

Vinka-alkaloidit: Madagaskarin lahja syövän torjuntaan

Ruusukatarata (*Catharanthus roseus*) on kaunis Madagaskarin saarella kasvava kukka. Se on yksi merkittävimmistä kasvilääkkeistä syövän hoidossa. Kukka on pelastanut tuhansia lymfaattiseen leukemiaan sairastuneita lapsia. Ruusukatarata on loistava esimerkki siitä, miksi luonnon monimuotoisuutta pitää suojella. Saarella eristyksissä kasvaneen ruusukataran genomien mutaatiot ovat antaneet kasville sekundaarisia aineenvaihduntatuotteita, jotta tämä selviytyisi Madagaskarin ekosysteemissä. Ruusukatarasta löytyy yli 200 alkaloidiyhdistettä, joista vinkristiiniä ja vinblastiinia käytetään lääkehoidoissa. Vaikka uusia syöpälääkkeitä kehitetään jatkuvasti, vinkristiini ja vinblastiini eli vinka-alkaloidit ovat edelleen tärkeitä lääketieteessä.



Ruusukataran biosynteesiä, prosessia, jossa uusia yhdisteitä syntyy entsyymien nopeuttamina yksinkertaista lähtöaineista, selvitetiin vuosia. Ruusukataran lehtiä on perinteisesti käytetty Madagaskarilla verensokerin alentamiseen ja diabeteksen hallintaan sekä tulehdusten ja haavojen hoitoon. Kun kanadalaiset tutkijat **Robert Noble** ja **Charles Beer** alkoivat 1950-luvulla selvittää, miten ruusukatarata alensi verensokeria, he löysivätkin muuta mielenkiintoista.

Noble ja Beer antoivat rotille suun kautta kukan uutteita, mutta seerumin glukoositasoissa ei havaittu vaikutusta. Tutkijat koelivat toista lähestymistapaa ja antoivat rotille uutetta suonensisäisesti toivoen sen voimistavan verensokeria alentavaa vaikutus-

ta. Tämä johti odottamattomiin seurauksiin: kaikki rotat kuolivat bakteerien aiheuttamiin infektoihin. Tutkijat kuitenkin huomasivat, että kasvin uutteet vaikuttivat immunosuppressiivisesti eli voimakkaasti valkosoluihin ja luuytimeen. Tämä johti tarkemmassa tutkimuksessa syöpää estävien ominaisuuksien löytämiseen. Noble ja Beer analysoivat ruusukatarasta saatuja aineita, kunnes tunnistivat vaikuttavan yhdisteen, jonka he nimesivät vinkaleukoblastiini (vinblastiini). Vinblastiini häiritsee solun sisäistä aineenvaihduntaa ja pysäyttää solun jakautumisen – toisin sanoen se on solunsalpaaja.

Charles D. Carmichael ja **Harold P. S. Harington** eristivät vinkristiinin ruusukatarasta 1950-luvulla. Carmichael ja Harington

työskentelivät Canadian Cancer Research Foundationin alaisuudessa, ja heidän tutkimuksensa keskittyivät syöpälääkkeiden etsimiseen luonnonvaraisista kasveista. Vinkristiini oli yksi heidän löytämistään tehokkaista aineista, jotka estivät syöpäsolujen jakautumista.

Samaan aikaan **Gordon Svoboda** ja **Irving Johnson** Eli Lilly and Company -lääkeyhtiössä tutkivat kasvinäytteitä eri puolilta maailmaa toivoen löytävänsä kasviuutteita, joista voitaisiin kehittää syöpälääkkeitä. He osallistui-
vat konferenssiin, jossa kanadalaiset tutkijat esittelivät tutkimuksiaan.

He huomasivat jakavansa yhteisen kiinnostuksen ruusukataraan. Tämä johti yhteistyöhön.

VINBLASTIINI



- HIILI
- HAPPI
- TYPPI
- VETY



Vinka-alkaloidit ovat ensimmäisiä tunnettuja luonnosta peräisin olevia syöpälääkkeitä. Vinblastiini ja vinkristiini kuuluvat WHO:n olennaisten lääkkeiden listaan. Näiden alkaloidien monimutkainen rakenne on tehnyt synteesistä haastavaa. Vinkristiinin ensimmäisen synteesin suoritti kemisti **Robert B. Woodward** yhdessä tutkimusryhmänsä kanssa Harvardin yliopistossa vuonna 1961. Woodward sai kemian Nobelin palkinnon vuonna 1965.

Täysin synteettisen reitin vinblastiinin valmistukseen kehitti **Phil Baran** tutkimusryhmänsä kanssa vasta vuonna 2010. Tämä oli merkittävä saavutus, koska vinblastiinin rakenne sisältää kaksi monimutkaista indoli-alkaloidia, vinkaliinin ja katarantiinin, jotka piti yhdistää tarkasti oikeassa konfiguraatiossa. Tässä yhteydessä konfiguraatio tarkoittaa molekyylin atomien kolmiulotteista järjestäytymistä eli sitä, miten atomit ovat avaruudellisesti sijoittuneet toisiinsa nähden. Oikea kolmiulotteinen rakenne on olennaista, jotta vinblastiini voi sitoutua tehokkaasti kohdeproteiineihinsa ja toimia lääkkeenä. Jos synteesissä muodostuisi väärä konfiguraatio, lopputuotteella ei olisi toivottuja biologisia vaikutuksia tai se voisi jopa olla haitallinen. Vaikka synteettinen reitti on olemassa, teollisessa tuotannossa vinblastiinia valmistetaan yhä pääasiassa puolisynteettisesti ruusukatarasta, koska se on taloudellisesti ja käytännöllisesti tehokkaampaa. Silti äärimmäisen suuria määriä kasvimateriaalia tarvitaan. Yhden gramman vinkristiinin valmistukseen tarvitaan 2 000 kg kuivattuja lehtiä, kun gramman vinblastiinin tuottamiseen tarvitaan 500 kg lehtiä.

Svoboda ja Irving tutkivat, miten vinkristiini vaikutti mikrotubulusten muodostumiseen ja solujen jakautumisprosessiin. Mikrotubulukset ovat tärkeitä monille solun toiminnoille, kuten jakautumiselle, aineiden kuljetukselle ja solun rakenteen ylläpidolle. Soluville saivat vinkristiiniä, mikä mahdollisti sen, että tutkijat pystyivät seuraamaan vinkristiinin vaikutuksia mikroskooppilla ja arvioimaan sen tehokkuutta solujen jakautumisen estämisessä.

Vinkristiini ja vinblastiini ovat myrkyllisiä hyönteisille ja kasvinsyöjille. Ne ovat indoli-alkaloideja, jotka estävät solunjakautumista ja voivat lamauttaa tai tappaa ruusukataran syöjät. Ihmisessä yhdisteiden vaikutus on toinen, niiden on todettu auttavan elimistöä taistelussa syöpäsoluja vastaan.

Suurin osa kasvipohjaisista syöpälääkkeistä kohdistuu tavalla tai toisella solun jakautumiseen. Tämä tekee niistä tehokkaita syövän torjunnassa. Koska syöpäsolut jakautuvat hallitsemattomasti, monet lääkkeet tähtäävät juuri jakaantumisen prosessin estämiseen. Vinkristiini ja vinblastiini sekä Tyynenmeren

marjakuusesta (*Taxus brevifolia*) saadun paklitakselin vaikutus kohdistuu mikrotubuluksiin eli solun tukirankaan. Tukiranka rakentuu tubuliini-nimisistä proteiineista, jotka muodostavat pitkiä säikeitä. Vinkristiini ja vinblastiini sitoutuvat tubuliinin β-osaan ja estävät säikeiden muodostumisen, jolloin solut eivät pysty jakautumaan normaalisti. Kaikki kolme ainetta vaikuttavat mikrotubulusten toimintaan mutta eri tavoin. Ne pysäyttävät solun jakautumisen metafasivaiheeseen. Mikrotubuluksiin vaikuttaminen estää siis kasvaimen kasvua, mikäli syöpäsolujen rakenne muuttuu lääkkeen ansiosta epävakaa.

Vinkristiini on tyypillisesti tehokkaampi verisyövissä, kuten akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa. Vinblastiini on parempi kiinteiden kasvainten hoidossa. Sitä käytetään Hodgkinin lymfooman, non-Hodgkinin lymfooman, rintasyövän ja kivessyövän hoidossa.

”On kiehtovaa, että kasvien ja hyönteisten keskinäisen selviytymisen prosessin myötä syntyneet molekyylit voivat vaikuttaa ihmisen biologisiin prosesseihin. Luonnossa kemiallinen aktiivinen rakenne ei ole sattumaa, mutta

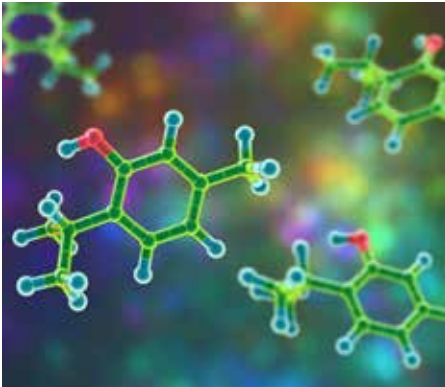
näiden harvinaisten molekyylien uusiokäyttö uuteen käyttötarkoitukseen kuten lääkkeeksi vaatii innovaation”, sanoo Suomen ELIXIR-keskuksen johtaja **Tommi Nyrönen**. Nyrönen on tutkinut lääkeaineita.

”Luonnonaineiden rakenteet, jotka voivat olla myrkyllisiä yhdelle lajille voivat oikein annosteltuna kuitenkin auttaa toista lajia kuten vinka-alkaloidien tapauksessa. Jännittävää on se, mitä emme vielä tiedä, koska emme vielä tunne kaikkia maapallon mikrobeja tai kasveja. Vastaavia löytöjä on mahdollista tehdä jatkossa keräämällä ja analysoimalla tutkimuksen tuottamaa molekyylitason dataa elävästä luonnosta.”

Mitä ELIXIR-tietokannoista saadaan selville vinka-alkaloideista?

Tietoa vinka-alkaloideista löytyy monista tietokannoista. Esimerkiksi ChEMBL, BioStudies, UniProt ja Reactome tarjoavat tietoa farmakologisista ominaisuuksista, kohdeproteiineista (kuten tubuliini), mekanismeista ja solutason vaikutuksista.

"ELIXIR on elävän luonnon tiedon infrastruktuuri. Nämä tietokannat ovat osa ELIXIRin tietovarantoja, jotka ovat vapaassa käytössä niin tieteelle tutkimukselle, opetukselle kuin teollisuudelle", sanoo Nyrönen.



ChEMBL: lääkkeen imeytyminen ja vaste

ChEMBL (Chemical Database) on kemikaalitietokanta, joka keskittyy erityisesti lääkkeiden ja niiden kohdeproteiinien vuorovaikutukseen, ja sen avulla voidaan tarkastella lääkkeiden biologisia vaikutuksia ja farmakologisia profiileja. Tietokanta sisältää tietoa lääkeaineiden tehokkuudesta, turvallisuudesta ja muista biologisista vasteista.

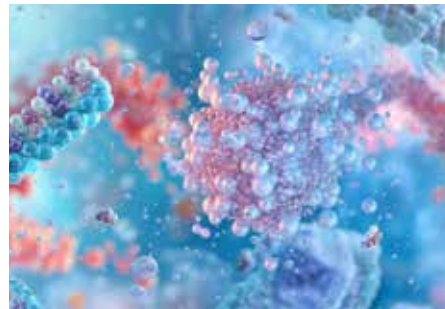
Metabolian avulla keho muuntaa lääkkeen aktiivisia yhdisteitä vähemmän aktiivisiksi tai helposti poistettaviksi yhdisteiksi. Usein sytokromi P450 -entsyymit aiheuttavat nämä kemialliset muutokset. Lääkkeen metabolia vaikuttaa siihen, kuinka pitkään lääke vaikuttaa kehossa, kuinka nopeasti se poistuu ja kuinka tehokas se on. Jos lääkkeen metabolia on hidas, se voi jäädä elimistöön pidemmäksi aikaa, kun taas nopea metabolia heikentää lääkkeen vaikutuksen kestoa. Metaboliareitti voi vaihdella eri henkilöillä geneettisten tekijöiden, ympäristön ja muiden lääkkeiden mukaan. Siksi kahden eri henkilön vaste tiettyyn lääkkeeseen voi olla erilainen.

Bioassay (biologinen koe) tarkoittaa keuhkeellista menetelmää, jossa mitataan biologisen vasteen voimakkuus tai tehokkuus tietylle aineelle, kuten lääkkeelle, kemikaalille tai luonnontuotteelle. Tämä on erityisen tärkeää lääkkeiden kehityksessä, koska se antaa arvokasta tietoa siitä, miten aine vaikuttaa elimistössä.

Haku: Tietokannasta voi etsiä tiettyjä yhdisteitä ja niiden Bioassay-tuloksia sekä arvioida niiden vaikutuksia erityisesti sytotoksisuuteen tai reseptorivasteisiin. Tietokanta mainitsee vuorovaikutukset haetun aineen ja eri lääkkeyhdisteiden välillä (drug matrix).

BioStudies: geenin ilmentyminen ja proteiinin vuorovaikutukset

BioStudies-tietokanta tarjoaa keskitetyn paikan biologisten tutkimusten kuvausten tallentamiseen. Se sisältää linkkejä näiden tutkimusten dataan muissa tietokannoissa sekä dataa, joka ei sovi olemassa oleviin rakenteellisiin arkistoihin. Tämä mahdollistaa monenlaisten tutkimustyyppien tallen-

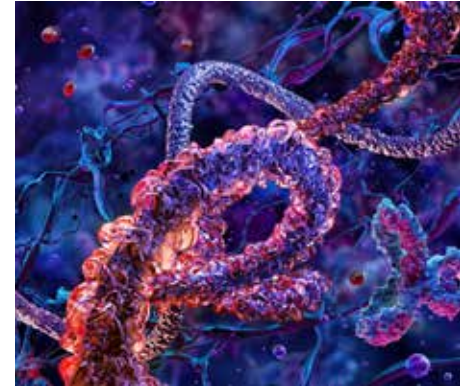


tamisen yksinkertaisen formaatin avulla. ArrayExpress toimi yli 20 vuoden ajan funktionaalisen genomiikan tietokantana. Syyskuussa 2022 ArrayExpressin käyttöliittymä poistettiin käytöstä, ja kaikki data siirrettiin BioStudies-tietokantaan. Tämä muutos mahdollistaa datan paremman integroinnin ja saavutettavuuden tutkimusyhteisölle.

Haku: Jos tutkitaan esimerkiksi vinkristiinin vaikutusta syöpäsolujen kasvuun, BioStudies voi sisältää koeasetelmia, analyysimenetelmiä ja tuloksia, jotka auttavat tulkinna.

UniProt: lääkkeen kohdeproteiinit

Lääkkeellä, kuten vinblastiinilla, voi olla useita kohdeproteiineja, jotka se voi aktiivoida, estää tai modifioida sen biologisten vaikutusten saavuttamiseksi. Lääkkeen kohdeproteiinit voivat liittyä useisiin biologisiin prosesseihin ja solukalvoihin eri elinjärjestelmissä, ja niiden määrä voi vaihdella lääkkeen rakenteen ja toiminnan mukaan.



UniProt (Universal Protein Resource) on maailman johtava korkealaatuinen, kattava ja vapaasti saatavilla oleva proteiinisekvenssien ja -toimintojen tietokanta, jota ylläpitää UniProt-konsortio. UniProt tarjoaa laajan ja yksityiskohtaisen tietopaketin proteiinien rakenteesta, toiminnasta, vuorovaikutuksista, geneettisistä taustoista ja sairauksista. Tietokanta on erityisen hyödyllinen lääkehityksessä ja lääkeaineiden vaikutusmekanismien ymmärtämisessä, koska se auttaa kartoittamaan, miten lääkkeet vaikuttavat proteiinien toimintaan.

UniProt sisältää proteiinien aminohapposekvenssejä (sekvenssejä, jotka määrittävät proteiinien rakenteen). Se voi sisältää tietoa siitä, miten proteiinit ovat kehittyneet ja miten ne eroavat toisistaan eri lajeilla. Tietokanta linkittyy proteiinien kolmiulotteisten rakenteiden tietokantaan PDB:hen, joka auttaa ymmärtämään niiden toimintamekanismeja ja vuorovaikutuksia muiden molekyylien kanssa. UniProt tarjoaa tietoa siitä, mitä tapahtuu, jos lääkeaineen tiedetään sitoutuvan proteiineihin ja vaikuttavan niiden toimintaan. Tällöin voidaan löytää tietoa siitä, miten lääkkeet muuttavat proteiinien toiminnan ja miten proteiinit voivat muuttaa lääkkeiden tehokkuutta. UniProt tarjoaa tietoa myös siitä, mistä geeneistä proteiinit syntyvät, kuinka geenejä säädellään ja miten geneettiset muutokset (esimerkiksi mutaatioiden kautta) voivat vaikuttaa proteiinien toimintaan ja aiheuttaa sairauksia.

Haku: Tietokannan avulla voi tutkia tubuliiniproteiinien vuorovaikutuksia vinkristiinin kanssa ja sen vaikutusta solujen jakautumiseen.

Ruusukatarra on yksi harvoista kasveista, joista on saatu suoraan hyväksyttyjä syöpälääkkeitä. Nimet vinblastiini ja vinkristiini saatiin vinca-kasvisuvusta (talviot), johon ruusukatarra kuuluu. Vinca on osa Apocynaceae-heimoa, kuten oleanderi (*Nerium oleander*). Vinca-suvun kasvit ovat monivuotisia maanpeitekasveja, joita käytetään usein puutarhoissa ja pihoilla. Niillä on kiiltävät lehdet ja näyttävät kukat.



Reactome: solujen signaalintireitit

Tietokanta sisältää solutason tapahtumia ja signaalintireittejä. Se on käsintarkistettu tietokanta, joka tarjoaa tietoa solujen ja elinten toiminnan biokemiallisista reaktioista. Näihin kuuluvat proteiinien, RNA:n ja muiden biomolekyylien vuorovaikutukset, kuten signaalintireitit, metaboliareitit ja geeniekspressio.

Se tarjoaa myös tietoa, miten tiettyjen elmistön biologisten reaktioiden häiriöt voivat johtaa sairauksiin. Tämä voi olla hyödyllistä

lääkekehityksessä ja biomarkkerien etsinnässä. Reactome tarjoaa visuaalisia reittikarttoja, joissa on kuvattu eri biologisia reittejä ja niiden molekyylitason vuorovaikutukset. Esimerkiksi vinkristiinin vaikutus voidaan liittää tiettyihin reitteihin, kuten solun jakautumisen säätelyyn ja apoptoosiin (solukuolema).

Haku: Tietokannan avulla voidaan selvittää, miten vinkristiini vaikuttaa eri signaalintireitteihin ja miten sen vaikutus ilmenee koko solussa.

18.3.2025 | Ari Turunen



BioStudies.

reactome

UniProt

LISÄTIETOJA:

ELIXIR Core Data Resources

<https://elixir-europe.org/platforms/data/core-data-resources>

CSC – Tieteen tietotekniikan keskus Oy

on valtion omistama, opetus- ja kulttuuriministeriön hallinnoima, voittoa tavoittelematon osakeyhtiö. CSC ylläpitää ja kehittää valtion omistamaa keskitettyä tietotekniikkainfrastruktuuria.

<http://www.csc.fi>

<https://research.csc.fi/cloud-computing>

ELIXIR

rakentaa infrastruktuurin bioalan tutkimuksen tueksi. Se yhdistää 21 Euroopan maan ja Euroopan molekyylibiologian laboratorion EMBL:n johtavat organisaatiot yhteiseksi biologisen informaation infrastruktuuriksi. Sen Suomen keskus on CSC Tieteen tietotekniikan keskus Oy.

<http://www.elixir-finland.org>

<http://www.elixir-europe.org>

SUOMEN ELIXIR

Puh. +358 9 457 2821 e-mail: servicedesk@csc.fi
www.elixir-europe.org/about-us/who-we-are/nodes/finland

www.elixir-finland.org

ELIXIR PÄÄMAJA

EMBL-European Bioinformatics Institute
www.elixir-europe.org