

JULKAISTU NUMEROSSA 3-4/2017

EX TEMPORE

# Oligonukleotidi-lääkevalmisteet ja niiden turvallisuuden tutkiminen

Enni-Kaisa Mustonen / Kirjoitettu 18.12.2017 / Julkaistu 8.1.2018



Oligonukleotidit ovat nukleotideista koostuvia yhdisteitä, joista valmistetuilla lääkkeillä voi olla tulevaisuudessa merkittävä rooli kohdennetussa lääkeshoidossa. Oligonukleotidi-lääkevalmisteilla on sekä kemiallisten että biologisten lääkevalmisteiden ominaisuuksia.

Oligonukleotidit ovat nukleotideista koostuvia yhdisteitä, jotka estävät sairauden kannalta oleellisen proteiinin tuotannon tai sen toiminnan. Oligonukleotidi-lääkevalmisteet tuovat markkinoille uudenlaisen lääkevalmisteryhmän, joka sijoittuu kemiallisten ja biologisten lääkevalmisteiden

välimaastoon. Oligonukleotideja on kehitelty erityisesti sellaisten monogeneettisten perinnöllisten sairauksien hoidossa, joissa tietyn geenin ilmentymisen muuttaminen on tarpeellista ja joihin ei ole tarjolla tehokkaita lääkkeitä.

Kahdelle oligonukleotidi-pohjaiselle lääkevalmisteelle on tällä hetkellä myönnetty myyntilupa Euroopassa (**taulukko 1**).

*Taulukko 1. EU:n alueella myyntiluvalliset oligonukleotidit ja niiden hyväksytyt käyttöaiheet (joulukuussa 2017).*

Vaikuttava aine	Tyyppi	Myyntiluvan myöntämivuosi	Indikaatio
Pegaptanibi	Aptameeri	2007	Ikääntymiseen liittyvän makulan rappeuman hoito aikuisilla
Nusinerseni	Antisense-oligonukleotidi	2017	Spinaalinen lihasatrofia

Lisäksi oligonukleotideja on tutkittu paljon eri syöpien hoidossa (rinta-, keuhko- ja verisyövät) sekä myös kroonisten sairauksien, kuten diabeteksen ja Crohnin taudin hoidossa.

### **Oligonukleotidit estävät kohdeproteiininsa tuotantoa tai toimintaa**

Oligonukleotidit voidaan jakaa rakenteen ja vaikutusmekanismin perusteella niin sanottuihin antisense-oligonukleotideihin, pieniin häiritseviin RNA:oihin (siRNA) ja aptameereihin. Antisense-oligonukleotidit ovat lyhyitä, yksijuosteisia oligonukleotideja, kun taas siRNA:t ovat kaksijuosteisia. Sekä antisense-oligonukleotidit että siRNA:t estävät haitallisen geenin ilmenemisen sitoutumalla kohteenaan olevaan lähetti-RNA:han (mRNA). Tämän tuloksena kohdeproteiinin tuotanto estyy. Aptameerit puolestaan sitoutuvat suoraan kohdeproteiiniinsa estäen sen toiminnan.

Oligonukleotidi-lääkevalmisteet luokitellaan kemiallisiksi lääkeaineiksi, mutta niillä on sekä kemiallisten että biologisten lääkevalmisteiden ominaisuuksia (**taulukko 2**). Kooltaan oligonukleotidi-pohjaiset lääkevalmisteet ovat kuitenkin kemiallisten ja biologisten lääkevalmisteiden välimaastossa.

Taulukko 2. Oligonukleotidi-pohjaisten lääkevalmisteiden vertailu kemiallisiin ja biologisiin lääkevalmisteisiin.

Ominaisuus	Kemialliset lääkevalmisteet	Oligonukleotidi-pohjaiset lääkevalmisteet	Biologiset lääkevalmisteet
Molekyylipaino	< 1 kDa	> 6 kDa	> 30 kDa
Valmistus	Kemiallinen synteesi	Kemiallinen synteesi	Biologisesti johdettu
Rakenne	Yksi olomuoto	Yksi olomuoto	Heterogeeninen
Kudosjakautuminen	Laaja intra- ja ekstrasellulaarinen	Kohdennettu intra- ja ekstrasellulaarinen	Rajoitettu ekstrasellulaarinen
Metabolia	Lajikohtaisia metaboliitteja, lyhyt t <sub>1/2</sub>	Metaboloituvat nukleotideiksi, keskipitkä t <sub>1/2</sub>	Metaboloituvat aminohapoiksi, pitkä t <sub>1/2</sub>
Rakenteen lajispesifisyys	Ei todennäköistä	Mahdollista	Usein

Mukaiitu Cavagnaro et al. 2014.

Kuten kemialliset lääkevalmisteet, myös oligonukleotidit valmistetaan synteettisesti. Oligonukleotidien farmakokineettiset ominaisuudet puolestaan ovat lähempänä biologisia lääkevalmisteita kuin kemiallisia.

Kemiallisten lääkeaineiden farmakologia ei yleensä ole kovinkaan lajispesifistä. Tällöin samaa kemiallista yhdistettä voidaan testata turvallisuuden osalta niin hiirellä kuin ihmiselläkin. Oligonukleotidien ja biologisten lääkevalmisteiden farmakologia on kuitenkin enemmän lajispesifistä, jolloin non-kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa joudutaan käyttämään joko niin sanottuja surrogaatti- eli korvike-oligonukleotideja tai homologisia proteiineja, jotka ovat spesifisiä juuri kyseiselle lajille. Tämä tekee oligonukleotidien non-kliinisistä turvallisuustutkimuksista haastavampia kemiallisten yhdisteiden vastaaviin tutkimuksiin verrattuna.

Luonnolliset fosfodiesterisidoksen sisältävät oligonukleotidit metaboloituvat nopeasti elimistössä nukleaasi-entsyymien vaikutuksesta. Tämän vuoksi lääkkeinä käytettävät oligonukleotidit sisältävät yleensä erilaisia kemiallisia muunnoksia, joiden tavoitteena on parantaa erityisesti oligonukleotidien biologista stabiiliutta ja siten edistää niiden hyödynnettävyyttä lääkevalmisteina.

### Oligonukleotidien haittavaikutukset liittyvät niiden kemialliseen rakenteeseen

Oligonukleotidit ovat yleisesti ottaen hyvin selektiivisiä omalle kohde mRNA:lle tai proteiinille, joten niin sanotut off-target eli muuhun kuin kohde-mRNA:han tai -proteiiniin sitoutumisesta johtuvat haittavaikutukset ovat harvinaisia. Yleensä oligonukleotidi-pohjaisten lääkevalmisteiden haittavaikutukset ovat jäljitettävissä niiden kemialliseen rakenteeseen.

Ensimmäisiä kemiallisia muunnoksia sisältävillä niin sanotuilla ensimmäisen polven antisense-oligonukleotideilla tyypillinen rakenteeseen liittyvä haittavaikutus on immunostimulointi, joka ilmenee eläimillä muun muassa tulehduksellisina solukertyminä monilla elimillä. Uudenlaisilla kemiallisilla muunnoksilla toisen ja kolmannen polven oligonukleotidien rakenteessa tätä vaikutusta on kuitenkin saatu vähennettyä, mutta ei täysin poistettua. Myös tiettyjä kemiallisia rakenteita sisältävillä siRNA:illa immunostimulointi on tyypillinen vaikutus, mutta aptameereillä vastaavia haittoja ilmenee harvoin.

Oligonukleotidit kertyvät maksaan ja munuaisiin, mikä on aiheuttanut non-kliinisissä tutkimuksissa maksa- ja munuaisarvojen nousua. Lisäksi oligonukleotidit ovat aiheuttaneet muutoksia veriarvoihin ja verenhiutymistä mittaaviin parametreihin, kuten punasolu- ja verihiutalemäriä madaltumista sekä APTT-arvon pidentymistä.



**Enni-Kaisa Mustonen**

Proviisori, FM

Tohtorikoulutettava, Tübingenin yliopisto, IKP-institut Stuttgart

## LISÄÄ AIHEESTA

Hyvä paha parasetamoli

([http://sic.fimea.fi/1\\_2012/hyva\\_paha\\_parasetamoli](http://sic.fimea.fi/1_2012/hyva_paha_parasetamoli))

Tutkimustietoa järkevän lääkehoidon edistämiseksi

([http://sic.fimea.fi/4\\_2013/tutkimustietoa\\_jarkevan\\_laakehoidon\\_edistamiseksi](http://sic.fimea.fi/4_2013/tutkimustietoa_jarkevan_laakehoidon_edistamiseksi))

Käypä hoito -suositus tukee lääkärin ja potilaan välistä vuoropuhelua

([http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/1\\_2016/jarkeva-laakehoito/kaypa-hoito-suositus-tukee-laakar-in-ja-potilaan-valista-vuoropuhelua](http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/1_2016/jarkeva-laakehoito/kaypa-hoito-suositus-tukee-laakar-in-ja-potilaan-valista-vuoropuhelua))

Uusien syöpälääkkeiden vilkas kehitys haastaa myös myyntilupa-arvioinnin kehittymään

([http://sic.fimea.fi/3\\_2015/uusien\\_syopalaakkeiden\\_vilkas\\_kehitys](http://sic.fimea.fi/3_2015/uusien_syopalaakkeiden_vilkas_kehitys))

## KIRJALLISUUTTA

Bennet CF, Swayze E. **RNA targeting therapeutics: Molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform.** Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2010; 50: 259–93.

Bouchard PR, ym. **Discovery and development of therapeutic aptamers.** Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2010; 50: 237–57.

Cavagnaro J, ym. **Considerations for assessment of reproductive and developmental toxicity of oligonucleotide-based therapeutics.** *Nucleic Acid Therapeutics* 2014; 24: 313–25.

Levin AA, Henry SP. **Toxicology of oligonucleotide therapeutics and understanding relevant toxicities.** Kirjassa: Cooke ST, toim. *Antisense drug technology.* Boca Raton: CRC Press 2008, s. 545–73.

Mustonen E-K, ym. **Oligonucleotide-based pharmaceuticals: Non-clinical and clinical safety signals and non-clinical testing strategies.** *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2017; 90: 328–41.

Ozcan G, ym. **Preclinical and clinical development of siRNA-based therapeutics.** *Advanced Drug Delivery Reviews* 2015; 87: 108–19.