

Koronalääke-ehdokkaita on tutkijoiden tähtäimessä valtava määrä. ”Erityisesti muutama on noussut tarkempaan syyniin”, kertoo professori Ilkka Julkunen.

Esko Keski-Oja

Lääketutkijoiden jahti kiihtyy

■ **Uutta koronavirusta vastaan ei toistaiseksi ole lääkettä. Johonkin muuhun sairauteen tarkoitettu lääkitys saattaisi kuitenkin toimia myös covid-19-taudin hoidossa.**

EMMA KAUSTARA

Kokonaan uuden lääkkeen kehittäminen on prosessi, joka vie vähintään vuosikymmenen. Täsmälääkettä maailmalla juuri nyt riehuvaa koronavirusta vastaan ei siis ehditä rakentaa alusta alkaen.

Nopeampi vaihtoehto on kokeilla, tepsisikö jokin markkinoilla jo oleva aine myös covid-19-tautiin. Asiaa tutkitaan laajalla rintamalla.

”Seulonassa on valtava määrä lää-

keaineita”, toteaa virusopin professori **Ilkka Julkunen** Turun yliopistosta.

Yhdisteistä pyritään soluviljelmien avulla selvittämään muun muassa sitä, voisivatko ne vaikuttaa viruksen tunkeutumiseen soluun, sen lisääntymiseen solun sisällä tai vapautumiseen solusta.

Tämän hetken potentiaalisimmat vaihtoehdot on kuitenkin rajattu muutama.

”Maailman terveysjärjestö WHO on aloittanut avoimen lääketutkimuksen neljästä kandidaatista”, Julkunen kertoo.

WHO:n esille nostamista ehdokkaisuista ensimmäinen on remdesiviiri. Toisena tulee hydroksiklorokiini tai sen kanta-aine klorokiini.

Kolmas vaihtoehto on lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä. Neljäs mahdollinen kandidaatti on sama yhdistelmä, johon on lisätty vielä interferoni beta-1a:ta.

Kaikkia näitä saa ainakin joissakin maissa hyödyntää jonkin ihmisten tai eläinten sairauden hoitamiseen. Näin ne olisivat periaatteessa käytettävissä heti myös uuden koronaviruksen aiheuttaman covid-19-taudin hoidossa, jos niistä vain on siinä hyötyä.

”Ensin pitää kuitenkin määrittää, toimivatko ne tehokkaasti ja turvallisesti koronavirusta vastaan”, Julkunen painottaa.

Lääkkeen käytön pitää siis perustua näyttöön valmisteen tehosta ja turvallisuudesta. Niiden osoittaminen kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa vaatii sekin aikaa, joten aivan pikaisesti ei koronäläkettä löydy tälläkään keinoin.

Tärkeää on muun muassa haittavaikeutusten minimoiminen.

”Tosin jos kyseessä on vakava, henkeä uhkaava ja hoitamattomana kuolemaan johtava tauti, kuten covid-19 pahimmillaan on, tulee pohtia tarkasti hyödyn ja haitan suhdetta.”

Rasittava painostus

Koronäläketutkimuksen tahti on siis kova. Siellä täällä vauhtia kiihdyttää kuitenkin paitsi tutkijoiden oma into myös päivänpoliittiset syyt. Tieteen tekijöitä saatetaan potkia eteenpäin ja johonkin tiettyyn suuntaan turhankin kiivaasti.

”Näin lääkekehittäjänä on stressaavaa lukea esimerkiksi **Donald Trumpin** twiittejä”, puuskahtaa Turun yliopiston farmakologian ja lääkekehityksen professori **Ullamari Pesonen**.

”On ongelmallista, että lääkekandidaattia ajaa potilaiden käyttöön tiedeyhteisön huolellisen tutkimuksen sijaan Yhdysvaltain presidentin aavisutus.”

Ongelman ydin piilee siinä, että korkealta taholta tuleva viesti tai jopa suoranainen painostus voi vinouttaa tutkimukselle jaettavia resursseja ja

vääristää tutkimuksesta tehtäviä johtopäätöksiä.

Pahinta on, että tämä tapahtuu tilanteissa, jossa erityisesti pitäisi keskittyä niihin lääketutkimuskohteisiin, jotka ovat tieteen silmissä parhaita.

Hydroksiklorokiinin erinomaisuutta korostava presidentillinen ohjaus saattaa toki osua oikeaan. Yhdiste voi osoittautua toimivaksi lääkkeeksi koronataudin hoidossa, mutta minkäänlaisia varmuutta asiasta ei toistaiseksi ole.

”Sinänsä lupaavat alustavat tulokset ovat peräisin pienen otoksen pilottitutkimuksista”, Pesonen painottaa.

”Niistä ei pidä uutisoida sävyyn, että nyt on kaikki ratkaistu.”

Tepsisikö malarialääke?

Viruslääkkeet toimivat eri tavoin. Monet lääkeaineet vaikuttavat suoraan virukseen ja sille olennaisiin entsyymeihin, kuten eri polymeraaseihin ja proteaaseihin.

Toiset muuttavat isäntäsolun ympäristöä virukselle epäsuotuisaksi, kolmannet vahvistavat ihmisen omaa immunipuolustusta.

Näin koronavirus toimii

Kun virus on pujahtanut ihmisen elimistöön, se tunnistaa tietyn reseptorin solujen pinnassa. Reseptori on kuin ovi, jonka virus avaa ja pääsee näin tunkeutumaan solun sisuksiin.

Solun sisällä virus hyödyntää isäntäsolun prosesseja, joiden avulla se monistaa itseään. Lopulta isäntäsolu hajoaa ja päästää näin uudet virukset matkaan tartuttamaan seuraavia soluja.

Uusi koronavirus Sars-CoV-2 sitoutuu ACE2-reseptoriin, joita on erityisesti ihmisen keuhkojen pintasolukossa ja verisuonten seinämissä.

Juuri siksi covid-19-tauti aiheuttaa etenkin keuhko-oireita. Jos keuhkoepiteeli lakkaa toimimasta, keuhkot eivät enää pysty vaihtamaan kaasuja, ja niihin kertyy nestettä.

Presidentilliseen suosioon nousseita hydroksiklorokiinia ja klorokiinia käytetään erityisesti malarian ja nivelreuman hoitoon.

Hydroksiklorokiinin tarkkaa vaikutusmekanismia virusta vastaan ei vielä tunneta. Yksi teoria on, että lääke saa isäntäsolun pH-ympäristön muuttumaan tavalla, joka vaikuttaisi viruksen kykyyn toimia solussa.

”Fuusio solun ja viruksen välillä tarvitsee tietyn pH-ympäristön, jonka hydroksiklorokiini tämän teorian mukaan siis muuttaisi epäsuotuisaksi.”

Toisen teorian mukaan hydroksiklorokiini taas vaikuttaisi nukleiinihappojen monistukseen.

Koronavirusta vastaan hydroksiklorokiini ja klorokiini joka tapauksessa toimisivat samalla tavoin, ja niiden oletetaan myös olevan yhtä tehokkaita.

Kehittyneissä maissa hydroksiklorokiinia suositaan enemmän kuin klorokiinia. Syynä on, että ensin mainitusta on saatavilla enemmän kliinistä tietoa, ja sillä esimerkiksi tiedetään olevan vähemmän haittavaikutuksia.

”Klorokiini taas on laajemmin käytössä alemman tulotason maissa, joissa sillä hoidetaan malariaa.”

Hydroksiklorokiinin soveltuvuudesta koronäläkkeeksi on käynnissä lukuisia laajoja tutkimuksia, muun muassa iso eurooppalainen yhteishanke. Pesonen seuraa etenkin hiljattain startannutta norjalaista tutkimusta.

”Norjan tilanne on todennäköisesti parhaiten verrattavissa Suomen oloihin, meidän hygieniakulttuuriimme, paikalliseen vastustuskykyyn ja muihin tekijöihin.”

Uutuus kovaan testiin

WHO:n listalla ensimmäisenä mainittu remdesiviiri on vaikutusmekanismiltaan viruksen rna-polymeraasin estäjä. Rna-polymeraasi on entsyymi, jota tarvitaan viruksen monistumiseen.

Polymeraasi lukee viruksen rna-muotoisen perimän ja kopioi sen yhdeksi suureksi proteiiniksi. Polymeeraasin estäjinä toimivat lääkkeet ovat nukleosidi- tai nukleotidianalogeja, jotka sitoutuvat viruksen rna-rihmaan.

”Tällainen viruslääke liittyy viruksen rna:han ja estää rna-polymeraasia jatkamasta toimintaa ja monistamasta viruksen geenejä.”

» » »

Me ihmiset olemme dna-pohjaisia, eikä meillä ole vastaavaa rna:ta monistavaa entsyymiä. Rna-polymeraasiin vaikuttavilla lääkeaineilla on siksi todennäköisesti vähemmän haitallisia vaikutuksia ihmiselle.

Remdesiviiri on lääkeaineena niin uusi, että siitä on ehtinyt markkinoille asti vasta yksi johdannainen, joka on tarkoitettu eläimille.

Interferoni voisi antaa immuunipuolustukselle lentävän lähdön taistelussa virusta vastaan.

”Yhdysvaltain lääkevirasto FDA on hyväksynyt yhden remdesiviirin versiosta käytettäväksi kissojen hoidossa.”

Ihmisten hoidossa lääke on vasta kokeellisella asteella. Sitä kehittää amerikkalainen biolääkeyhtiö Gilead Sciences, jolla ovat menossa kolmannen vaiheen ihmistestit.

Remdesiviiriä on testattu kahteen maailmalla aiemmin raivonneeseen vaaralliseen taudinaiheuttajaan, mers-virukseen ja ebolavirukseen. Niihin sillä ei kuitenkaan ollut merkittävästi parempaa tehoa kuin vertailulääkkeillä.

Tutkimuksellista lääkeainetta voidaan luovuttaa myös potilaiden hoitoon niin sanotussa *compassionate use* -ohjelmassa. Näin on toiminut myös Gilead, joka on humanitaarisista syistä jakanut lääkekandidaattiaan eri maihin liki 2 000 potilaalle.

”Gilead on arvostettu lääkealan yritys, joka mitä luultavimmin tekee tarkkaa ja huolellista työtä kliinisissä kokeissaan, eikä halua riskeerata tutkimusohjelmaansa hätiköidyillä päätöksillä”, Pesonen arvioi toimintaa.

Koronaepidemian puhjettua Gilead toimitti samassa ohjelmassa erän lääkettä Kiinaan, missä maan tutkijat lähtivät kiireesti jatkokehittämään ja myös testaamaan sitä.

Tietoa pilottitutkimuksen tuloksista ei ole Kiinasta virallisesti vielä kantautunut. Huhtikuun loppupuolella uutisoitiin kuitenkin WHO:n vahingossa julki päässeistä asiakirjoista. Niiden mukaan remdesiviiri ei olisi osoittanut merkittävää tehoa covid-19-taudin hoidossa.

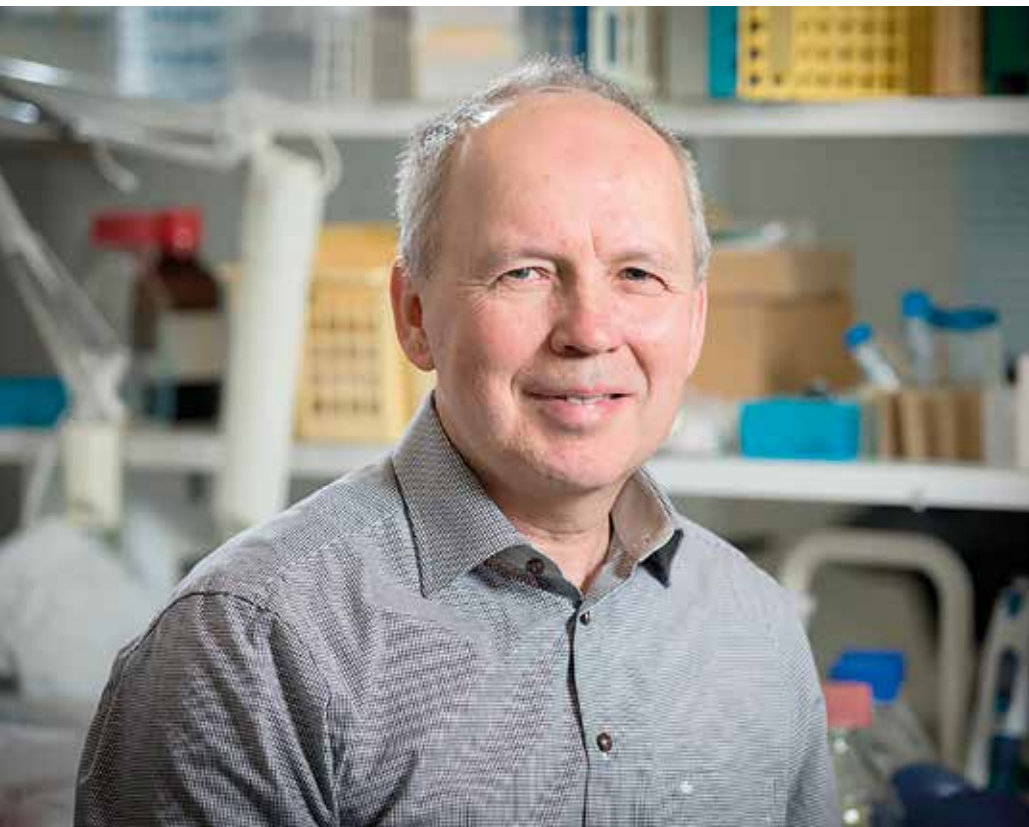
Lääke ei ollut parantanut potilaiden tilaa, eikä myöskään viruksen määrä näiden verenkierrossa vähentynyt. Gilead-yhtiö ei ole samaa mieltä tutkimustulosten tulkinnasta.

Japanissa on saanut myyntiluvan toinen samantapainen rna-polymeraasia estävä lääkeaine, favipiraviiri. Se on tarkoitettu influenssan hoitoon.

Sama lääke hyväksyttiin myöhemmin markkinoille myös Kiinassa, jossa parhaillaan testataan sen tehoa uutta koronavirusta vastaan. Tämänkin lääkekandidaatin toimivuus covid-19:n hoidossa on vielä arvoitus.

”Länsimaisten ja kiinalaisten lääketieteellisten julkaisukäytäntöjen väliset erot sekä viranomaisjärjestelmät ovat tehneet tiedon välittymisestä hankalaa”, Pesonen muotoilee.

Hänen mukaansa maan kulttuu-



Estro Keski-Oja

Dosentti Matti Waris on kiinnostunut interferonin mahdollisuuksista koronataudin hoidossa.

Koronapotilaita hoidetaan oireenmukaisesti

Vaikka suoraan koronavirukseen vaikuttavaa lääkettä ei ole, koronapotilaita hoidetaan heidän oireidensa mukaan.

Covid-19-taudin hoidossa oireenmukainen hoito on myös ehdottoman tärkeää, aivan samoin kuin muidenkin hengitysteiden virustautien kohdalla.

Vakavassa tautimuodossa potilaalle voi kehittyä ARDS eli äkillinen vakava hengitysoireyhtymä (*acute respiratory distress syndrome*).

ARDS-syndroomaa hoidetaan muun muassa kortisonipohjaisilla lääkkeillä. Sairaalapotilaiden hengitystä avustetaan myös happihoidolla.

ARDSin hoitoon on kokeiltu myös turkulaisen Faron Pharmaceuticalsin interferoniläkettä, joka ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa vähensi potilaiden kuolleisuutta. Se ei kuitenkaan näyttäisi sopivan käyttöön yhtäaikaaisesti hydrokortisonin kanssa. Tutkimukset asiasta jatkuvat.

ri heijastuu myös tutkimuksentekoon niin, että tieteellisessä artikkelissakaan ei välttämättä tarvitse kertoa kaikkea.

”Kiinalaisia tutkimuksia lukiessa tulee joskus olo, että jotakin olennaista jätetään nyt sanomatta.”

Hiv-lääkkeen haitat

WHO:n kolmatta koronälääkekandidaattia eli lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytetään hiv-infektion hoidossa. Molemmat lääkeaineet ovat toimintamekanismitaan proteaasin estäjiä.

Kopioidessaan genomiaan virukset luovat ensin yhden ison proteiinin, jonka proteaasit sitten pilkkovat pienemmiksi toiminnallisiksi proteiineiksi, kuten erilaisiksi viruksen toiminnalle tärkeiksi entsyymeiksi.

Proteiinien tuottamiseen virus hyödyntää omia geenejään mutta isäntäsolun proteiinisynteesiä.

”Virushan on vähän samantapainen kuin loiset. Se tarvitsee isännän pystyäkseen tuottamaan tarvitsemiaan proteiineja”, Ullamari Pesonen kuvailee.

Proteaaseja estävät lääkeaineet häiritsevät tätä virukselle elintärkeää prosessia.

Voisi ajatella, että niistä olisi haittaa vain viruksille, mutta näin ei valitettavasti ole.

Proteaasin estäjillä on sekä lääkeaineen rakenteeseen että vaikutusmekanismiin perustuvia hyvinkin vaikeita ja vakavia haittavaikutuksia.



Turun yliopisto

Professori Ullamari Pesonen on kiinnittänyt huomiota koronälääkekehityksen intensiivisyyteen. ”Nyt mennään eteenpäin todella vauhdilla.”

Immuunipuolustuksen tuki

Neljäs WHO:n ehdottama koronaviruslääke koostuisi lopinaviirin ja ritonaviirin lisäksi vielä interferonista. Interferonit ovat ihmisen solujen erittämiä proteiineja, joita on useanlaisia.

”Interferoni on yksi virusinfektioiden puolustuksen ensimmäisistä linjoista ihmiskehossa”, kertoo Turun yliopiston biolääketieteen yliopistolehtori, dosentti **Matti Waris**.

Lääkkeenä interferoni vahvistaa elimistön omaa immuunipuolustusjärjestelmää. Nykyisin interferoneja käytetään muun muassa C-hepatiitin ja multippliskleroosin eli ms-taudin hoidossa.

Virusinfektiossa syntyy interferonivaste, jossa solut tuottavat interferonia. Näin ne saavat ympärillään olevat solut varautumaan virukseen ja tuottamaan sen toimintaa häiritseviä proteiineja.

Monilla viruksilla on vastakeinona taas toisia proteiineja, jotka aiheuttavat viiveen interferonivasteen muodostumisessa ja immuunipuolustuksen aktivoitumisessa.

Interferonin antaminen lääkkeenä voisi Wariksen mukaan siksi toimia virustaudin varhaisessa vaiheessa, kun keho ole vielä ehtinyt alkaa muodostaa sitä itse.

Lääkkeen avittamana immuunipuolustus saisi ikään kuin lentävän lähdön taistelussaan virusta vastaan.

”Sen sijaan lääkkeenä annettusta interferonista ei välttämättä ole hyötyä enää siinä vaiheessa, kun taudinkuva on pahentunut, ja mikäli luonnollinen interferonivaste on aktivoitunut”, Waris tähdentää.

Eri virusten välillä on kuitenkin eroja siinä, kuinka hyvä suojaus niillä on interferonia vastaan.

”Siksi tämäkin asia täytyy tutkia huolellisesti ennen kuin voidaan varmuudella tietää, onko interferonista hyötyä covid-19-taudin hoidossa.” □

Kirjoittaja on vapaa toimittaja.
emmakautara@gmail.com

”Näin lääkekehittäjänä on stressaavaa lukea Donald Trumpin twiittejä.”