

Lääkkeitä luonnosta



Monet nykyisin käytettävät lääkeaineet ovat kotoisin luonnosta. Lääketeollisuus seuroo luonnonaineita jatkuvasti, sillä niistä uskotaan löytyvän uusia, hyviä lääkekandidaatteja.

Sisko Loikkanen

Lääketeollisuus on vuosia ollut kiinnostunut etenkin makrosykleistä, isohkoista rengasmaisista rakenteista, jotka alun perin löytyivät luonnosta.

Monet luonnon makrosyklit ovat ehtineet lääkkeiksi asti.

”Esimerkiksi rifamysiini-antibiootti on bakteerin luontaisesti valmistama makrosykli”, kertoo saksalainen professori **Andreas Kirschning** Hannoverin Leibnitz-yliopistosta.

Myös lääkeaineena tunnettu peptidi nimeltään siklosporiini on makrosykli, joka on lähtöisin sienistä. Siklosporiinia käytetään muun muassa elinsiirtoleikkauksen jälkeen estämään hyljintäreaktiota.

Toisen hyljinnäestölääkkeen rapamysiinin tuottaa puolestaan bakteeri, joka aikoinaan löytyi Pääsiäissaarelta.

Lääkeyhtiö Bayerissa työskentelevä toinen saksalaisprofessori **Eckhard Ottow** kuvaa makrosyklejä ”lineaarisiksi molekyyleiksi, jotka taivutetaan rengasmolekyyliksi”. Hiiliatomeista rakentuva bentseenirengas ei kuulu makrosykleihin.

”Mutta jos tehdään sellainen rengas, jonka muodostavat useat bent-

seenirenkaat, silloin puhutaan jo makrosyklistä”, Ottow selvittää.

Aromaattisia tai heterosyklisiä rengasrakenteita sisältäviä makrosyklejä on tutkimuksen kohteena kokonainen kirjo. Lääkekehittäjiä makrosyklit kiinnostavat hyvien ominaisuuksiensa vuoksi.

”Vaikka ne ovat osin jäykkiä molekyylejä, niissä on myös tarvittavaa joustavuutta”, Kirschning sanoo.

Jotta lääkeaine pääsee vaikuttamaan siellä missä pitää, ratkaiseva hetki on sen kohtaaminen kohdemolekyylin kanssa. Siinä makrosykli on erinomainen toimija, joka mukautuu helposti kohdeproteiinin pintaan.

”Uskon tämän olevan yksi syy siihen, että luonto on kehittänyt tällaisia makrosyklejä ja että ne ovat säilyneet molekyylin evoluutiossa.”

Apuna bioteknologia

Makrosykliden toinen etu on, että niissä on valmiina rakenteet, joiden avulla ne kykenevät tunkeutumaan solun sisään.

”Lisäksi lääketeollisuus on yleisesti-

kin kiinnostunut molekyyleistä, joilla on suuri pinta-ala. Isoja molekyylejä voidaan muotoilla ja muunnella erilaisiin vuorovaikutustilanteisiin ja erilaisiin kohteisiin”, Ottow perustelee makrosykliden suosiota.

Luonnon lisäksi myös kemistit osaavat rakentaa makrosyklejä.

Joskus prosessi tosin on liian työläs tai monimutkainen. Makrosyklisen yhdisteen kokonaissynteesi laboratoriossa voi vaatia jopa 25 reaktioaskelta.

Kirschningin mukaan silloin kannattaa yhdistää synteessimenetelmiin modernia bioteknologiaa. Sopivat mikro-organismit tuottavat makrosykliden nopeasti ja kätevästi. Sen jälkeen molekyylejä voidaan muunnella kemiallisesti. Joskus muutoksen tekoon riittää pelkkä entsyymi.

Kemistin tehtäväksi saattaa kuitenkin jäädä työn viimeistely.

”Jos lääkkeessä on esimerkiksi elävälle luonnolle vieras fluoriatomi, kemisti miettii, miten se saadaan liitettyä molekyyliin ja myös bioteknologiseen prosessiin”, Kirschning sanoo.

» » »

”Eurooppa kilpailee fiksuudella”

Maailman suurimmat lääkeyritykset ovat yhdysvaltalaisia, mutta saksalaisprofessorit pitävät Euroopan lääketieteellisuutta kilpailukykyisenä giganttien rinnalla.

”Amerikkalaiset ovat kaikki globaaleja toimijoita, mutta ei Euroopassakaan huonosti mene. Me pärjäämme fiksuudella”, sanoo lääkeyhtiö Bayerissa työskentelevä Eckhard Ottow ja luettelee menestyviä eurooppalaisfirmoja: Bayerin lisäksi Boehringer Ingelheim, Merck, Sanofi.

”Vielä emme voi kilpailla yhdysvaltalaisien kanssa koossa, mutta toivottavasti sekin joskus muuttuu.”

Hannoverilaisyliopiston Andreas Kirschning paljastaa olleensa skeptinen, kun lääkeyritysten fuusiot käynnistyivät.

”Se ei tehnyt hyvää yrityksille. Tuli tunne, että Amerikka dominoi täysin globaalia bisnestä, mutta

enää en ole samaa mieltä”, Kirschning sanoo.

”Euroopassa on yhä potentiaalia. Voimme joillakin aloilla menestyä myös maailmanlaajuisesti.”

Kehityspotki ei lyhene

Yhden lääkkeen kehitys vie yhä jopa 15 vuotta. Voivatko nyky menetelmät lyhentää pitkää prosessia?

Eivät, Ottow vastaa.

”Ala on niin tiukkaan säännelty. Lääke pääsee markkinoille vasta, kun sille on tehty kaikki pakolliset tutkimukset ja testit. Turvallisuusvaatimukset ovat kovat.”

Tiedon lisääntyessä lääketieteellinen joutuu täyttämään yhä enemmän kriteereitä.

”Jos tautiin on jo olemassa lääkeaine, uuden potentiaalisen lääkeaine-ehdokkaan kohdalla pitää osoittaa sen paremmuus.”

Vaikka nykyisin on erilaisia vasta-ainehoitoja ja vasta-aine- ja lääkehoidon yhdistelmiä, Ottow uskoo tulevaisuuden olevan yhä avoinna pienille lääkeainemolekyyleille.

Niiden etsimiseen on kehitetty erittäin tehokas menetelmä, paralleelisynteesi, jossa tehdään synteesiä pienessä mittakaavassa rinnakkain. Aikaa säästävää menetelmää toimii kiinteäfaasitekniikalla.

”Kun etsitään parasta lääkemolekyylejä, on tärkeää tuottaa tutkittavaksi laaja kirjo yhdisteitä. Lopulta löytyy yksi, jota voidaan lähteä kehittämään.”

Lisäksi paralleelisynteesissä syntyvät ainemäärät ovat bio- tai solukemiallisiin tutkimuksiin riittäviä mutta samalla pieniä.

”Jos aine osoittautuu epäaktiiviseksi, se voidaan heittää pois, eikä jätettä juuri synny.”



Hannu Koistinen

Saksalainen Eckhard Ottow (vas.) ja Helsingin yliopiston professorit Kai Nordlund ja Kristiina Wähälä vaihtamassa ajatuksia kongressin yhteydessä järjestetyllä vastaanotolla.



Kemistiä tarvitaan myös silloin, kun makrosykli ei ole sellaisenaan tarpeeksi vakaa tai riittävän aktiivinen. Molekyyli voi olla myös myrkyllinen. Silloin sitä joudutaan hiomaan paremmaksi.

”Tässä tapauksessa se voidaan tehdä kokonaan synteettisesti. Vaih-toehtoisesti eristetään luonnon läh-teestä makrosykliä ja tehdään siihen osasynteesi niin, että molekyyli saa-daan stabiiliksi ja vähemmän toksiseksi”, Ottow kertoo.

Makrosyklien valmistamisessa voidaan hyödyntää myös mikrobien geneettistä muuntelua, joka tuo molekyyliin lisää monimuotoisuutta.

Kirschning ottaa esille tänä syksynä Nobelilla palkitun löydön, malaria-lääke artemisiinin.

”Sen teollinen valmistus on hieno esimerkki siitä, kuinka moderni bioteknologia on yhdistetty kemialliseen synteisiin.”

Sienestä silmälääkettä

Luonnonaineista kehitetään lääkkeitä myös Suomessa. Pohjoisilla turvemailla kasvavien mäntyjen juurissa

Luonnonaineista kehitetään lääkkeitä myös Suomessa.

elää *Phialophora lignicola* -niminen sieni, jonka tuottamien yhdisteiden on todettu olevan antioksidanttisia.

Luonnonvarakeskus Luke kasvat-taa sieniä Parkanon toimipisteessään ja tuottaa niistä uutteita, jotka se toimittaa edelleen Helsingin yliopiston kemian laitokseen.

Siellä professori **Kristiina Wähälän** tutkimusryhmä kehittää menetelmiä, joilla uutteen ainesosia päästään tutkimaan tarkemmin. Hankkeessa ovat mukana myös Tampereen yliopisto ja tamperelaisia lääkealan yrityksiä.

Uutteesta on jo löytynyt lupaa-ivia ominaisuuksia. Niiden perus-teella näyttää mahdolliselta kehittää aineesta lääke silmän rappeumatautiin ja ehkä myös muihin sairauksiin, esimerkiksi nivelrikkoon.

”Tällä hetkellä tiedetään, että uut-teessa on hyvin pieniä molekyyliä mutta lisäksi todella suuria makro-syklisiä rakenteita”, Wähälä kertoo.

Jatkossa on tarkoitus selvittää, mil-

Monipuolistuva lääkeala

Helsingissä pidettävä Fin-MedChem-kongressi kumpuaa Suomen jäsenyydestä Euroopan lääkekemian järjestössä EFMC:ssä.

”Järjestössä on maakohtainen klubi, jonka puitteissa olemme joka toinen vuosi järjestäneet lääkeainekemian konferensseja”, professori Kristiina Wähälä kertoo.

Tänä vuonna kokouksen ohjelmaan kuului orgaanisen kemian ja lääkeainekemian lisäksi peptidikemiaa, vihreää kemiaa, molekyyllimallinnusta sekä biologiaa ja mikrobiologiaa.

Konferenssin luennot ja sekä puhujien että yleisön monipuoliset taustat kertovat omaa tarinaansa siitä, mihin lääkeala on menossa. Vaikka monet lääkemolekyylit valmistetaan yhä orgaanisen kemian konsteilla, moderni biotekniikka ja mikrobiologia ovat tulossa mukaan entistä vahvemmin.

Eri alojen esityksiä sijoitettiin strategisesti samoihin sessioihin.

”Monet kertoivat kuunnelleensa muutkin kuin oman erikoisalansa luennot ja oppineensa paljon uutta.”

laisista bioaktiivisista aineista on kyse. Sitä Wähälä pitää haasteena.

Työn vaativin osuus on saada aineet erotettua toisistaan ja otettua talteen kokonaisuuksina niin, etteivät ne hajoa eristysvaiheessa.

”Olemme miettineet sitäkin, että orgaanisen synteessin keinoin voisimme ehkä muokata seosta niin, että saisimme yhdisteet paremmin eristettyä.”

Luonnon lääkkeistä puhuttiin Helsingin yliopistossa elokuun lopussa järjestetyssä FinMedChem-kongressissa. Kongressin teemana oli tänä vuonna *Emerging targets and molecules in middle space*. □

Kirjoittaja on kemian diplomi-insinööri ja tiedetoimittaja.
sisko.loikkanen@yle.fi