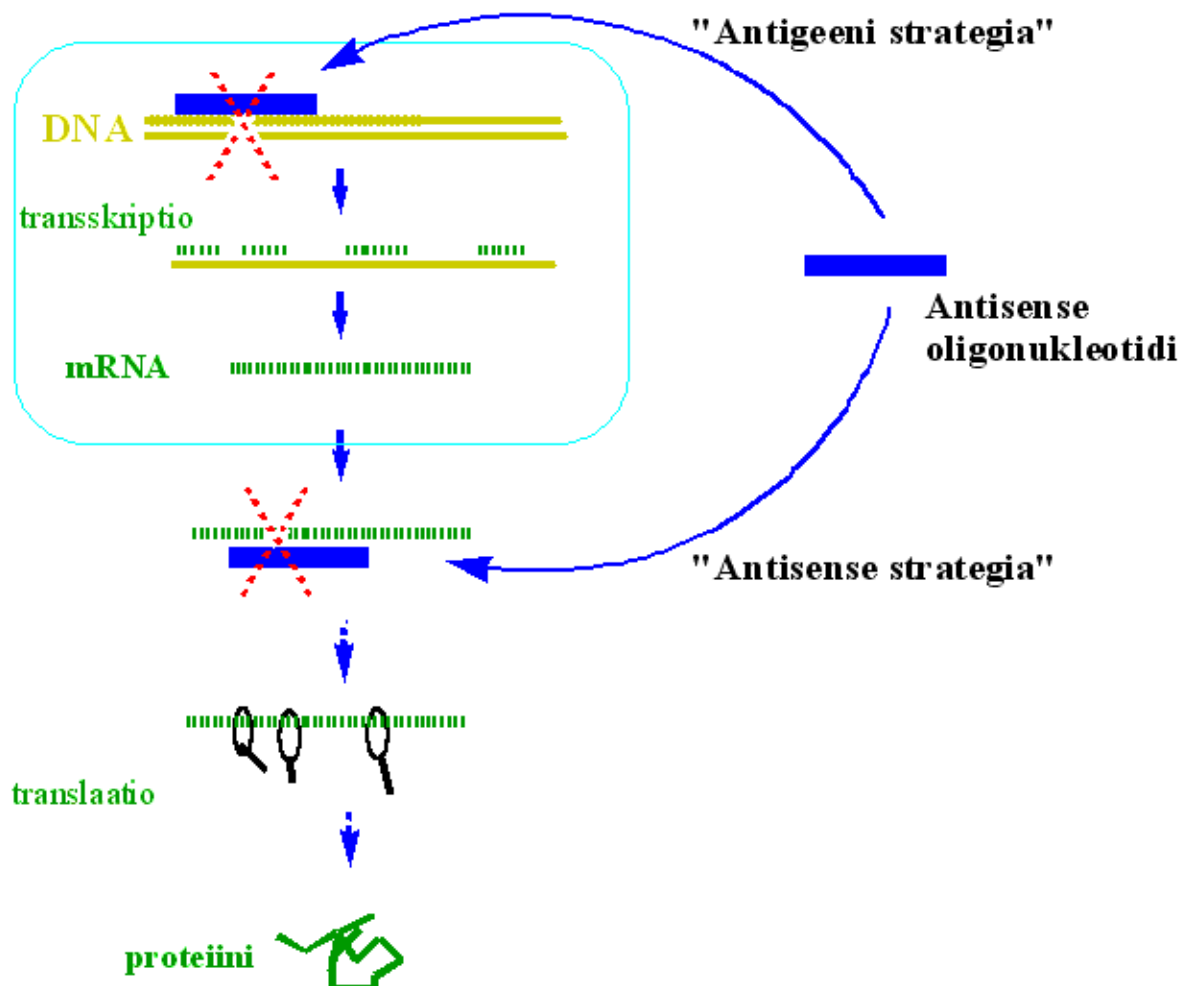


DNA JA ANTISENSE-OLIGONUKLEOTIDIT

DNA:n kaksoiskierteinen rakennemalli esitettiin ensimmäisen kerran 50 vuotta sitten (Nature-lehdessä huhtikuussa 1953). "Syntymäpäivä" on alkuvuoden aikana huomioitu tiedotusvälineissä varsin näkyvästi. Kyseessä onkin eittämättä yksi tieteenhistorian tunnetuimmista artikkeleista ja merkittävimmistä yksittäisistä saavutuksista, selvitettiinhan tällöin perinnöllisyyden molekulaarinen perusta. Tämän seurauksena selvitettiin mekanismi, jolla DNA:n sisältämät geenit ohjaavat proteiinisynteesiä, ja jossa toinen nukleiinihappotyyppejä eli RNA on yhtä merkittävässä roolissa kuin DNA. Näin lähti kehittymään molekyylibiologian ja genetiikan tutkimus. Viime aikoinahan julkisuutta ovatkin jo saaneet raportit eri eliölajien koko genomin rakenteen selvittämisestä.

Molekyylibiologian perusteiden tunteminen on myös antanut mahdollisuuden selvittää nukleiinihappojen osuutta erilaisten sairauksien aiheuttajana. Puhutaan toisaalta perinnöllisistä sairauksista ja geenivirheistä, toisaalta mutaatioista ja ulkoisten tekijöiden aiheuttamista vaurioista DNA:ssa. Tällöin nousee luonnollisesti esiin myös kysymys haitallisten tekijöiden eliminoinimisesta. Klassisesti lääkeaineilla on voitu vaikuttaa proteiineihin, mutta ei nukleiinihappoihin. Perinnöllisten sairauksien hoidossa vaikutetaan tällöin siis itse asiassa seurauksiin eikä taudin varsinaiseen aiheuttajaan.

Kuva 1.

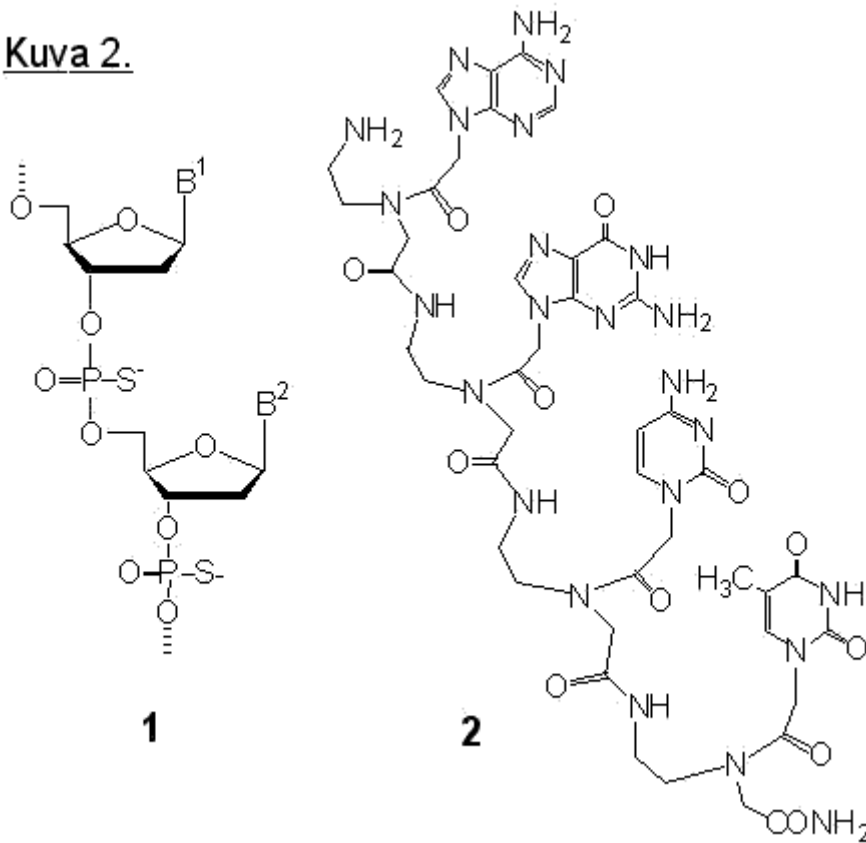


Parin viimeisen vuosikymmenen aikana on voimakkaasti kehitetty ns. antisense- ja antigeeni- menetelmiä sekä perinnöllisten että virusperäisten sairauksien hoitoon (Kuva 1). Pyrkimyksenä on tällöin kehittää erityisen spesifisiä menetelmiä, jotka voitaisiin kohdistaa juuri haitalliseksi tunnetun nukleiinihapposekvenssin (eli tietyn emäsjärjestyksen) eliminoimiseen. Tavoitteena on siis kehittää molekyylejä, jotka solussa sitoutuvat nukleiinihappoketjuun täsmälleen haluttuun kohtaan (haitalliseksi tiedetty emäsjärjestys) ja estävät kyseisen geenin ilmenemisen. Vaikutusmekanismi voi olla joko passiivinen (sitoutunut molekyyli estää transkription) tai katalyyttinen (molekyyli sisältää tunnistavan osan ohella katalyyttisen osan, joka pilkkoo lähetti-RNA:n).

Koska antisense-molekyylin on tunnistettava nukleiinihapon emäsjärjestys, molekyylin on käytännössä oltava nukleiinihappomuunnelma (antisense-oligonukleotidi). Antisense-lääkeaineen on kuitenkin täytettävä useita tiukkoja vaatimuksia, joiden täyttäminen samassa molekyylissä on vaikeaa:

- i. Molekyylirakenteen on poikettava luonnon nukleiinihaposta siinä määrin, etteivät solun nukleaasi-entsyymit pilko sitä.
- ii. Yhdisteen on kyettävä **läpäisemään solukalvo** ja tunkeuduttava tehokkaasti soluun.
- iii. Molekyylin **on sitouduttava** kohteeseen tehokkaasti.
- iv. Molekyylin on sitouduttava riittävän **selektiivisesti** haluttuun kohteeseen: emäsekvenssin on oltava riittävän pitkä (n. 15-20 typpiä ketju).
- v. Estettävä haitallisen geenin ilmeneminen.

Kuva 2.



Aluksi eniten tutkittuja antisense-oligonukleotideja olivat oligonukleotidifosforotioaatit (Kuva 2; **1**), joissa nukleotidin fosfoesterisidoksessa yksi tai kaksi happiatomia on korvattu rikkiatomilla (ensimmäisen sukupolven antisense-molekyylit). Näiden ohella on tutkittu useita erilaisia molekyyliarakenteita, joissa nukleinihapon sokeri-fosfaattiketju on korvattu erilaisilla rakenteilla. Lupaavia ominaisuuksia on todettu esim. peptidi-nukleinihapoilla (PNA; **2**).

Huolimatta suurista ja vaikeasti täytettävistä vaatimuksista, menetelmän toimivuus on onnistuttu osoittamaan ja ensimmäiset tällä periaatteella toimivat lääkeaineet on hyväksytyt käyttöön. Käyttökohteet ovat toistaiseksi tosin melko rajalliset, mutta menetelmän kehittäminen jatkuu vilkkaana.

Mikko Oivanen, professori
Orgaanisen kemian laboratorio