

Seppo Meri

Lääketieteen Nobelin palkinto 2015 loistautiläkkeiden kehittäjille

Tämän vuoden lääketieteen nobelistit eivät koreile hienoilla julkaisuluetteloillaan, mutta heidän ansiokseen voi laskea miljoonien ihmishenkien pelastamisen. Nobelin palkinnot lääketieteessä tai fysiologiassa 2015 jaettiin kolmen hengen kesken. Puolet palkinnosta sai kiinalainen farmaseutti-kemisti Youyou Tu Pekingistä artemisiniini-malaria lääkkeen löytämisestä ja kehittämisestä. Toisen puolen jakoivat japanilainen Satoshi Omura Kitasaton yliopistosta Tokiosta ja irlantilainen Yhdysvalloissa Merck-lääkeyrityksessä työnsä tehnyt William C. Campbell. He löysivät ivermektiini-lääkkeen sukkulamatoihin kuuluvien loismatojen aiheuttamiin loistauteihin, erityisesti jokisokeuteen (onkosersiaasi) ja lymfaattiseen filariaasiin, jonka yksi oire on elefantiaasi.

Nobel-komiteaa voi onnitella rohkeasta ratkaisusta. Palkinnonsaajat ovat kohtalaisen tuntemattomia oman erityisalansa ulkopuolella, mutta heidän löydöksensä ja ansionsa ovat kuitenkin kiistattomat.

Ei liene ollut helppoa jäljittää Youyou Tun panosta artemisiniinin kehittämisessä: kehitystyö Kiinassa alkoi osittain jo Mao Zedongin ja kulttuurivallankumouksen aikoihin puolisolaisessa projektissa numero 523, johon osallistui lukuisia muitakin tutkijoita. Valintaa lienee pohjustanut Tun vuonna 2011 saama yhdysvaltalainen arvostettu Lasker-palkinto (1). Tu teki työtään Pekingin perinteisen lääketieteen instituutissa (**KUVA**). Sattumoisin vuonna 1983 edistykselliset helsinkiläiset lääketieteen opiskelijat tekivät tutustumismatkan Pekingiin tutustuakseen perinteiseen lääketieteeseen. Siitä, tavattiinko tutkija Tuta tuolloin, ei kukaan olleella liene muistikuvaa.

Youyou Tun innostus perinteiseen lääketieteeseen johti häntä perehtymään kirjallisuuteen kuumeilun hoitoon käytetyistä lääkekasveista. Jo pitkään oli tunnettua, että pensasmaisesta *Artemisia annua* -kasvista eli kesämarunasta tehty juoma tehoi joihinkin kuumetauteihin. Tu totesi kasvin uutteilla olevan vaikutusta koe-eläiminä käytettyjen hiirten malariaan. Alkujaan kokeilujen tulokset olivat vaihdelleet siksi, että monesti uuttaminen tehtiin näytteitä

kuumentamalla. Vanhojen kiinalaisten tekstien mukaan uute tehoi, kun se sekoitettiin suoraan veteen. Tästä vanhasta vinkistä viisastuneena Tu sai vuonna 1971 valmiiksi uutteen, joka yksiselitteisesti paransi malarian sekä hiiri- että apinakokeissa. Ensimmäisen vaiheen turvallisuuskokeet Tu kuittasi nauttimalla lääkeuutetta itse yhdessä kollegojensa kanssa. Tämän



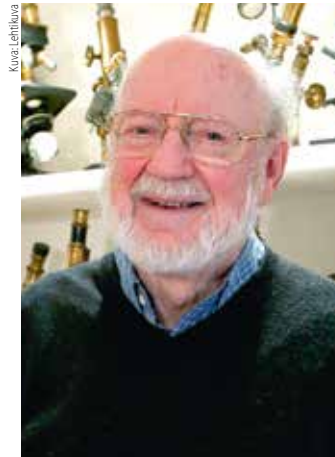
KUVA. Perinteisen kiinalaisen lääketieteen instituutti Pekingissä (kuva: Zhigang Tian).



Youyou Tu



Satoshi Omura



William C. Campbell

jälkeen seurasivat potilaskokeet ja vaikuttavan aineen eristäminen. Lääkettä ryhdyttiin kutsu- maan nimillä qinghaosu ja artemisiniini.

Tietoa uudesta malarialääkkeestä pihisteltiin, jotta Vietnamissa sotaa käyvät amerikkalaiset eivät saisi siitä vihiä. Malaria oli tavallinen sotilaiden vaiva. Alkujaan vietnamilaiset olivat pyytäneet Maolta apua omien sotilaidensa malariaongelmiin, koska siihen mennessä käytetyille malarialääkkeille oli jo ehtinyt kehittyä resistenssiä. Lopulta 1980-luvulla tiedot julkaistiin ja artemisiniini nousi maailman tietoisuuteen. Sen käyttöönotto tapahtui kuitenkin hitaasti, luultavasti ennakkoluulojen takia. Artemisiniinista muokattiin uusia johdoksia, jotka olivat tehokkaampia ja stabiilimpia. Näitä ovat esimerkiksi dihydroartemisiniini, arteemetteri ja artesunaatti. Raaka-aineena käytetään edelleenkin viljeltyä kesämarunaa. Lääkkeen vaikutusmekanismi perustuu malarialoisten punasolujen sisällä vaurioittavien vapaiden radikaalien tuotantoon hemissä olevan raudan avulla.

Artemisiniinilääkkeet ovat nykyään levinneet ympäri maailman malarian hoitoon. Niitä käytetään yleensä yhdistelmävalmisteina (esimerkiksi lumefantriinin kanssa), jotta vältettäisiin resistenssin syntyminen. Toistaiseksi resistenssiä artemisiniinia kohtaan on kehittynyt vain niukalti Kaakkois-Aasiassa, eikä lainkaan Afrikassa. Lääkkeestä on tullut malarian hoidossa

vartenotettava ja käyttökelpoinen vaihtoehto kiniinille. Malarian ehkäisyyn se ei sovi lyhyen puoliintumisaikansa vuoksi. Muutoinkin malarian ehkäisyvalmisteet halutaan pitää erillisinä hoitoon käytettävistä valmisteista. Karkean arvion mukaan noin sadantuhannen hengen malariakuolema voidaan ehkäistä vuosittain artemisiniiniryhmän lääkkeiden ansiosta.

Toisen puolen Nobelin palkinnosta jakaneet **Satoshi Omura** ja **William Campbell** kehittivät ivermektiini-lääkeaineen loismatotauteja, erityisesti filariaaseja vastaan (2). Nämä ovat kehittyvissä maissa, etenkin Afrikassa ja Latinalaisen Amerikan trooppisilla alueilla, kohtalaisen tavallisia ja erityisen kiusallisia tauteja. Ne aiheuttavat voimakasta leimaantumista, koska usein oireet tuntuvat kutinana sekä näkyvät ihomuutoksina ja invalidisoivina kudosten turpoamisina. Tautien antama leima voi esimerkiksi estää lasten koulunkäynnin. Vanhempien taudit voivat sokeuttaa potilaita. Myös eläimillä filariat eli rihmamadot ovat erittäin tavallisia taudinaiheuttajia. Tauteja levittävät hyttyset, mäkärät ja kärpäset. Tautien leviäminen liittyy köyhyyteen ja huonoihin asuinoloihin, aiemmin se liittyi usein tietämättömyyteenkin. Nimi jokisokeus tulee siitä, että tautia levittävät *Simulium*-mäkärät viihtyvät jokien varsilla.

Loismadot jaetaan kolmeen pääryhmään: nematodit eli sukkulamadot (esimerkiksi ki-

homato), heisimadot (esimerkiksi lapamato) ja halkiomadot (esimerkiksi *Schistosoma*) (3). Suurin ryhmä ovat sukkulamadot, joihin kuuluvat lymfaattisen filariaasin (esimerkiksi *Wuchereria bancrofti* ja *Brugia malayi*) ja jokisokeuden (*Onchocerca volvulus*) aiheuttajat. Tiettyt lääkeaineet vaikuttavat yleensä saman matoryhmän sisällä oleviin loisiin. Siksi ivermektiini tehoa moniin sukkulamatoihin, vaikka se ei olekaan ensisijaislääke kaikkien hoitoon (4). Tärkeimmät käyttöaiheet ovat filariaasit eli rihmamatotautit. Ivermektiini vaikuttaa reseptoreissa oleviin kloridikanaviin ja aiheuttaa veressä, kudoksissa tai imuteissä olevien mikrofilarioiden velttohalvauksen. Aikuisiin matoihin lääke ei tehoa muuten kuin heikentämällä jonkin verran niiden lisääntymiskapasiteettia. Ivermektiini vaikuttaa myös ulkoloisiin, esimerkiksi päätäihin ja syyhypunkkeihin. Haittavaikutukset ovat ihmisillä vähäisiä, koska lääke ei pääse keskushermostoon.

Omura löysi loismatoihin vaikuttavan aineen maaperän *Streptomyces*-bakteereista, joista oli jo aiemmin eristetty streptomysiini-mikrobilääke (5). Taustalla oli systemaattinen haravointi ja kantojen etsintä. Lupaavin bakteerikanta löytyi Japanista golfkentän vierestä. Tämä ja noin 50 muuta kantaa siirrettiin tutkittaviksi Yhdysvaltoihin Merck-lääkeyhtiölle (sittemmin MSD), jossa irlantilainen Campbell jatkoi selvitystyötä ja lääketehaan resurssien avulla puhdisti avermektiiniksi nimetyn vaikuttavan aineen, joka osoittautui isorenkaiseksi laktoniksi (6). Tästä muokattiin myöhemmin aktiivisempi muoto ivermektiini (7). Se tehoa sekä ihmisen että eläinten sukkulamatoisiin, ja sitä on käytetty menestyksellä jokisokeuden hoitoon Afrikassa, mistä tauti onkin hiljalleen häviämässä. Kerta-annos kerran vuodessa riittää pitämään taudin kurissa. Vaikka miljoonat ihmiset sairastavat tautia edelleen, on jokisokeus seuraavaksi eradikoitavien tautien listalla.

Poikkeuksellista sekä artemisiniini johdoissa että ivermektiinissä on se, etteivät ne nykyään ole patenttisuojattuja. Lääkkeitä myydään omakustannushinnalla, ja ivermektiiniä on annettu endeemisille alueille käyttöön ilmaiseksi, millä onkin ollut suuri merkitys lääkeaineiden laajaan



käytettävyyteen ja optimismiin jokisokeuden eradikoimisessa. Tämä pakottaakin kysymään, kuinka paljon lääkeaineita jää nykyään kehittämättä ja tehokkaiksi todettuja lääkkeitä saamatta niitä tarvitsevilta potilailta joko vallitsevien yksinoikeussäädösten tai kalliin hinnan vuoksi.

Vaikka malaria ja filariaasit tuntuvat Suomessa kaukaisilta taudeilta, on niitä meilläkin jonkin verran tutkittu. Lähinnä selvityksen kohteena ovat olleet mekanismit, joilla filarialoiset väistävät immuunipuolustusta, sekä mahdollisen rokotteen kehittäminen malariaa ja lymfaattista filariaasia levittäviä hyttysiä vastaan (8, 9, 10). *Onchocerca*-filarioita on löytynyt myös suomalaisista naudoista ja poroista, mutta ne eivät liene kykeneviä tarttumaan ihmisiin (11, 12). Maapallon lämpenemisen ja lisääntyneen maahanmuuton vuoksi voi loistautien määrän tulevaisuudessa kuitenkin otaksua lisääntyvän myös Suomessa. ■

SEPPO MERI, LT, immunologian professori
 Immunobiologian tutkimusohjelma,
 tutkimusohjelmayksikkö ja
 Bakteriologian ja immunologian osasto
 Helsingin yliopisto
 HUSLAB, kliininen mikrobiologia

KIRJALLISUUTTA

1. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med*. 2011;17:1217–20.
2. Crump A, Omura S. Ivermectin, "Wonder drug" from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011;87:13–28.
3. Jokiranta S, Siikamäki H, Meri S. Madot. Kirjassa Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M (toim.): *Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, osa 1: Mikrobiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010, s. 382–417.
4. Siikamäki H, Jokiranta S, Meri S. Parasiittilääkkeet. Kirjassa Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M (toim.): *Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, osa 3: Infektiotaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 218–31.
5. Burg RW, Miller BM, Baker EE, ym. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;15:361–7.
6. Egerton JR, Ostlind DA, Blair LS, ym. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B1a component. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;15:372–8.
7. Chabala JC, Mrozik H, Tolman RL, ym. Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. *J Med Chem* 1980; 23:1134–6.
8. Meri T, Jokiranta TS, Hellwage J, Bialonski A, Zipfel PF, Meri S. *Onchocerca volvulus* microfilariae avoid complement attack by direct binding of factor H. *J Infect Dis* 2002;185:1786–93.
9. Haapasalo K, Meri T, Jokiranta TS. *Loa loa* Microfilariae evade complement attack in vivo by acquiring regulatory proteins from host plasma. *Infect Immun* 2009;77:3886–93.
10. Khattab A, Barroso M, Miettinen T, Meri S. *Anopheles* midgut epithelium evades human complement activity by capturing factor H from the blood meal. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003513.
11. Solismaa M, Laaksonen S, Nylund M, Pitkänen E, Airakorpi R, Oksanen A. Filarioid nematodes in cattle, sheep and horses in Finland. *Acta Vet Scand* 2008; 50:20.
12. Laaksonen S, Solismaa M, Orro T, ym. *Setaria tundra* microfilariae in reindeer and other cervids in Finland. *Parasitol Res* 2009;104:257–65.