

## Suomalainen keksintö uuden diabetes- lääkeryhmän perusta



**K**esäkuussa 1966 Väinö K. Hopsu-Havu ja George G. Glenner kuvasivat uuden entsyymin, jonka he olivat löytäneet histokemiallisissa tutkimuksissaan rotan munuaisleikkeistä (Histochemie 1966;7:197).

He puhdistivat entsyymin myös rotan maksasta ja sian munuaisesta, mutta entsyymin fysiologinen merkitys säilyi tuntemattomana. Tutkimuksissa käytettiin substraattina Gly-Pro-Na:ta (glysyyliprolyyli-naftyyliamidi), josta entsyymin vapautti Gly-Pro:n, eli kyseessä oli uusi dipeptidyylipeptidaasi. Myöhemmin aine nimettiin dipeptidyylipeptidaasi IV:ksi (DPP IV). Entsyymin Gly-Pro:n spesifisyyden perusteella Hopsu-Havu työtovereineen spekuloi, että sillä saattaisi olla vaikutusta kollageenin degradaatioon.

Aikaa kului runsaat kymmenen vuotta, kunnes englantilais-yhdysvaltalainen tutkijaryhmä ryhtyi uudelleen puhdistamaan ja karakterisoimaan samaa entsyymiä tuntematta sen tehtävää. Tähän ryhmään liittyi saksalainen tohtoritutkija, Rolf Mentlein. Ryhmä tutki substanssi P:tä, jolla on N-terminaalinen Arg-Pro-Lys-Pro-sekvenssi. Heidän ensimmäinen julkaisunsa vuodelta 1978 käsitteli Hopsu-Havun löytämän entsyymin vaikutusta substanssi P:hen.

Kului runsas toinen vuosikymmen, kunnes Mentlein työtovereineen havaitsi, että kyseinen entsyymin hydrolysoi myös hormoneja, joissa on Xaa-Ala-sekvenssi. Tähän ryhmään kuuluu kaksi insuliinieritystä stimuloivaa suolistohormonia eli inkretiiniä, glukagonin kaltainen peptidi 1 (GLP-1) ja mahan inhibitorinen polypeptidi (GIP). Tämä oli toinen perusuonteinen oivallus matkalla kohti uutta lääkeaineryhmää, joskaan tutkijat tässä vaiheessa tuskin oivalsivat, mihin heidän työnsä oli johtamassa.

Inkretiinivaikutus eli insuliinipitoisuuden suurempi kasvu annettaessa glukosia suun kautta kuin annettaessa sitä suoneen osoitettiin ihmisellä in vivo vuonna 1986. GLP-1 erittyy suoliston L-soluista ja stimuloi insuliinin eritystä haiman beetasoluista veren glukosipitoisuuden kasvaessa. Sillä on muitakin glukositasapainon ja diabeteksen hoidon kannalta suotuisia vaikutuksia: glukagonin

eritys vähenee, suoliston motoriikka hidastuu ja syntyy kylläisyyden tunne, mikä auttaa laihuttamaan. GLP-1:lle on ominaista sangen lyhyt puoliintumisaika, 2–3 minuuttia, koska DPP IV hydrolysoi sen nopeasti. Kesti kuitenkin yllättävän pitkään, ennen kuin oivallettiin, että glukosimetaboliaa voidaan parantaa lisäämällä GLP-1:n pitoisuutta verenkierrossa joko antamalla GLP-1:n tavoin vaikuttavaa yhdistettä tai hidastamalla endogeenisen GLP-1:n hajoamista. Kun Jens Holst ja Carolyn Deacon julkaisivat v. 1998 katsauksen, jossa he esittivät DPP IV:n inhibition uutena mahdollisuutena tyypin 2 diabeteksen hoitoon, DPP IV:n estäjien kehitys sai vauhtia.

Väinö Hopsu-Havun alkuperäishavainto on siis johtanut uuden lääkeyhmittämisen kehittämiseen 40 vuotta myöhemmin. Ensimmäinen GLP-1:n

tavoin vaikuttava lääke on todennäköisesti tulossa Euroopan markkinoille lähiaikoina. Runsaat 20 lääkeyritystä on esitellyt eri kehitysvaiheissa olevia DPP IV:n estäjiä alan kokouksissa viime vuosina. FDA on tätä kirjoitettaessa juuri hyväksynyt ensimmäisen tämän ryhmän lääkkeen Yhdysvaltain markkinoille. Muita DPP IV:n estäjiä on todennäköisesti tulossa kliiniseen käyttöön eri maissa lähiaikoina. Tarina osoittaa, miten pitkä taival uuden lääkkeen syntyyn voi olla. Se osoittaa myös, miten tärkeää perustutkimus on. Ehkä tämä tarina myös stimuloi ennakkoluulottomaan ajatteluun uusien mekanismien fysiologisista interaktioista ja niiden mahdollisista sovelluksista. Joka tapauksessa voimme olla ylpeitä siitä, että tämän uuden lääkeaineryhmän kehittämiseen johtanut alkuperäiskeksintö tehtiin Suomen Turussa.

\* \* \*

Kiitän professori Rolf Mentleinia Kielin yliopistosta kirjoituksessa esitetyistä tiedoista.

**VEIKKO KOIVISTO, toimitusjohtaja**  
koivisto\_veikko@lilly.com  
Eli Lillyn tutkimuslaboratorio  
Hampuri