhteensä 158 posteria, joiden aiheet vaihtelivat molekyylibiologisista havainnoista esimerkiksi seeparakaloilla aina epidemiologiaan selvityksiin. Lääkekemiaa ja molekyyelifarmakologiaa oli esillä noin neljänkymmenen posterin verran, ja yksi kokouksen symposiumeista oli myös omistettu lääketutkimukselle. Opioidireseptorien oligomerisaation mekanismit alkavat olla aika hyvin selvillä, mutta homo- ja heterodimeerien toiminnallisten vaikutusten tutkimus on vasta alussa. Opioidireseptorien polymorfismien epidemiologinen tutkimus vaikuttaa olevan Yhdysvalloissa hyvin rahoitettua, kaiketi addiktio-ongelman poliittisen painoarvon takia. Kim Lemberg kipututkimusryhmästä esitti posterin jossa verrattiin metadonin isomeerien l- ja d-metadonin vaikutuksia akuuteissa kipumalleissa rotalla morfiinin, oksikodonin ja raseemisen metadonin vaikutuksiin. d-Metadonilla ei ole mu-opioidivaikutuksia, ja se olikin tehoton kaikissa tutkituissa kipumalleissa. d-Metadonin mahdolliset NMDA-antagonistivaikutukset joko eivät ole kovin merkittäviä tai ne eivät tule esiin tutkituissa akuutin kivun malleissa. Kim jatkaa selvittämällä asiaa tulehduskivun ja neuropaattisen kivun malleissa. Työssä ovat mukana Eija Kalson johtaman kipututkimusryhmämme lisäksi Irene Kylänlahti ja Jari Yli-Kauhaluoma (Viikki Drug Discovery

Technology Center, Farmasian laitos, Helsingin yliopisto).

### Ei ainoastaan kivusta

Vaikka kokouksen teemana on opioidit, esitykset ovat kiinnostavia paitsi kipu- ja addiktio tutkimuksen, myös esimerkiksi anestesiamekanismien, sydänlihaksen hapenpuutteen, pahoinvoinnin ja kutinan hoidon kannalta. INRC:n aihepiiri on kehittymässä jatkuvasti monipuolisemmaksi: toiminnot ovat ohittaneet rakenteiden tutkimisen, niinkuin postgenomiseen aikaan sopii, ja eri järjestelmien väliset yhteydet korostuvat. Ensi vuonna INRC järjestetään Kiotossa, Japanissa ([www.inrcworld.com](http://www.inrcworld.com)), mutta opioiditutkimuksen eturintamaan voi tutustua myös Euroopan opioidikongressissa Visegradissa, Unkarissa ([www.eocweb.com](http://www.eocweb.com)).

### Ranskan maanteillä

Matkasimme Perpignaniin Brysselistä pienellä punaisella urheiluautolla, ja onnistuimme välttämään pahimmat liikenneuhkat joita menomatalla aiheuttivat Välimeren rantaan kiihuhtavat hollantilaiset ja saksalaiset, ja palatessa samalla asialla olevat ranskalaiset. Vaikka Perpignanista ei mainittavia matkailunähtävyyksiä löytynytäkään, Etelä-Ranska on muuten todella kaunista ja mielenkiintoista seutua. Parilla viinitilallakin tuli vierailtua. Kiitän Suomen Anestesiologiyhdistystä saamastani matka-apurahasta! □

---

Vesa Kontinen

LT, dosentti, vs. sairaalalääkäri

Leikkausosasto, HUS Jorvin sairaala  
Biolääketieteen laitos / farmakologia,  
Helsingin yliopisto

[vesa.kontinen@helsinki.fi](mailto:vesa.kontinen@helsinki.fi)