

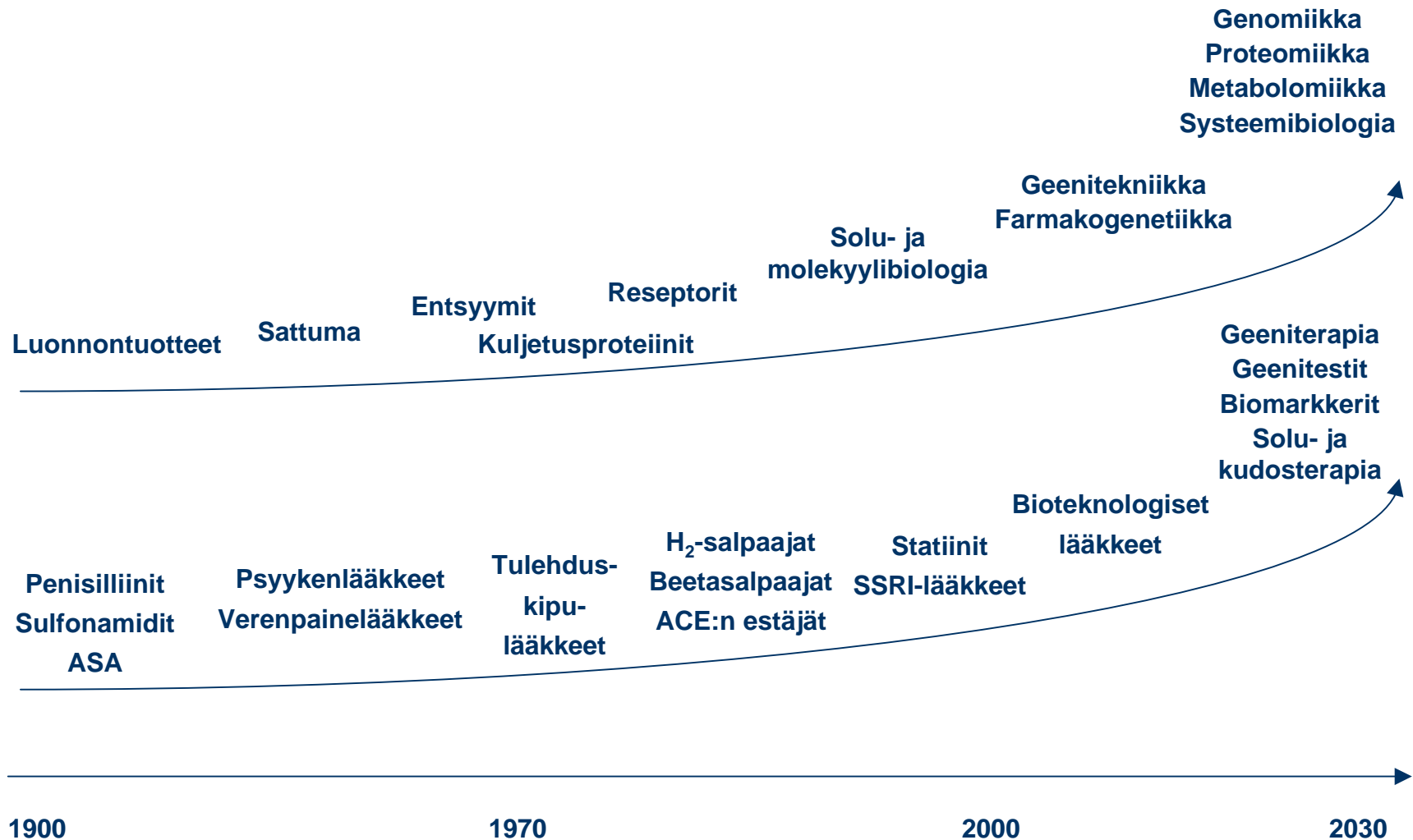
**Valtakunnallinen eettisten toimikuntien seminaari  
14.10.2008, Helsinki**

# **Lääketutkimuksen uudet tuulet**

Heikki Ruskoaho  
Oulun yliopisto  
Biolääketieteen laitos  
Farmakologia ja toksikologia  
Tukija



# Apteekkaritaidosta rationaaliseen lääkesuunnitteluun



# Monet tärkeät lääkkeet on löydetty kasveista

Lääkeaine	Alkuperäkasvi ja eristysvuosi	Käyttö
Digoksiini	Sormustinkukka, 1868	Sydämen vajaatoimintaan
Morfiini	Oopiumunikko, 1806	Kipu
Salisiini	Paju, 1800-luvun alussa	Kuume, kipu, tulehdus
Kiniini	Kiinanpuun kuori, 1817	Malariaan
Efedriini	Efedra, 1885	Astmaan, yskään
Paklitakseli	Marjakuusi, 1969	Kasvainten hoitoon

**Sir James W. Black (Nobel Prize 1988)**

**”The most fruitful basis of the discovery of a new drug is to start with an old drug”**

Pelkonen & Ruskoaho. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, 2003, s. 59



# 'CAME OUT OF CLEAR SKY,' SAYS PRESIDENT'S PHYSICIAN

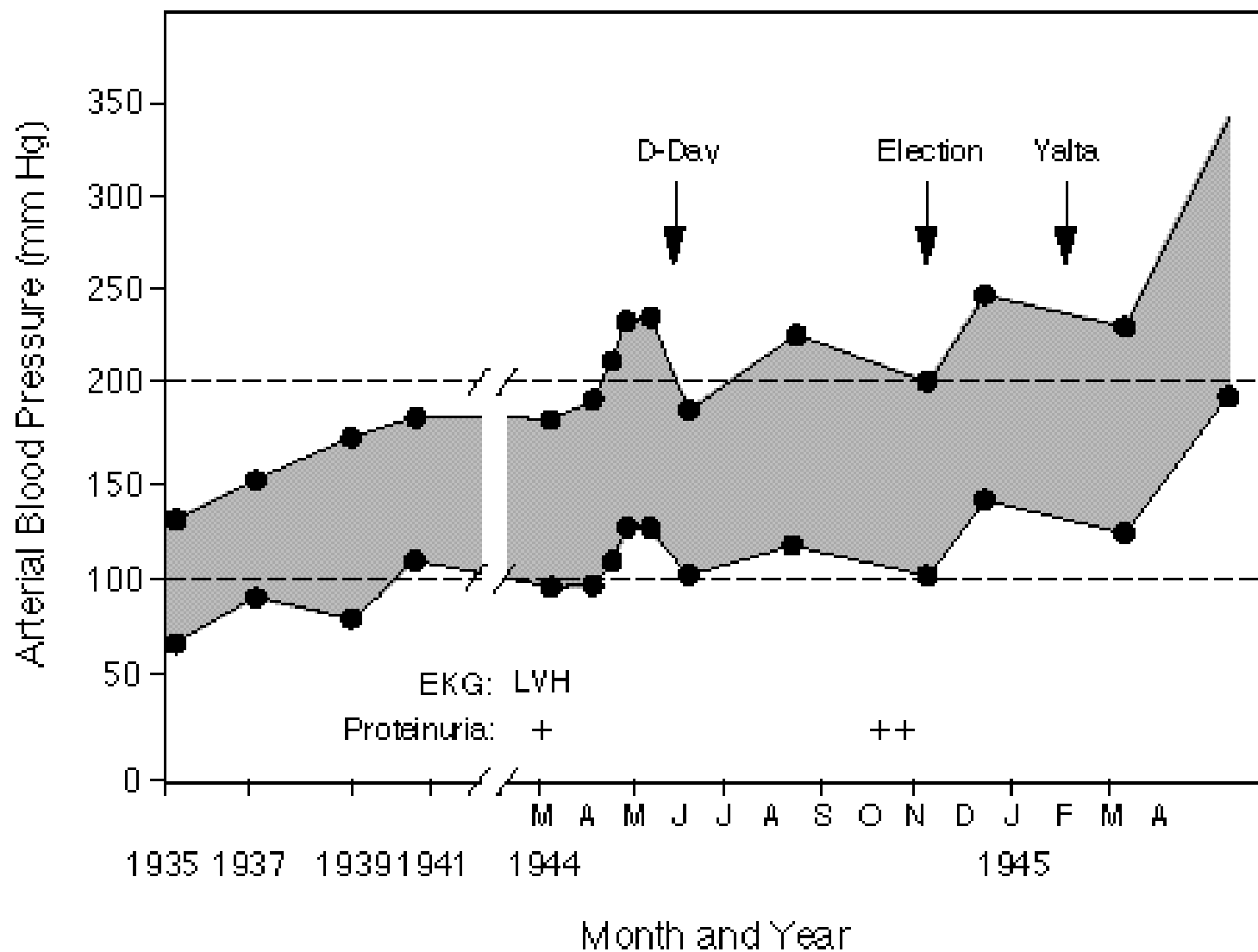
Adm. Ross T. McIntire  
Asserts There Was No  
Indication of Immi-  
nent Danger.

By CHARLES G. ROSS

DEATH DUE TO CEREBRAL  
HEMORRHAGE --- BLOOD  
VESSEL IN BRAIN BROKE

WASHINGTON, April 13 (AP).  
**P**RESIDENT ROOSEVELT  
died from what doctors call  
a cerebral hemorrhage,  
which means a sudden exten-  
sive bleeding in the brain due

# Diastolic and Systolic Arterial Pressure of Franklin D. Roosevelt from 1935 until His Death on April 12, 1945



# Verenpainetaudin lääkehoidon kehittyminen

- ❑ 1857 Kaliumtiosyanaatti
- ❑ 1895 Nitriitit, nitraatit
- ❑ 1945 Natriumnitroprussidi
- ❑ 1945 Hydralatsiini
- ❑ 1949 Heksametoni
- ❑ 1953 Reserpiini
- ❑ 1957 Bretyyli, guanetidiini
- ❑ 1957 Klooritiatsidi
- ❑ 1960 Metyylidopa
- ❑ 1964 Propranololi
- ❑ 1967 Verapamiili
- ❑ 1967 Klonidiini
- ❑ 1969 Pratsosiini
- ❑ 1970 Minoksidili
- ❑ 1977 Kaptopriili
- ❑ 1989 Losartaani
- ❑ 2007 Aliskireeni





CREDIT: CORDELIA MOLLOY/PHOTO RESEARCHERS INC.



# Metabolinen oireyhtymä

## Keskivartalolihavuus ja kaksi muuta kriteeriä

Triglyseridipitoisuus  
≥ 1.7 mmol/l

Kohonnut verenpaine  
≥ 130/85 mm Hg

Keskivartalolihavuus  
Vyötärön ympärysmitta  
Miehet ≥ 94 cm  
Naiset ≥ 80 cm

HDL-  
kolesterolipitoisuus  
Miehet < 1.03 mmol/l  
Naiset < 1.29 mmol/l

Plasman  
glukoosipitoisuus  
Paastoarvo  
≥ 5.6 mmol/l

Laakso M. Metabolisen oireyhtymän uudet kriteerit ja hoito Duodecim 2005;121:1521-1530





# Kehitteillä olevia lääkkeitä liikalihavuuden hoitoon

## Uusia ”läpimurtolääkkeitä”?

- Rimonabantti
- CP-946,598
- SLV-319
- ATL-962 (Setilistaatti)
- AOD9604
- APD356
- PYY3-36
- CB<sub>1</sub> reseptorien antagonisti
- CB<sub>1</sub> reseptorien antagonisti
- CB<sub>1</sub> reseptorien antagonisti
- Estää rasvojen imeytymistä
- Kasvuhormoni analogi, vähentää ruokahalua
- Hypotalamuksen 5-HT<sub>2C</sub>-reseptorien agonisti, vähentää ruokahalua
- PYY analogi, vähentää ruokahalua

Waldman M. Nature Medicine 2006;12:27



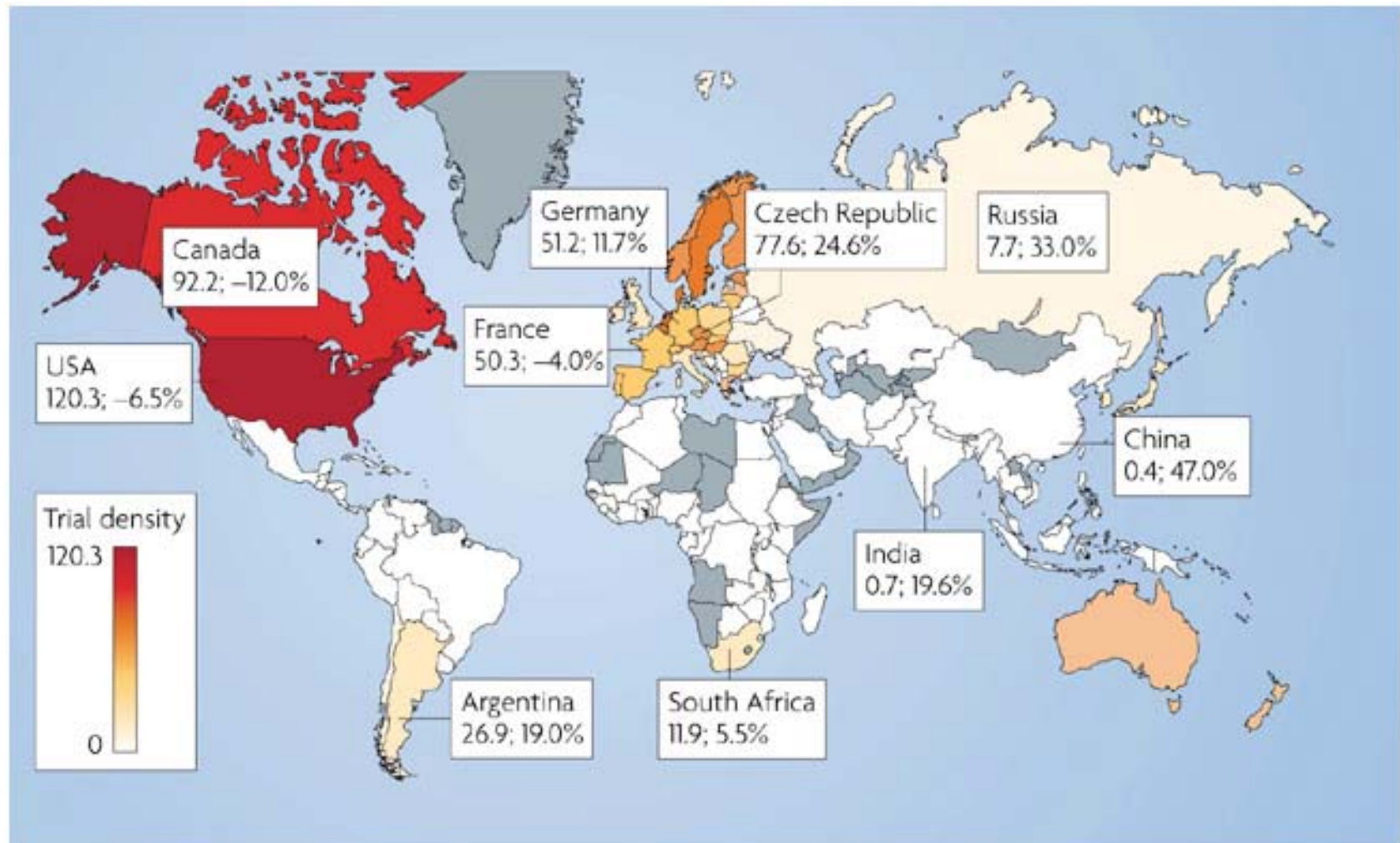
# Kehitteillä olevat lääkkeet terapia-alueittain

Therapeutic/ disease area	Year 1		Year 2		Total		Sites per protocols (n)	Growth* protocols (%)	Growth* sites (%)
	Protocols (n)	Sites (n)	Protocols (n)	Sites (n)	Protocols (n)	Sites (n)			
Oncology	405	13,375	419	10,520	824	23,895	29.0	103.5	78.7
CNS	337	10,141	333	5,753	670	15,894	23.7	98.8	53.2
Cardiology	346	11,166	257	6,888	603	18,054	29.9	74.3	61.7
Infectious	310	6,049	256	4,572	566	10,621	18.8	82.6	75.6
Endocrinology	272	11,120	276	5,677	548	16,797	30.7	101.5	51.1
Respiratory	144	4,637	160	4,237	304	8,874	29.2	111.1	91.4
GI and hepatology	120	5,173	108	3,016	228	8,189	35.9	90.0	58.3
Kidney/urology	94	2,560	114	2,231	208	4,791	23.0	121.3	87.1
Ophthalmology	85	526	92	865	177	1,391	7.9	108.2	164.4
Rheumatology	59	2,972	93	3,295	152	6,267	41.2	157.6	110.9

\*Percentage increase: (number in Year 2)/(number in Year 1) × 100. CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal.



# Kliinisten lääketutkimusten suoritusmaat



Thiers FA ym. Nature Rev Drug Discov 2008;7:13-15



# Uusien lääkkeiden kehittäminen

- Johtoyhdisteet
  - sademetsät, valtameret, kuumat lähteet
- Johtoyhdisteiden synteettiset johdokset
- Elävien solujen tuottamat lääkkeet
  - bioteknisesti valmistetut proteiinimolekyylit
  - ihmisen omien hormonien tuottaminen mikrobeissa
  - ihmisen insuliini 1982
- Uusien kohdemolekyylien tunnistaminen
- Kolmiulotteisen rakenteen selvittäminen
- Tietokoneavusteinen molekyylihallitus ja -suunnittelu
- Kemiallisten yhdisteiden tehoseulonta
- Farmakologiset testimenetelmät
- Kohdennetut lääkkeet (täsmälääkkeet)



# Bioteknologia lääkekehityksessä

- Lääkkeiden valmistus
  - Rekombinanttiproteiinit
  - Monoklonaaliset vasta-aineet
- Uusien lääkkeiden suunnittelu
- Pitkälle kehittyneet terapiat\*
  - Geeniterapia
  - Soluterapia
  - Kudosmuokkausterapia
- Geeni – ja soluterapiatuotteet luokiteltu lääkkeiksi direktiivissä 2001/83/EC; asetus 1394/2007 voimaan 30.12. 2007, käyttöön 30.12.2008.

\*Advanced therapies, Advanced therapeutic medicinal products, ATMP



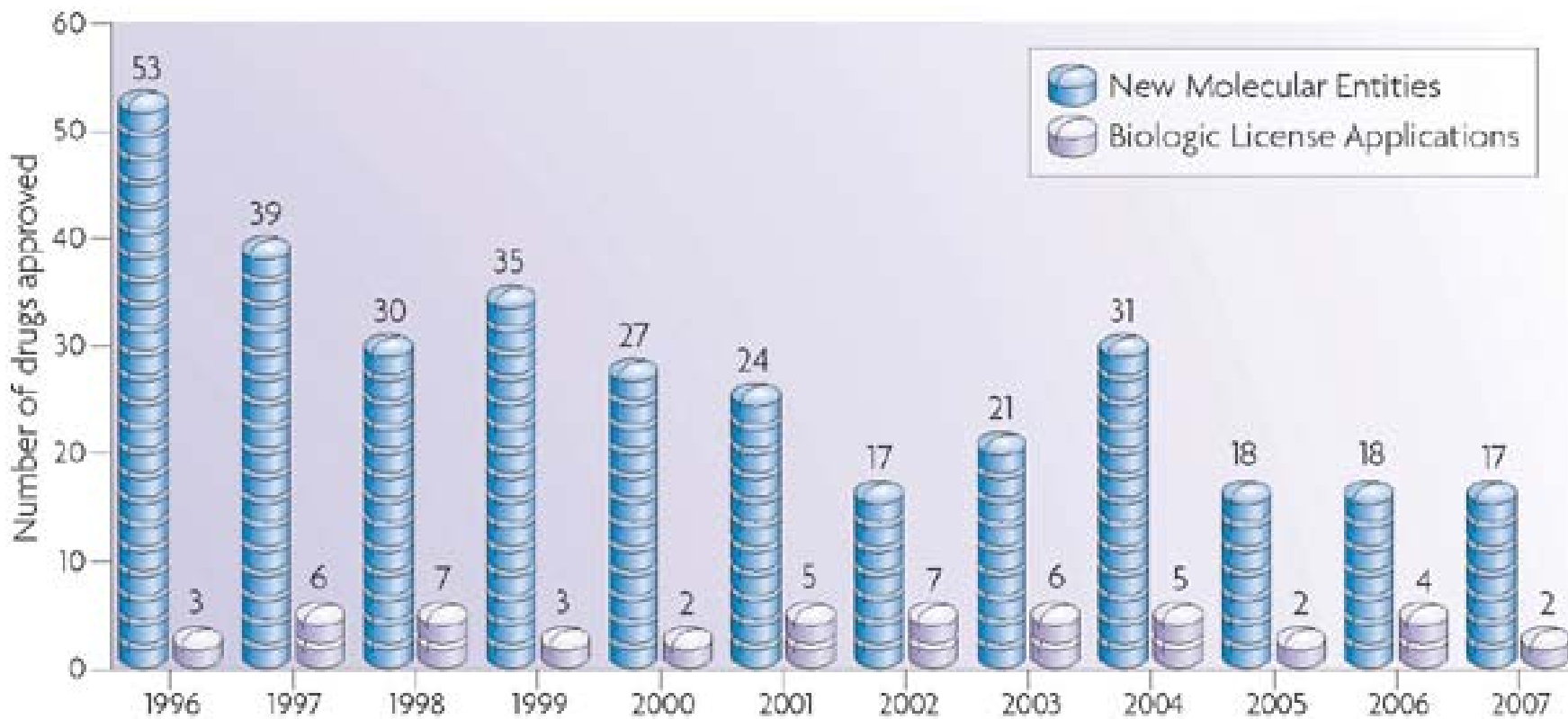
# Bioteknologisesti valmistettuja lääkkeitä

- ❑ Ihmisen insuliini, 1982 Diabetes
- ❑ Ihmisen kasvuhormoni, 1985 Lyhytkasvuisuus
- ❑ Alfainterferoni, 1986 Eräät leukemiat
- ❑ Alteplaasi, 1987 Sydäninfarktit, liuotushoito
- ❑ Erytropoietiini, 1989 Vakavat anemiat
- ❑ Makrofagikasvutekijä, 1991 Luuytimensiirrot
- ❑ Antihemofiliatekijä, 1992 Verenvuototauti
- ❑ Beetainterferoni, 1993 MS-tauti
- ❑ DNAaasi, 1993 Kystinen fibroosi
- ❑ ANP, sydänhormoni, 1995 Sydämen vajaatoiminta
- ❑ Lisproinsuliini, 1996 Diabetes
- ❑ Infliksimabi, 1999 Nivelreuma

Pelkonen & Ruskoaho. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, 2003, s. 62



# FDA:n myöntämät myyntiluvat 1996-2007



Hughes B. Nature Rev Drug Discov 2008;7:107-109

Nature Reviews | Drug Discovery





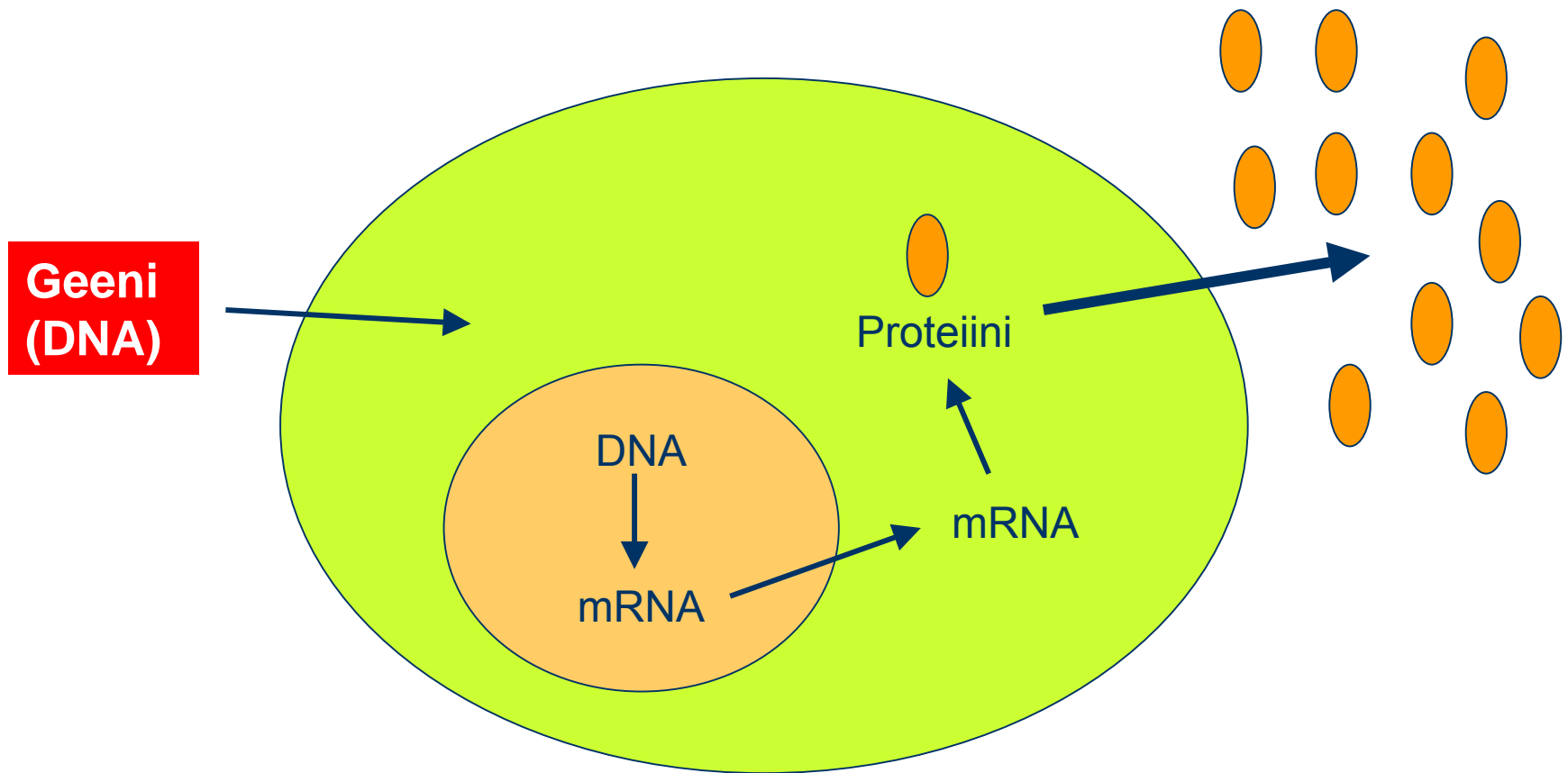
# Geeniterapia

- Uuden geneettisen materiaalin (rekombinantti-DNA:n) siirtäminen yksilön kudoksiin (somaattisiin soluihin) siten, että muodostuu biologisesti vaikuttavaa proteiinia ja aikaansaadaan hoitovaikutus
  - Toimivan geenin siirto viallisen rinnalle
  - Elimistössä olevan viallisen geenin korjaaminen
    - Yhden geenin virhe
    - Proteiinin puute tai virheellinen proteiini
    - Perinnölliset sairaudet (hemofilia, kystinen fibroosi)
  - Siirrettävän geenin avulla aikaansaatava muu hoitovaste, joka ei välttämättä liity tunnettuihin geenivirheisiin
    - Yleiset sairaudet (syöpä, sepelvaltimotauti, infektiot)





# Geenihoidon periaate



# Geeniterapia

- **Ensimmäinen geeninsiirto ihmiselle 1989**
  - Tuumoriin hakeutuvia lymfosyyttejä merkittiin antibioottiresistenssigeenillä
  - Merkityt solut ruiskutettiin takaisin melanoomaa sairastavaan potilaaseen
- **Varsinainen ensimmäinen geeniterapiakoe 1990**
  - Adenosiinideaminaasin puute, ADA-tauti
  - Geeni siirrettiin T-lymfosyytteihin virusvektorin avulla
  - Positiivinen vaste immuunipuolustusta kuvaavissa muuttujissa
- **Geeninsiirto lymfosyytteihin**
  - Hyvä saatavuus, ex vivo siirto, pitkäkestoinen vaikutus
  - HIV, hyljintäreaktiot, syöpä



# Geenihoidon ongelmia

- **DNA:n annostelu ja farmakokinetiikka**
  - DNA-vektorin jakaantuminen elimistössä
  - Kohdesoluihin siirtyvän vektorin osuus
  - DNA:n kuljetus solussa
  - DNA:n hajoamisnopeus solussa
  - Tuotetun lähetti-RNA:n määrä
  - Lähetti-RNA:n stabiilisuus
  - Tuotetun proteiinin määrä ja sen stabiilisuus
  - Proteiinin jakaantuminen ja erittyminen solusta
- **Vaikutuksen kesto ja sen säätely**
  - Pysyvä/vuosia – perinnölliset sairaudet
  - Lyhytaikainen – syöpä



# Geenihoidon ongelmia

- Haitat
  - Ennalta-arvaamattomat haitat
    - Insertiomutageneesi
      - Siirretty geeni aktivoi onkogeenin tai inaktivoi tuumorin kasvua rajoittavan geenin, maligniteetti
    - Immunologiset reaktiot (proteiini; inaktivaatio, autoimmuunireaktiot), tulehdusreaktio
    - Vektorin immunogeenisuus (rajoittaa annostelua, heikentää tehoa)
    - Pysyvä integraatio/ekspressio
    - Vaikutuksen kohdentumisen puute
      - Ektooppinen ilmentyminen, vektorien replikaatio
  - Eettiset kysymykset



# Geenihoitojen käyttöaiheita

- Syöpä
  - Glioomat, akuutit leukemiat, munasarjasyöpä, haimasyöpä, keuhkosyöpä, melanooma
- Infektiotaudit
- Keuhkot
  - Kystinen fibroosi
- Maksa
- Sydän- ja verenkiertoelimistö
  - Angiogeneesi sydänlihaksen iskemiassa (kasvutekijät mm. VEGF)



# Entsyymi-aihiolääke yhdistelmiä syövän hoidossa

Kehitteillä, varhaisvaiheen tutkimuksissa

- HSV tymidiinikinaasigeeni – gansikloviiri, asikloviiri
- VSV tymidiinikinaasigeeni – ARA-M
- Deoksisytidiini – ARA-C, fludarabiini
- Sytosiinideaminaasi – 5-fluorosytidiini



# Muita terapeutttisia mahdollisuuksia

- Antisense oligonukleotidit
  - Fomivirseeni
    - Sytomegalovirus (CMV) retiniitti, AIDS-potilaat
- Ribotsyymit
  - Geenien korjaus, RNA:n hajotus
- Dominantti-negatiiviset mutatoituneet proteiinit
- Geenirokotus
  - Tuumorisolut
- Proteiinien ektooppinen tuotanto
  - EPO, kasvuhormonit



# Soluterapia

- Sisältävät autologisia (potilaan omia), allogeenisiiä (toisen ihmisen) tai ksenogeenisiä (eläinperäisiä) eläviä soluja
- Voivat sisältää myös lääkinnällisiä laitteita, tukirakenteita, biomolekyylejä, kemiallisia yhdisteitä jne.
- Farmakologinen, metabolinen tai immunologinen vaikutustapa
- Sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn
- Esim. syöpärokotteet, lääkkeitä tuottavat helmet/kuidut (nanoteknologia)



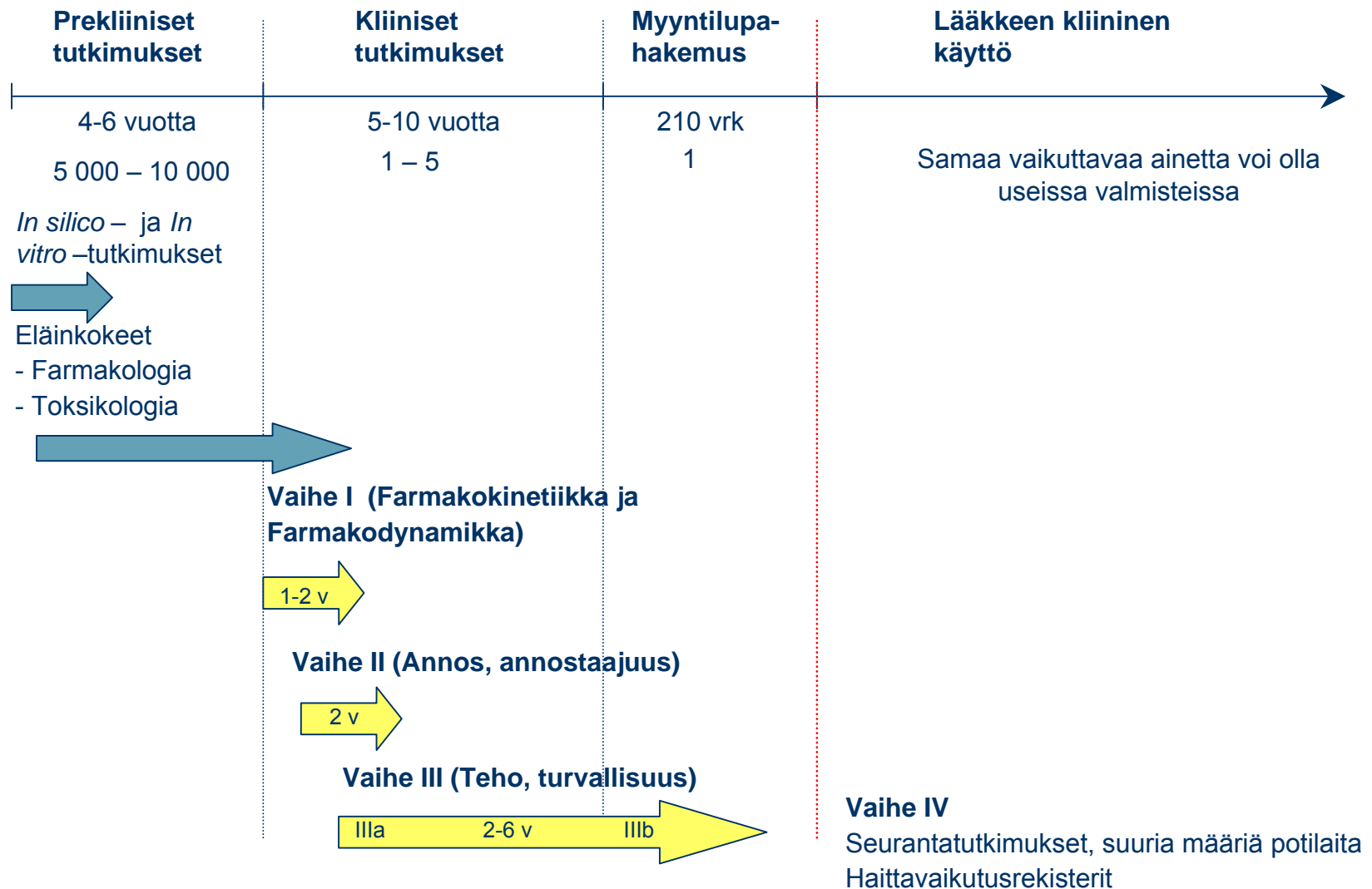


# Kudosmuokkaustuotteet

- Lähtömateriaalit ja komponentit kuten soluterapiassa
- Kudosmuokkaustuotteilla uudistetaan, korjataan tai korvataan ihmiselimistön vaurioituneita tai puuttuvia kudoksia/elimiä
- Käyttökohteita
  - Iho (palovammat, krooniset haavaumat, plastiikkakirurgia)
  - Rusto (rustovauriot, nivelrikon ehkäisy)
  - Luu (luutumattomat murtumat)
  - Sydän/verisuonet (läpät, endoteelisolut, sydänlihassolut)
  - Elimet (haima, maksa)
  - Keskushermosto (selkäydinvaurio, Parkinsonin tauti)



# Uuden lääkkeen kehittäminen kliiniseen käyttöön



# Lääkkeiden turvallisuus

- TGN1412
  - Monoklonaalinen CD28 vasta-aine
  - Kroonisen lymfaattisen leukemian ja nivelreuman hoito
- Faasi I kliininen lääketutkimus
  - 8 tervettä vapaaehtoista
- TeGenero (kehittäjä)
- Parexel Int (suorittaja)
- Kaikille lääkettä (6) saaneille vakavia haittavaikutuksia
  - Päänsärky, lihaskipu, pahoinvointi, hypotensio, sytokiinien vapautuminen
  - Monielinvaurio, tehohoitoon



Maaliskuu 13, 2006  
Northwick Park Hospital  
Lontoo



Pearson & Waldman Nature 2006;440:38-389



# Esimerkkejä markkinoilta turvallisuussyistä poisvedetyistä lääkeaineista

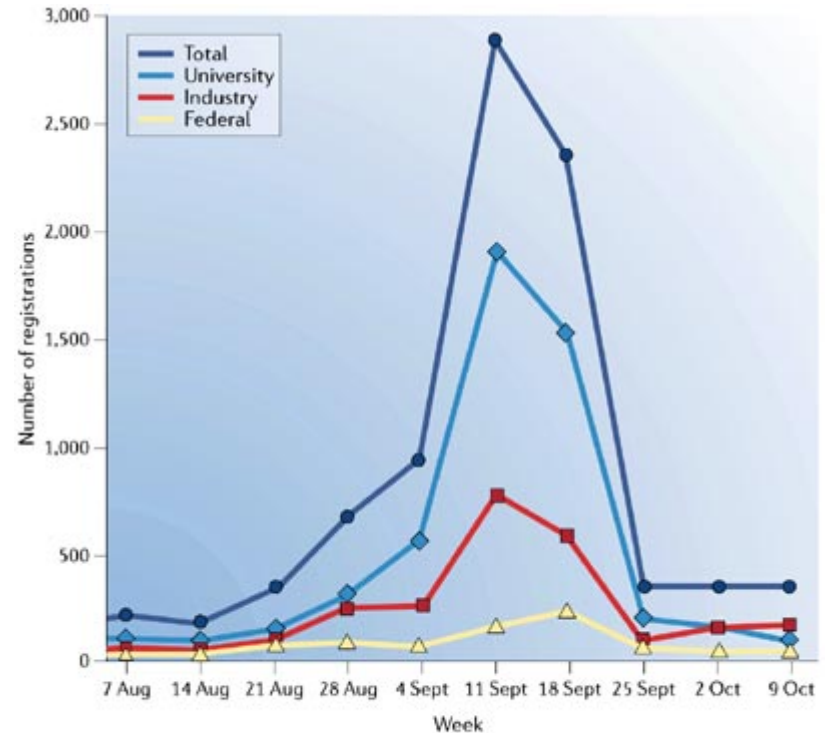
Lääkeaine	Käyttöaihe	Turvallisuusongelma	Vuosi
Terfenadiini	Allergia	Sydäntoksisuus	1998
Mibefradiili	Verenpainetauti	Sydäntoksisuus	1998
Astemitsoli	Allergia	Sydäntoksisuus	1999
Sisapridi	Närästys	Sydäntoksisuus	2000
Alosetroni	Koliitti	Toksisuus	2000
Serivastatiini	Hyperlipidemia	Myopatia	2001
Nafatsoni	Masennus	Sydäntoksisuus	2003

Wienkers & Heath. Nature Rev Drug Discov 2005;4:825-833



# Kliiniset lääketutkimukset tietokantoihin

- [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
  - 26972 tutkimusta, 2400 toteuttajaa, 130 maasta (2/2006)
- [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)
- [www.actr.org.au](http://www.actr.org.au)
- [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl)
- [www.umin.ac.jp/ctr](http://www.umin.ac.jp/ctr)
- Lääkeyritysten rekisterisivustot
- Kansalliset rekisterit

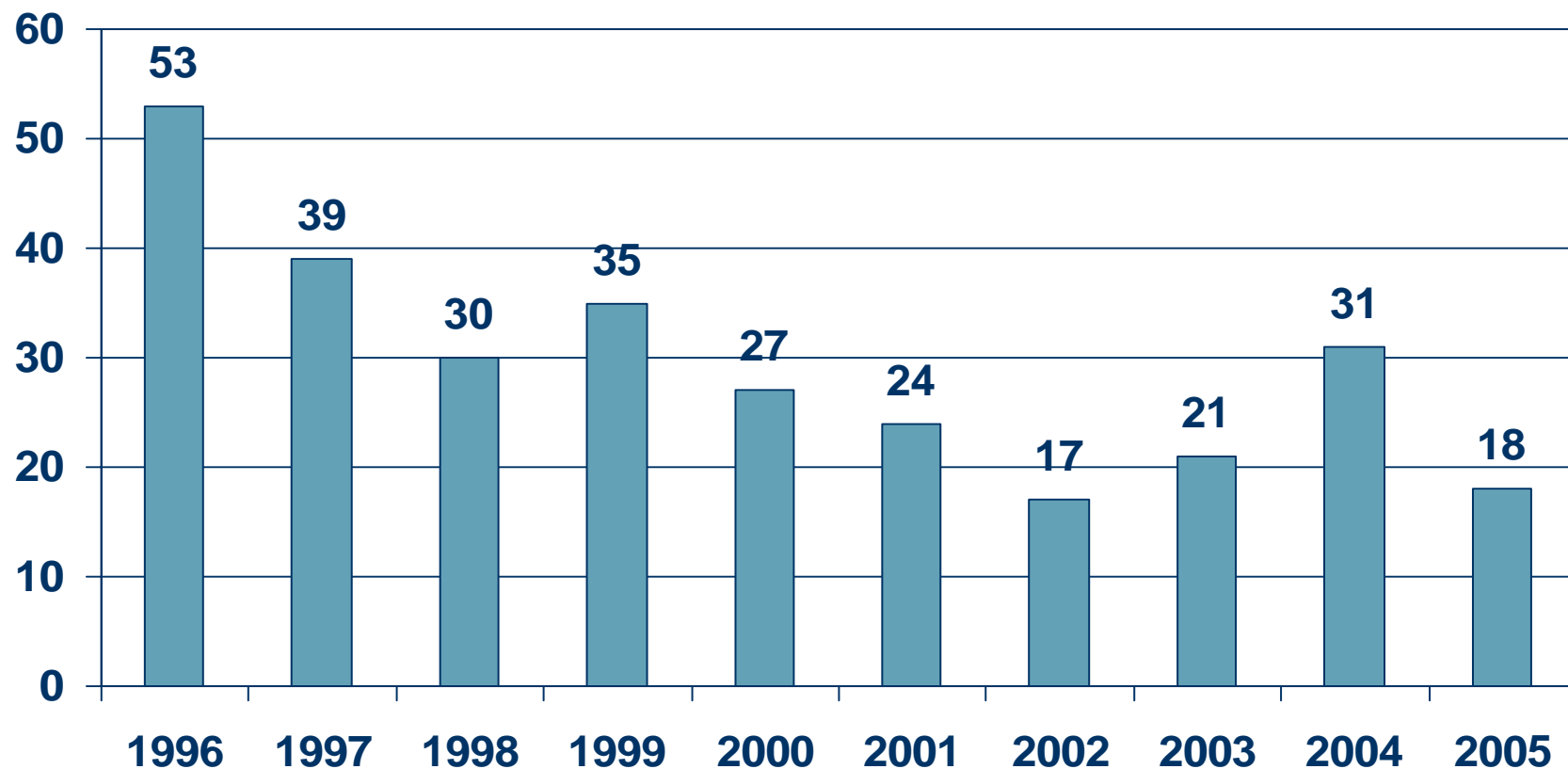


Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Drug Discovery

Wadman Nature Rev Drug Discov 2006;5:175



# FDA:n myöntämät myyntiluvat 1996-2005

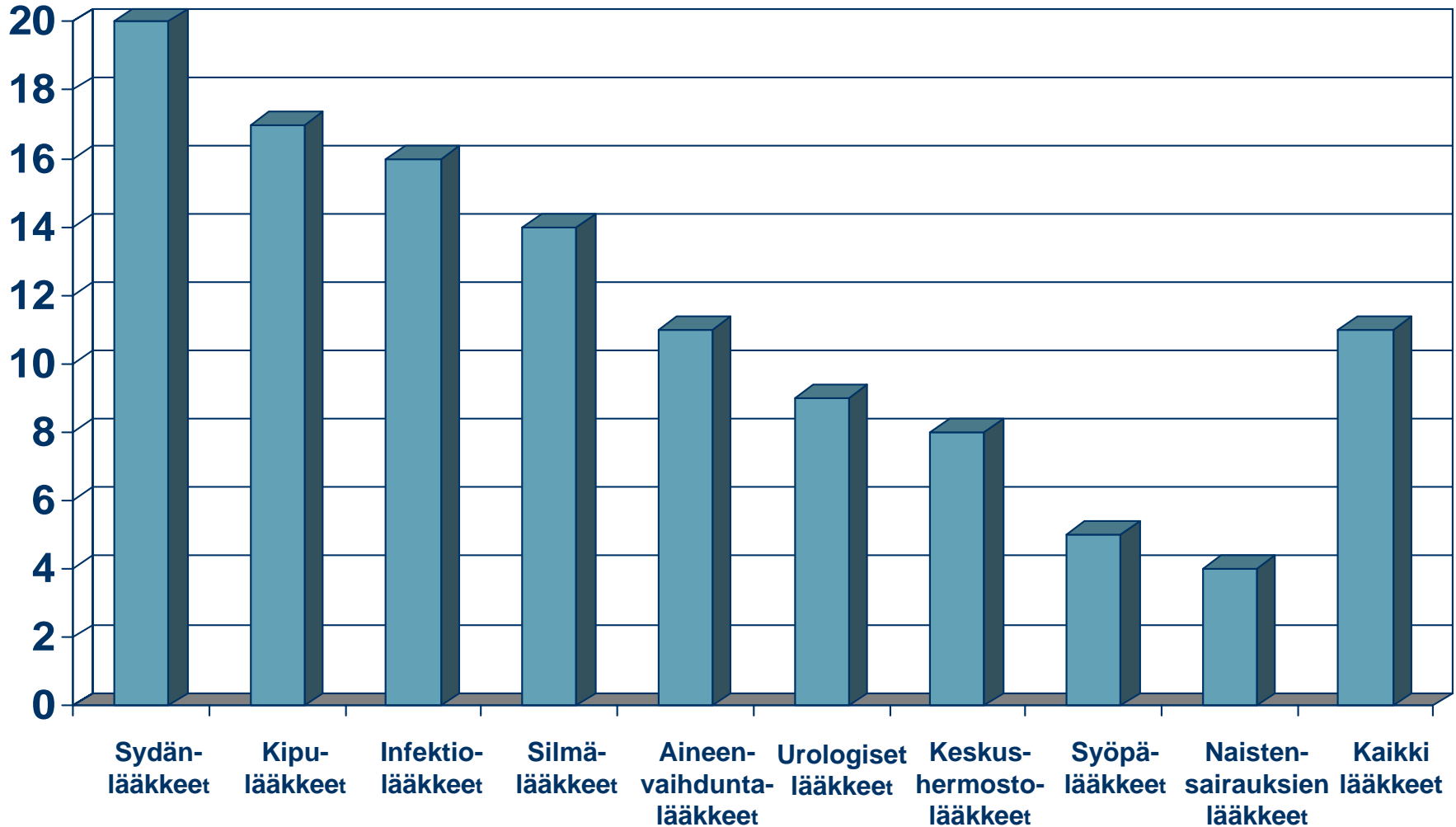


Branca MA. Nature Rev Drug Discov 2006;5:177



# Onnistuminen lääkkeiden kehityksessä

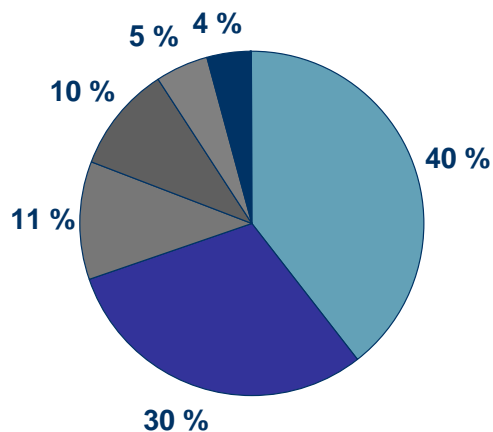
%-osuus kliinisissä tutkimuksissa olleista yhdisteistä



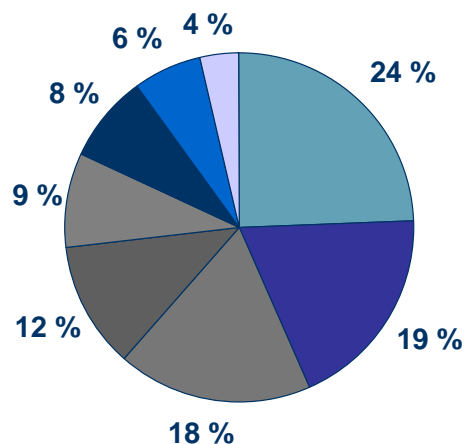
Kola & Landins. Nature Rev Drug Discov 2004;3,711–715



# Lääkekehitystyön epäonnistumisen syitä vuosina 1991-2001



1991



2001

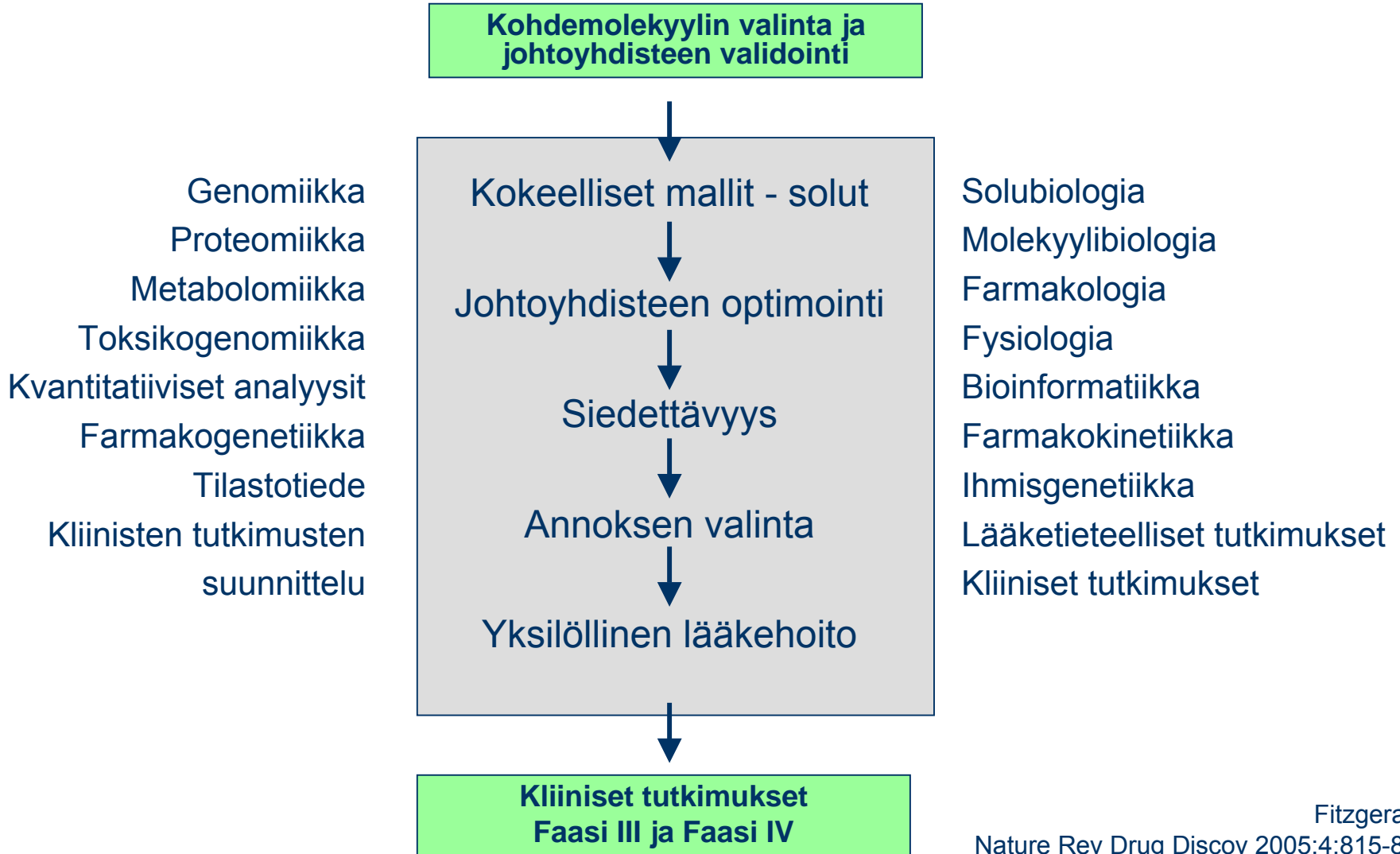


Kola & Landins. Nature Rev Drug Discov 2004;3,711–715





# Lääkkeiden kehittäminen muuttuu

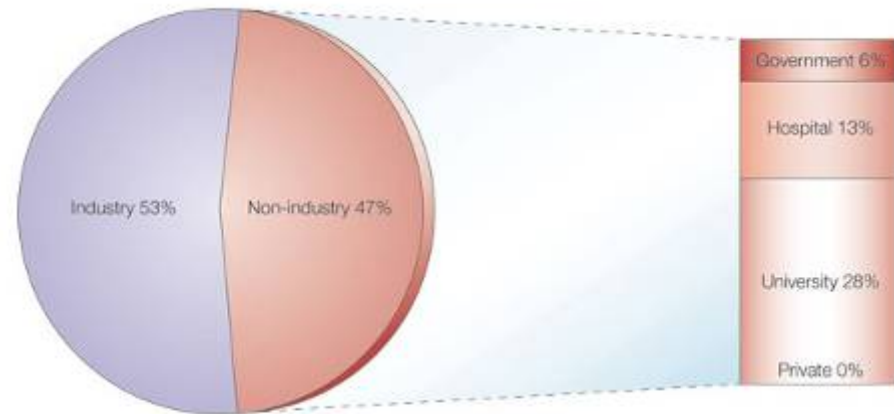


# Yliopistojen ja yritysten yhteistyö lääkekehitystyössä

Yhteistyötapoja mm.

- Konsultaatio/yksittäinen projekti
- Yritysten tutkimusapurahat
- Yritysten tukema tutkijoiden koulutus
- Yritysten tuki tutkijalähtöisiin tutkimuksiin
- Yliopisto-yrityssopimukset
- Tutkijoiden spin-off yritykset

Yritysten osuus innovatiivisten lääkkeiden keksinnöistä

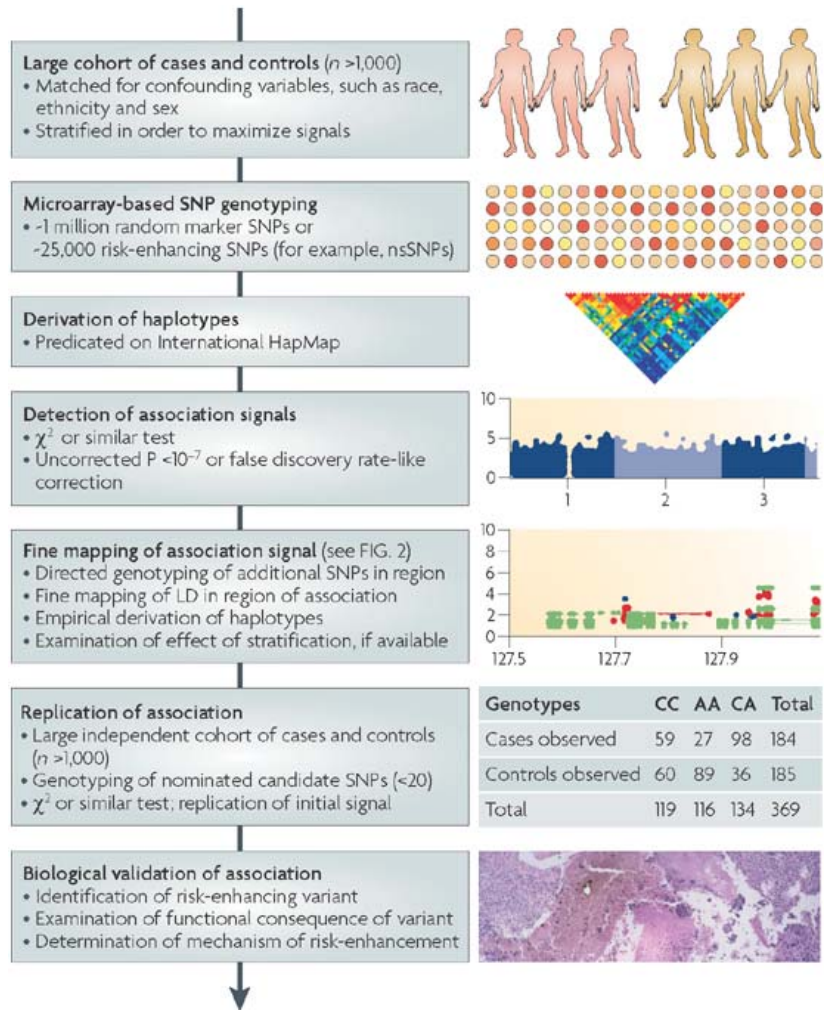


Copyright © 2005 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Drug Discovery

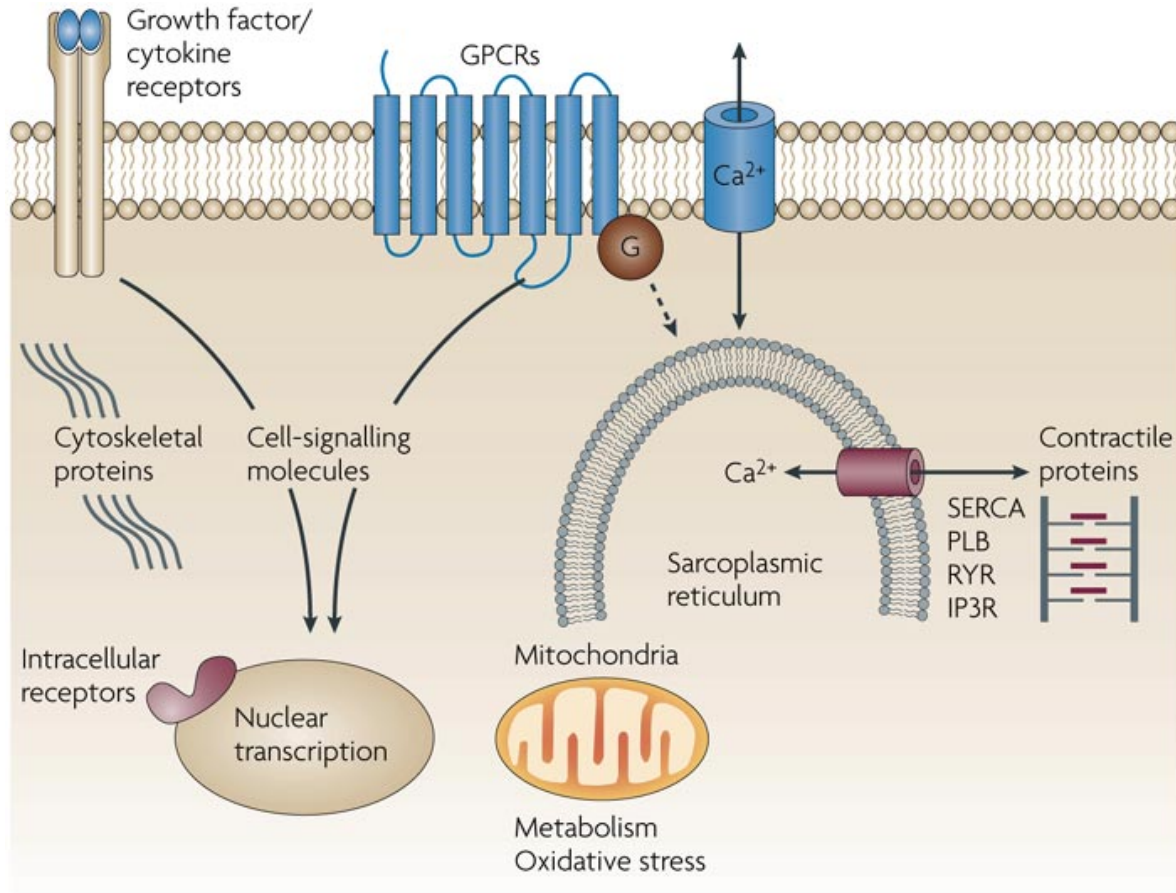
Chin-Dusting ym. Nature Rev Drug Discov 2005;4:891897



# Kohdemolekyyliä identifiointi



# Lääkeaineiden kohdemolekyylit



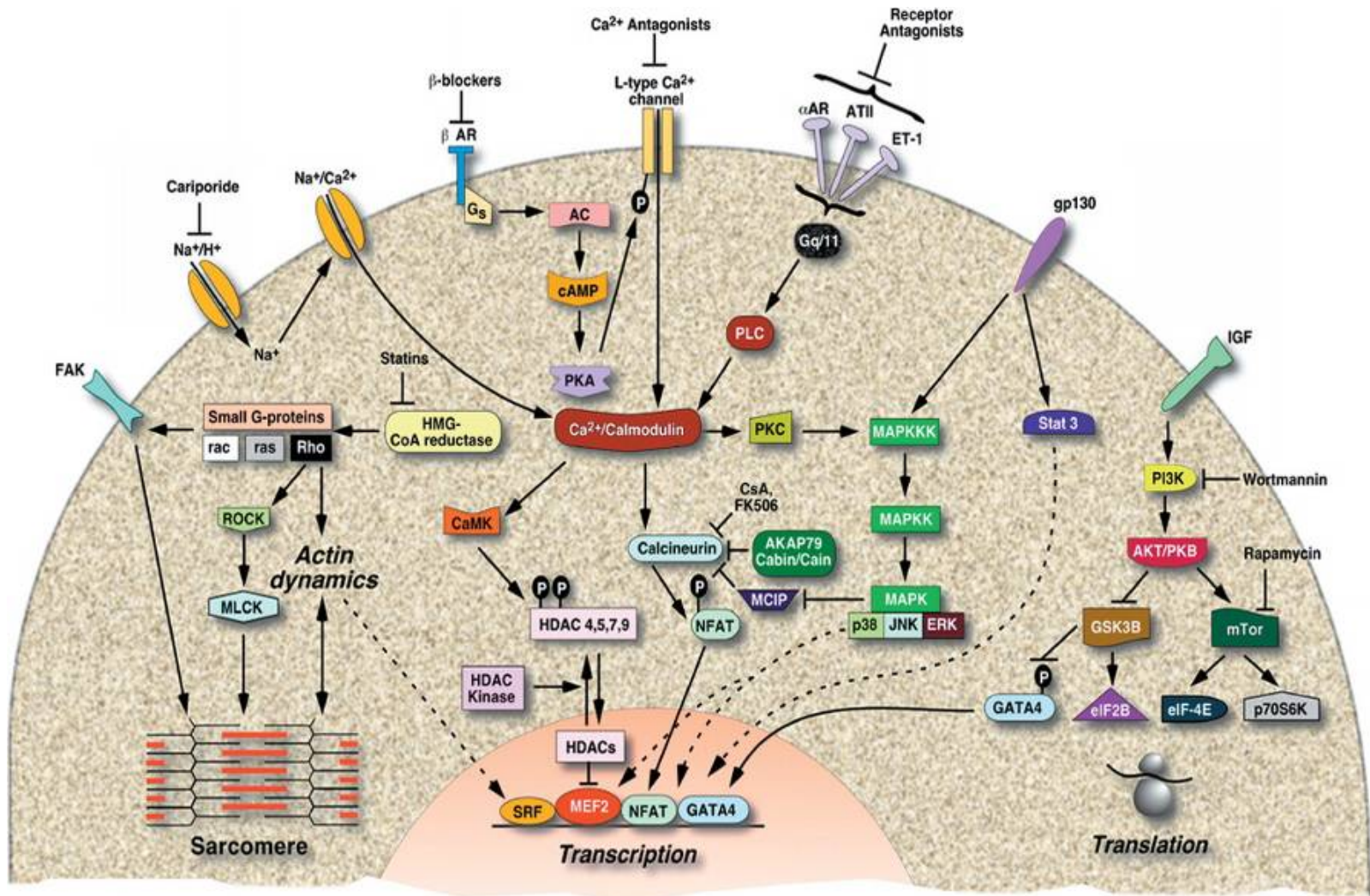
Nature Reviews | Drug Discovery

Kaye & Krum Nature Reviews Drug Discovery 2007;6,127–139





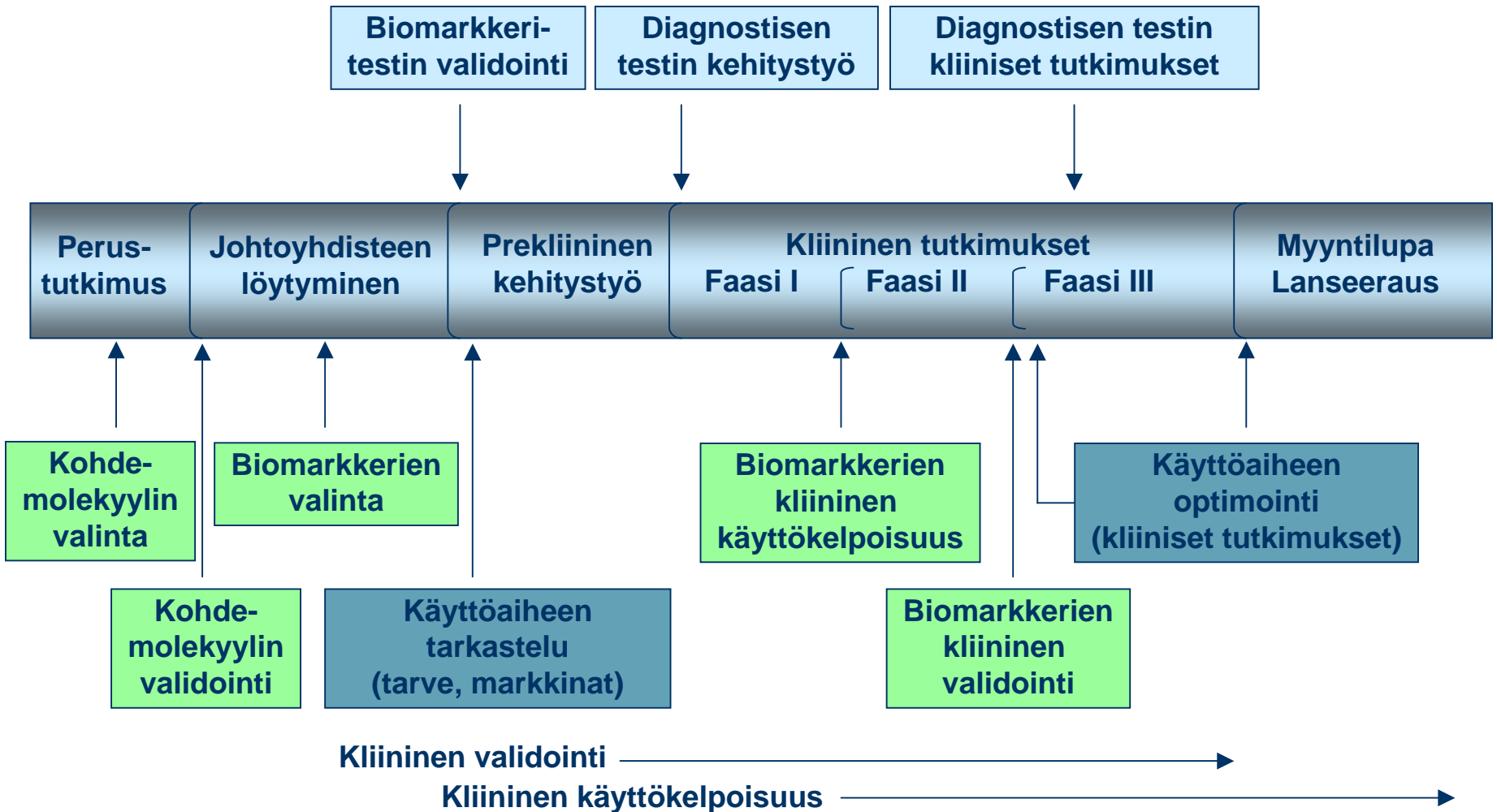
# Signaalireitit lääkevaikutuksen kohteina



Frey & Olson. Annu Rev Physiol 2003;65:45-79



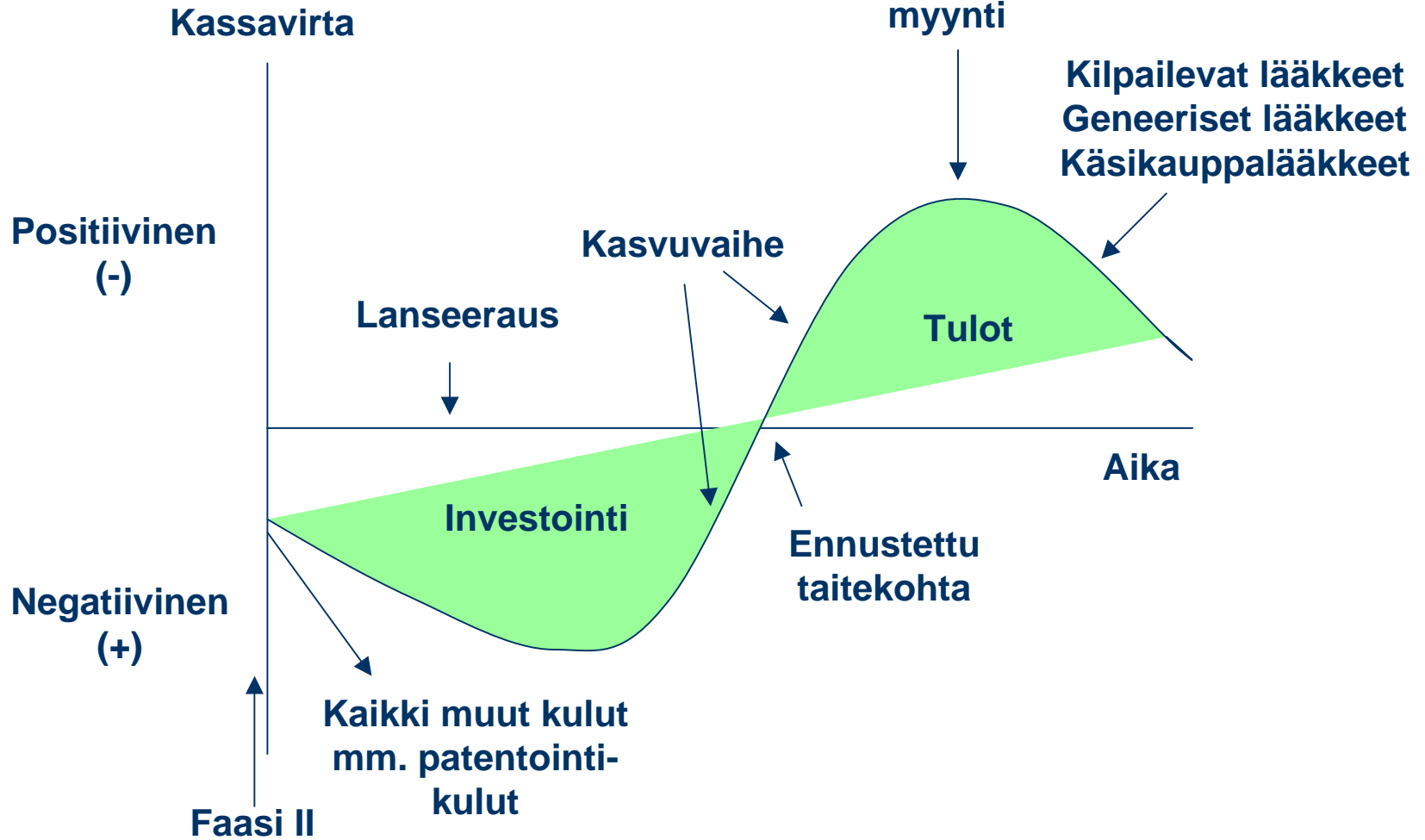
# Lääkkeen ja diagnostisen testin samanaikainen kehittäminen



Phillips ym. Nature Rev Drug Discov 2006;5:463-469



# Lääkkeen kehittelykustannukset

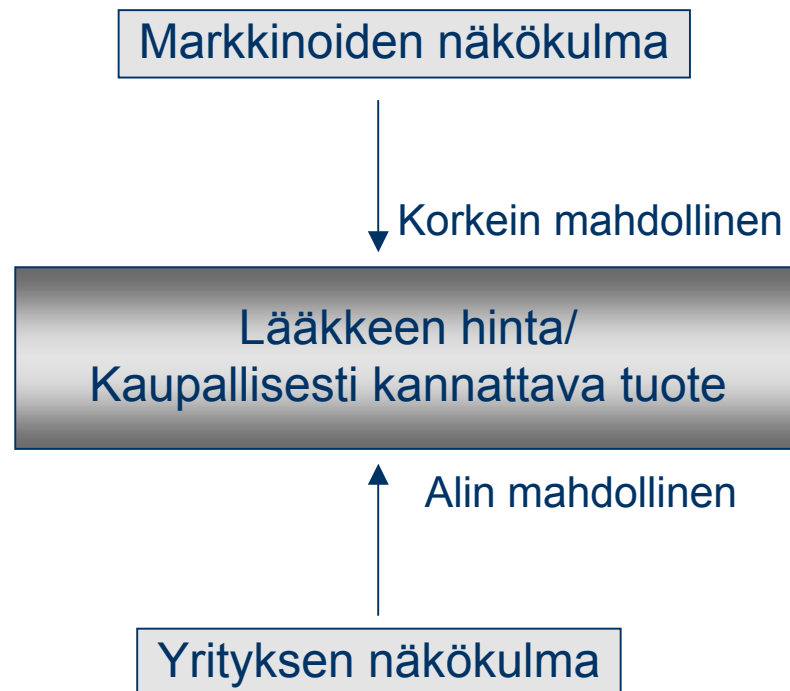


Gregson ym. Nature Rev Drug Discover 2005;4:121-130



# Lääketutkimuksen uudet tuulet - Yhteenveto

- Lääkkeiden kehittäminen muuttuu
  - Genomiikka, systeemibiologia, signaalireitit ym.
- Uudella tavalla vaikuttavia lääkkeitä ja lääkemuotoja tulee käyttöön
  - Rajatut käyttöaiheet
- Diagnostinen testi ja lääke kehitetään samanaikaisesti
  - Yksilöllinen lääkehoito, sairauksien alatyypit, potilaskohtainen profilointi
- Turvallisuus korostuu
  - Saattaa hidastaa lääkkeiden käyttöönottoa
- Kustannukset nousevat



Gregson ym. Nature Rev Drug Discover 2005;4:121-130

