

Antero Kallio
LT
Ylilääkäri, Fimea

Tiina Palomäki
FT
Erikoistutkija, Fimea

Ann Marie Tötterman
FaT, dosentti
Erikoistutkija, Fimea

Antisense-oligonukleotidit yksilöllistetyssä hoidossa

Geenivirheitä korjaavien antisense-oligonukleotidien kehitystyö on ottanut merkittäviä edistysaskeleita, ja ensimmäiset valmisteet ovat jo saaneet myyntiluvan.

Antisense-oligonukleotidit (ASOt) ja muut oligonukleotidipohjaiset lääkevalmisteet, kuten siRNAt (short interfering RNAs) ja aptameerit, ovat tuoneet merkittävän lisän sellaisten harvinaisten sairauksien hoitoon, joihin ei aiemmin ole ollut tehokasta lääkettä. Ne mahdollistavat lääkkeen kohdistamisen tiettyyn geneettiseen muutokseen joko estämällä haitallisen proteiinin tuottoa tai muuttamalla virheellisen proteiinin toimivaksi. Esimerkiksi vaikeita neurologisia sairauksia, kuten spinaalista lihasatrofiaa (SMA) ja Duchennen lihasdystrofiaa (DMD), voidaan nyt hoitaa ASO-lääkkeillä, joskin DMD-lääke eteplirseeni on saanut myyntiluvan vain Yhdysvalloissa. ASO-lääkkeiltä odotetaan paljon myös esimerkiksi syövän hoidossa.

Täsmähoitoa oligonukleotidivalmisteilla

Oligonukleotidilääkkeillä voidaan kohdennetusti hoitaa yhdestä geenivirheestä tai saman geenin useista virheistä johtuvia sairauksia. Esimerkiksi Duchennen lihasdystrofiasa dystrophin-geenistä tunnetaan useita mutaatioita, jotka johtavat virheellisen toimintakyvottomän proteiinin tuottoon tai estävät proteiinin tuoton kokonaan. Eteplirseenin vaikutus perustuu siihen, että sillä voidaan poistaa dystrofinin

lähetti-RNasta virheellinen eksoni (exon skipping), joka ei ole proteiinin toiminnan kannalta välttämätön, ja näin se voi tuottaa lähes oikeaa toimintakykyistä proteiinia.

Oligonukleotidilääke voidaan kohdistaa myös haitallisina määrinä esiintyvään proteiiniin. Näin toimivat esimerkiksi inoterseeni ja patisiraani, jotka estävät transtyretiinin tuottoa perinnöllisessä transtyretiiniamyloidosisissa. Juuri myyntiluvan saanut volanesorseeni estää apolipoproteiini-C-III:n tuottoa, mikä johtaa veren triglyseridipitoisuuden alenemiseen ja estää siten rasvan kertymistä ja pankreatiittia.

Myyntiluvallisia oligonukleotidivalmisteita on vielä hyvin vähän (**taulukko 1**), vaikka niitä on kehitetty jo parinkymmenen vuoden ajan. ASO-valmisteista on meneillään runsaasti kliinisiä tutkimuksia useilla eri terapia-alueilla. Hitaasti alkanutta kehitystä ovat vauhdittaneet uuden sukupolven ASOt, joilla saavutetaan suurempi stabiilisuus, pidempi puoliintumisaika elimistössä, suurempi pitoisuus kohde kudoksessa ja siten parempi teho ja turvallisuus.

Nusinerseeni

SMA-taudin hoitoon tarkoitettu nusinerseeni sai EU:ssa myynti-

tiluvan toukokuussa 2017. SMA on harvinainen (n. 8–10/100 000) perinnöllinen sairaus, jonka syynä on virhe motoneuronien kehittymiseen vaikuttavaa SMN (survival motor neuron) -proteiinia koodaavissa geeneissä. Virheen seurauksena SMA-potilaiden SMN-proteiinia koodaavasta lähetti-RNA:sta puuttuu poikkeavan silmukoitumisen vuoksi eksoni 7, jolloin syntyy lyhentyneitä, huonosti toimivaa ja epästabiliia SMN-proteiinia. Motoneuronien kehittymättömyydestä seuraa voimakas lihaskato, joka johtaa muun muassa hengitys- ja liikumisvaikeuksiin, ja vaikeimmissa tautimuodoissa potilaiden elinaikannuste on voimakkaasti lyhentynyt. SMA-tautia sairastaa noin neljä henkilöä 100 000:sta.

Nusinerseeni on lyhyt, 18 syntetisistä nukleinihappoanalogueista koostuva oligonukleotidi, joka sitoutuu spesifiseen kohtaan SMN2-geenistä transkriptoituvassa pre-lähetti-RNA:ssa. Tämä estää epänormaalin silmukoitumisen ja johtaa normaalin SMN-lähetti-RNA:n määrän ja siten normaalisti toimivan SMN-proteiinin määrän lisääntymiseen. Nusinerseeni annostellaan intratekaalisesti: hoito aloitetaan neljällä latausannoksella päivinä 0, 14, 28 ja 63, jonka jälkeen ylläpitoannoksia annetaan neljän kuukauden välein.

Taulukko 1. Myyntiluvallisia oligonukleotidivalmisteita.

Lääke	Vaikuttava aine	Tyyppi	Käyttöaihe	Myyntilupa
Vitravene	fomivirseeni	ASO	Sytomegalovirusinfektio AIDS-potilailla	FDA 1998 EMA 1999 ML peruutettu 2002
Macugen	pegaptanibi	aptameeri	Silmänpohjan ikärappeuma (AMD)	FDA 2004 EMA 2006
Kynamro	mipomerseeni	ASO	Familiaalinen hyperkoleste- rolemia	FDA 2013 EMA hylätty
Exondys51	eteplirseeni	ASO	Duchennen lihasdystrofia (DMD)	FDA 2016 EMA hylätty
Spinraza	nusinerseeni	ASO	Spinaalinen lihasatrofia (SMA)	FDA 2016 EMA 2017
Kyndrisa	drisaperseeni	ASO	Duchennen lihasdystrofia (DMD)	FDA hylätty, EMA hakemus vedetty pois
Onpattro	patisiraani	siRNA	Perinnöllinen transtyretiini amyloidoosi (hTTR)	FDA 2018 EMA 2018
Tegsedi	inoterseeni	ASO	Perinnöllinen transtyretiini amyloidoosi (hTTR)	FDA 2018 EMA 2018
Waylivra	volanesorseeni	ASO	Familiaalinen kylomikronemia (FCS)	FDA 2018 EMA 2019

Nusinerseenin kehitysohjelmaan osallistui sekä SMA:ta sairastavia vauvoja ja lapsia että vielä oireettomia geneettisen SMA-diagnoosin saaneita vauvoja. Lumekontrolloituun avaintutkimukseen osallistui 121 SMA-potilasta, joiden keskimääräinen ikä oli noin 7 kk. Vuoden hoidon jälkeen 51 %:lla (37/73) nusinerseeniä saaneista potilaista oli havaittu vaste motorista kehittymistä mittaavalla Hammersmith Infant Neurological Examination -asteikolla, kun vastaavaa kehitystä ei havaittu lumeryhmässä yhdelläkään potilaalla. Kuoleman tai pysyvän respiraattorihoidon tarpeen riski oli nusinerseeniä saaneilla potilailla 47 % pienempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Lievempää SMA:n muotoa sairastavilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa 57 %:lla nusinerseeniä saaneista lapsista ja 20 %:lla lumetta saaneista lapsista havaittiin 15 kuukauden seurannassa ainakin 3 pisteen paraneminen motoriikan kehitystä mittaavalla Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded -asteikolla. Intratekaalisen hoidon toteuttamisessa on omat haasteensa ja pitkä-

aikaista käyttökokeista on vielä vähän. Nusinerseeni on kuitenkin hyvä esimerkki ASO-valmisteesta, joka on merkittävästi muuttanut hoitomahdollisuuksia sairauksessa, johon ei aiemmin ollut lääkehoitoa.

ASO:t ja pediatrien lääkehoito

Osa vaikeista neurologisista sairauksista, joihin ASOja on kehitetty, on harvinaisia lasten sairauksia, joissa pahimmillaan potilas ei koskaan saavuta aikuisuutta. Useampi rinnakkainen kehitysohjelma aiheuttaa lastenlääkkeiden kehityksessä omat ongelmansa, kun potilaskanta on niukka, ja ai- van erityisesti kun kyseessä on harvinaissairaus. Suppeat pediatri- set kehitysohjelmat asettavat myös viranomaisille erityisiä haasteita valmisteiden myyntilupa-aineistoa arvioitaessa, ja esimerkiksi eteplirseenin käsittelyssä myyntilupa- viranomaiset Euroopassa ja Yhdysvalloissa päätyivät arvioissaan toisistaan poikkeaviin lopputuloksiin.

Mitä tulevaisuudessa?

ASO-valmisteita on myöhäisen vaiheen kliinisessä kehityksessä myös sairauksiin, joita esiintyy lähinnä aikuisilla (esim. Huntingtonin tauti, amyotrofinen lateraaliskleroosi, kardiovaskulaaritautit ja dementia). Lasten kannalta mielenkiintoisiksi voivat osoittautua muun muassa beetatalasemian, kystisen fibroosin ja syöpien hoitoon kehitteillä olevat valmisteet, jotka kuitenkin ovat vielä varhaiskehityksessä. Toisaalta pediatriin harvinaissairauksiin, kuten DMD:hen ja SMA:han, on kehitteillä myös toisen tyyppisiä lääkkeitä, kuten geeniterapioita tai pienimolekyylisiä kemiallisia lääkkeitä, jotka pyrkivät ASOjen tapaan korjaamaan lihasten toiminnan kannalta kriittisen proteiinin tuotannon. Ensimmäinen SMA:n hoitoon tarkoitettu geeniterapia (onasemnogene abeparvovec-xioi) sai vastikään myyntiluvan Yhdysvalloissa, ja jää siis ehkä edelleen nähtäväksi, muodostuuko ASO-lääkkeistä merkittävä ja pysyvä osa tulevaisuuden lääkearsenaalia vai ovatko ne jonkinlainen välivaihe. ●