

Jyrki Kukkonen

OX₂-oreksiinireseptoriagonisti oveporekstoni on jo kolmannen vaiheen tutkimuksissa

Tyypin 1 narkolepsian hoitomahdollisuudet paranevat

Narkolepsia on neurologinen harvinaissairaus, jonka tavallisimmat oireet ovat päiväaikainen väsymys ja nukahtelu mutta johon liittyy myös muita unen ja valvetilan säätelyn häiriöitä (1). Tyypin 1 narkolepsiaa (NT1) kutsutaan myös klassiseksi narkolepsiaksi, koska siinä esiintyy lähes aina muiden narkolepsialle tyypillisten oireiden lisäksi katapleksiaa eli tahdonalaisen lihastonuksen ja -kontrollin häviämistä hengitystä ja silmänliikkeitä lukuun ottamatta.

NT1:n lääkehoidossa käytetään ennen kaikkea lievempiä tai epätyypillisiä stimulantteja (modafiniili, metyyliifenidaatti, pitolisantti, solriamfetoli) päiväaikaisen väsymyksen, pitolisanttia ja masennuslääkkeitä katapleksian ja natriumoksibaattia (natrium-gammahydroksibutyraatti) molempien sekä katkonaisen yöunen hoidossa. Nykyinen hoito ei kokonaan poista NT1:n oireita, ja sillä on omat ongelmansa ja haittavaikutuksensa, joten on pyritty kehittämään uusia terapeuttisia strategioita.

Tutkimus on pitkälti keskittynyt oreksiinijärjestelmään, jonka oletetaan vaurioituneen NT1:ssä. Toukokuussa 2025 New England Journal of Medicine -lehdessä julkaistiin lupaavia toisen vaiheen tuloksia OX₂-oreksiinireseptoriagonisti oveporekstonista (aiemmin nimellä TAK-861). Sen osoitettiin parantavan merkittävästi NT1-potilaiden nukahtamisaikaa (maintenance of wakefulness test) ja normalisoivan heidän subjektiivisen uneliaisuutensa ESS-asteikolla (Epworth Sleepiness Scale),

ja lisäksi katapleksian esiintyvyys pieneni alle puoleen (2). Lääkitys oli myös hyvin siedetty, vakavia haittoja ei ilmennyt eikä kukaan osallistujista keskeyttänyt tutkimusta haittojen vuoksi.

Aivojen oreksiinijärjestelmä (toiselta nimitään hypokretiinijärjestelmä) koostuu oreksiini-

nipeptideistä ja niiden reseptoreista OX₁ ja OX₂ (3,4). Se on erityisen keskeinen unen ja valvetilan säätelyssä: oreksiini-viestintä lisää valveillaoloaikaa ja vähentää sekä vilke- eli REM-unta että syvää unta. Oreksiini-

nijärjestelmän toiminnan merkittävä heikkeneminen ihmisissä ja eläinmalleissa aiheuttaa NT1:n kaltaisen tilan (5–8). Ihmisen NT1:ssä aivo-selkäydinnesteestä mitattu oreksiini-A-pitoisuus on huomattavasti pienentynyt tai mitaamattoman pieni: vallalla olevan käsityksen mukaan hypothalamuksen oreksiinihermosolut ovatkin kuolleet tai niiden oreksiinintuotanto on inaktivoitunut (9). Hypoteesi autoimmuunista mekanismista, nykyisin ennen kaikkea T-soluvälitteisesti, on vallitseva, mutta vahvoja todisteita ei vielä ole (9,10).

Toisaalta eläinmalleissa on kyetty lieventämään narkolepsian oireita oreksiinijärjestelmän aktivoinnilla (9,11,12). Nämä havainnot myötävaikuttivat siihen, että pienimolekulaarisia oreksiinireseptoreita aktivoivia molekyyliä alettiin kehittää. Oreksiinireseptoriagonistit vaikuttaisivat lisäksi, toisin kuin nykyinen hoito, suoraan heikentyneeseen prosessiin ("korvaushoito") vaikkeivät patogeneesiin.

Pienimolekyylisten lääkeaineiden kehityk-

sen painopiste on ollut OX_2 -selektiivisissä agonisteissa, koska OX_2 :n oletetaan olevan unen ja valvetilan säätelyssä keskeisempi ja OX_1 -reseptoreiden aktivaation pelätään vähintäänkin myötävaikuttavan riippuvuuksiin (9). Ensimmäisestä potentista ja eläinkokeissa tehokkaasta yhdisteestä, YNT-185:stä, ei koskaan tullut lead- eli johtomolekyyliä, ja muutaman muun lupaavan molekyylin kehitys lopetettiin ensimmäisen tai toisen vaiheen tutkimuksissa haittavaikutusten vuoksi (9). Toisen vaiheen tutkimuksen tulokset oveporekstonista ovat sen sijaan lupaavia (2).

Oveporekstoni on siis pitkälle päässyt NT1:n ja mahdollisesti muidenkin uni- ja valvetilan häiriöiden lääkeainekandidaatti. Toisaalta tulokset eivät puhu ihmelääkkeen puolesta, koska merkittävää katapleksiaa vieläkin esiintyi eikä oveporekstonia ole verrattu päittäin nykyiseen validiin lääkitykseen vaan ainoastaan lumeseen. Tätä pääkirjoitusta julkaistaessa on saatu ulos lisää toisen vaiheen tutkimustuloksia (13) ja kolmannenkin vaiheen tuloksia on Takeda omissa tiedotteissaan jo esittänyt (14,15), joten yleisesti odotetaan myyntilupahakemuksen jättämisen USA:ssa tapahtuvan pian. Sen käsittely on nopeutettu läpimurtolääke-luokituksen vuoksi. Lopulliset pitkän aikavälin vaikutukset, mukaan lukien tehon säilyminen, selviävät vasta markkinoille saamisen jälkeen.

OX_2 -oreksiiniireseptoriagonisteille on soviteltu myös muita käyttöaiheita primaaristen uni-valvetilan häiriöiden lisäksi. Obstruktiivisen uniapnean hoidossa on jopa tehty ensimmäisen tai toisen vaiheen tutkimuksia primaarisen hoidon rinnalla. OX_2 -reseptoreiden aktivoinnilla on eläin-, ex vivo- ja in vitro -malleissa saatu aikaan muun muassa ahdistuksen vähenemistä, sydänlihaksen suojelua iskemian vaikutuksilta ja syöpäsolujen kuolemaa (9). Sotilaspiireissä on kiinnostusta aineisiin, jotka suppressoivat unta sekä pitävät sotilaat valveilla ja taistelukykyisinä pitempään. Tavanomaisten stimulanttien käyttöön liittyy merkittäviä haittoja ja riippuvuuden kehittymisen riski (16,17). Siksi ne eivät ole optimaalisia tässäkään käytössä, joten oreksiinijärjestelmää aktivoivat aineet ovat alkaneet kiinnostaa. Voidaan toki kysyä, onko kaikkia haittoja mitenkään mahdollista

välttää, kun uni vähenee. Saatettaisiinpa valvetilaa lisäävää ainetta käyttäjä väärinkin.

Oreksiinifantasteille tarjotaan siis nyt uutta stimulaatiota ja narkolepsian hoitoon lupaus tulevasta. Vaikka lääkeyrityksistä Takeda on ehtinyt pisimmälle oreksiiniireseptoriagonistien kehittämisessä, muutkin lääkeyhtiöt kehittävät vastaavia molekyyliä, mikä lisää onnistumisen mahdollisuuksia. Aiempi menestyksenkäs lääkekehitys oreksiiniireseptorikohteeseen koostuu kolmesta hyväksytystä epäselektiivisestä unettomuuden hoitoon käytettävästä antagonistista (9), joista ainoastaan daridoreksantti on EMA:n hyväksymä ja lopultakin saatavilla Suomessa, toki ilman Kela-korvausta. Pitkän aikavälin vaikutuksista ei ole vielä varmuutta, mutta kyseessä voi olla mullistus unettomuuden hoidossa.

Samanlainen mullistus voi olla kohta mahdollinen narkolepsiankin sekä muiden väsymys- ja hypersomniaoireyhtymien hoidossa. NT1:ssä on kaiken lisäksi suora linkki oireiden syyn ja intervention mekanismin välillä. Seuraavana askeleena voimme haaveilla narkolepsian patogeneettisten mekanismien selviämisestä ja niihin vaikuttavasta lääkehoidosta. ■



JYRKI KUKKONEN, LT, FT, farmakologian professori
Farmakologia, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Jyrki Kukkonen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Partinen M, Alakuijala A, Sarkanen T, ym. Narkolepsian moninainen oirekuva ja käypä diagnostiikka. *Duodecim* 2018;134:1689–98.
2. Dauvilliers Y, Plazzi G, Mignot E, ym. Oveporexton, an oral orexin receptor 2-selective agonist, in narcolepsy type 1. *N Engl J Med* 2025;392:1905–16.
3. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, ym. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:322–7.
4. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, ym. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573–85.
5. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, ym. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437–51.
6. Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, ym. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:10911–6.
7. Lin L, Faraco J, Li R, ym. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365–76.
8. Nishino S, Ripley B, Overeem S, ym. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39–40.
9. Kulkonen JP, Jacobson LH, Hoyer D, ym. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CXIV: orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. *Pharmacol Rev* 2024;76:625–88.
10. Liblau RS, Latorre D, Kornum BR, ym. The immunopathogenesis of narcolepsy type 1. *Nat Rev Immunol* 2024;24:33–48.
11. Mieda M, Willie JT, Hara J, ym. Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4649–54.
12. Liu M, Blanco-Centurion C, Konadhode R, ym. Orexin gene transfer into zona incerta neurons suppresses muscle paralysis in narcoleptic mice. *J Neurosci* 2011;31:6028–40.
13. Lammers GJ, Plazzi G, Mignot E, ym. Effects of oveporexton, an orexin receptor 2-selective agonist, on cognition in narcolepsy type 1: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, julkaistu verkossa 8.12.2025. DOI 10.1001/jamaneurol.2025.4825.
14. Takeda announces positive results from two pivotal phase 3 studies of oveporexton (TAK-861) in narcolepsy type 1. Takeda Newsroom 14.7.2025. <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2025/positive-results-phase-3-oveporexton-narcolepsy-type-1/>.
15. Takeda presents orexin data from landmark oveporexton (TAK-861) phase 3 program in narcolepsy type 1 at World Sleep 2025. Takeda Newsroom 8.9.2025. <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2025/takeda-orexin-data-oveporexton-phase-3-narcolepsy-world-sleep-2025/>.
16. Rasmussen N. Amphetamine-type stimulants: the early history of their medical and non-medical uses. *Int Rev Neurobiol* 2015;120:9–25.
17. Dean AC, Groman SM, Morales AM, ym. An evaluation of the evidence that methamphetamine abuse causes cognitive decline in humans. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:259–74.