

PAULA KIURU
FT, tutkijatohtori

JARI YLI-KAUHALUOMA
FT, professori

HELSINGIN YLIOPISTO, FARMASIAN TIEDEKUNTA, FARMASEUTTISEN KEMIAN JA TEKNOLOGIAN OSASTO

UUSIEN MIKROBILÄÄKKEIDEN KEHITTÄMINEN on mahdollista

Mikrobilääkeresistenssi vaarantaa infektioiden hoidon, ja uusien mikrobilääkkeiden kehittäminen on elintärkeää. Lääkeyritysten, yliopistojen ja pienyritysten yhteinen eurooppalainen ENABLE-hanke etsii uusia gramnegatiivisiin bakteereihin tepsiviä mikrobilääkkeitä. Suomesta hankkeeseen osallistuvat Helsingin yliopisto ja Northern Antibiotics Oy.

Yleistyvän mikrobilääkeresistenssin takia on tärkeää kehittää kemialliselta rakenteeltaan ja vaikutusmekanismeiltaan uusia bakteerilääkkeitä. Niitä voidaan löytää seulomalla tutkittavaa bakteeria vastaan suunnattujen yhdisteiden kirjastoja. Yhdisteitä voidaan kehittää tiettyyn vaikutusmekanismiin muun muassa molekyylihallinnuksen ja kemoinformatiikan keinoin.

Mikrobilääkkeiden kehittäminen ei ole lääkeyrityksille välttämättä kovin houkuttelevaa, koska lääkkeitä käytetään vain lyhytkestoisesti. Lisäksi uusien mikrobilääkkeiden käyttöä pyritään usein rajoittamaan tilanteisiin, joissa vanhemmat lääkkeet eivät tehoa. Mikrobilääkekehitykseen tarvitaan uusia lähestymistapoja, esimerkiksi tehokkaita ja riittävästi rahoitettuja lääkeyritysten ja julkisten toimijoiden välisiä yhteistyöhankkeita.

Mikrobilääkeresistenssi kehittyväjäämättä

Bakteerien mikrobilääkeresistenssi on tyypillisesti kehittynyt 15 vuoden aikana lääkeaineen käyttöönnotosta, mutta esimerkiksi oksatsolidinoneihin kuuluvan linetsolidin ja lipopeptideihin kuuluvan daptomysiinin tapauksissa resistenssi kehittyi jo 5 vuodessa (Clatworthy 2007).

Toistaiseksi on olemassa muutamia resistentteihin bakteereihin tehoavia niin sanottuja viimeisen linjan mikrobilääkkeitä, mutta nekin ovat laajemmassa käytössä ongelmallisia. Esimerkiksi polymyksiineihin kuuluva kolistiini tehoaa vielä monilääkeresistentteihin bakteerei-

hin (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* sp.), mutta se on munuaistoksinen.

Vuosina 2000–2012 markkinoille tulleista 22 mikrobilääkkeestä kymmenen on synteettistä alkuperää, kaksi luonnonainetta ja kymmenen luonnonaineista johdettua yhdistettä (Butler 2013). Nämä luonnonaineet ja niiden johdannaiset ovat pääosin peräisin sädesienistä ja sienistä. Uusimpia EMAn hyväksymiä mikrobilääkkeitä ovat keftolotsaani-tatsobaktaamiyhdistelmä ja vankomysiiniä muistuttava, puolisynteettisiin lipoglykopeptideihin kuuluva dalbavansiini. Dalbavansiinia käytetään metisilliiniresistenttien *Staphylococcus* aiheuttamiin iho- ja pehmytkudostulehduksiin. Myyntiluvan saaneista antibiooteista ainoastaan tigesykliini edustaa uutta kemiallista yhdisteluokkaa eli glyosyyliykloneja.

Mikrobilääkkeiden uudet vaikutuskohteet

Suuri ongelma gramnegatiivisiin bakteereihin tepsivien mikrobilääkkeiden kehittämisessä on niiden soluseinän kaksinkertainen rakenne, joka estää tehokkaasti monien yhdisteiden pääsyn bakteerisolun sisään. Lisäksi esimerkiksi *Pseudomonas aeruginosa* on tehokkaita effluksipumppuja, jotka pumppaavat mikrobilääkkeen ulos solusta.

Tähänastiset keinot uusien antibioottien löytämiseksi ovat pääasiassa perustuneet 1) soluseinän rakenteeseen, peptidoglykaanin, synteetin estoon (beetalaktaamit), 2) lähetti-RNA:n tulkintaan perustuvaan proteiinisynteesiin

vaikuttamiseen (aminoglykosidit, tetrasykliinit), 3) DNA:n kahdentumiseen liittyvien topoisomeraasien estoon (fluorokinolonit), 4) DNA:n kopioimiseen lähetti-RNA:ksi liittyvien RNA-polymeraasien estoon (rifampisiini) sekä 5) bakteerin solukalvon rakenteen muokkaamiseen ja hajottamiseen (polymyksiini) (Silver 2011).

Uusiksi lääkekehityskohteiksi on esitetty bakteerisolun ulkokalvon proteiineja. Tällaisia voisivat olla esimerkiksi bakteerien niin sanottuun laumatuntoon (quorum sensing) liittyvät proteiinit ja pumput, jotka vastaavat bakteerien tarvitsemien ravintoaineiden soluun kuljettamisesta. Uusien kohdeproteiinien löytämiseksi voidaan lisäksi tunnistaa bakteerin kasvun, replikaation, elinkykyisyyden ja eloonjäämisen kannalta välttämättömiä bakteerigenejä, jotka eivät olisi homologisia ihmisgeenin kanssa (Sakharkar 2008).

Esimerkkeinä viime aikoina lääketieteellisuuden ja yliopistojen tutkimista mielenkiintoisista kohteista ovat UDP-3-O-asetyyli-N-asetyyliglukosamiinideasetylaasi, FtsZ (Filamenting temperature-sensitive mutant Z) ja homoseriinitransasetylaasi. Näistä ensimmäinen osallistuu gramnegatiivisten bakteerien ulkokalvon lipopolysakkaridien biosynteesiin, toinen on bakteerien jakautumiseen osallistuva proteiini ja kolmas vastaa bakteerien metioniini-aminohapon biosynteesistä.

ENABLE-projektista uusia resistentteihin bakteereihin tehoavia lääkkeitä

Lääketeollisuus on äskettäin aloittanut yhteistyöhankkeita yliopistojen kanssa tehostamaan alkuvaiheen mikrobilääketutkimusta. Näistä yksi on viime helmikuussa alkanut kuusivuotinen Innovative Medicines Initiativen ENABLE-hanke (European Gram-Negative Antibacterial Engine, www.imi.europa.eu/content/enable), jossa pyri-

tään etsimään uusia antibiootteja gramnegatiivisia bakteereja vastaan (Rex 2014).

ENABLEssa on mukana neljä eurooppalaisen lääketieteellisuuden kattojärjestöön EFPIAan kuuluvaa lääkeyritystä, 18 yliopistoa ja kymmenen pienyritystä. Hanketta koordinoivat GlaxoSmithKline ja Uppsalan yliopisto. Suomesta hankkeeseen osallistuvat Helsingin yliopisto ja Northern Antibiotics Oy.

ENABLE-hankkeen tutkimuksen kohteena ovat *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ja *Acinetobacter baumannii*. Hankkeen kunnianhimoisena tavoitteena on luoda tehokas johtolankamolekyylejä kehittävä tutkimusympäristö ja saada ainakin yksi lääkeainekandidaatti vaiheen I klinisiin kokeisiin. Hanke on rahoitusmäärältään ja osallistujiensa puolesta ainutlaatuinen yritys, jossa lääketieteellisuuden toimijat ja julkiset toimijat yhdessä kehittävät uusia mikrobilääkkeitä. ■

Kirjallisuutta

Butler MS, *ym.* Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *J Antibiot* 2013; 66: 571–91.

Clatworthy AE, *ym.* Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nature Chem Biol* 2007; 3: 541–8.

Gualerzi CO, *ym.*, toim. Antibiotics – Targets, Mechanisms and Resistance. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA 2014.

Rex JH. ND4BB: addressing the antimicrobial resistance crisis. *Nature Rev Microbiol* 2014; 12: 231–2.

Sakharkar KR, *ym.* Biocomputational strategies for microbial drug target identification. *Methods Mol Med* 2008; 142: 1–9.

Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 71–108.

