

TRANSMITTERI

SUOMEN FARMAKOLOGIYHDISTYKSEN
JÄSENLEHTI

NUMERO 129 - 1/2022



Julkaisija: Suomen Farmakologiyhdistys ry

Toimitus: Tiedotussihteeri Lauri Elsilä

Yhteystiedot: Farmakologian osasto, Lääketieteellinen tiedekunta, PL63

(Haartmaninkatu 8) 00014 Helsingin yliopisto

Puh: 0505290981, e-mail: tiedottaja@sfy.fi

Osoitteenmuutokset: toistaiseksi vain per e-mail: tiedottaja@sfy.fi

Materiaalin toimittaminen Transmitteriin: Seuraava Transmitteri nro. 130 (1/2023)

ilmestyy keväällä 2023. Lehteen tarkoitetut kirjoitukset ja tiedotteet pyydetään toimittamaan tiedotussihteerille sähköpostitse. Toimitus pidättää oikeuden lyhentää, otsikoida ja käsitellä lähetettyjä kirjoituksia.

SISÄLTÖ

3

PUHEENJOHTAJALTA

5

FROM THE EDITOR

6

LISÄÄ UUSIA PROFESSOREITA

13

FARMAKOLOGIT MAAILMALLA

17

RISTO LAMMINTAUSTA

25

BCPT NORDIC PRIZE

27

ANSIOITUNUT FARMAKOLOGI

29

ANSIOKAS VÄITÖSKIRJA 2021

33

VUODEN 2021 VÄITÖSKIRJAT

Paino: Viestipaino Oy

Sisäkannen kuva: Lauri Elsilä





Puheenjohtajalta

Hyvät Suomen farmakologiyhdistyksen jäsenet

Vuosi yhdistyksen puheenjohtajana on vierähtänyt nopeasti. Aktiivisen johtokunnan tuella olen päässyt tehtävään kiinni, ja yhdistyksen toiminta jatkunut aiemman kaltaisesti. Vuosikokouksen yhteydessä huhtikuussa järjestimme tieteellisen symposiumin, jossa tutustuimme tuoreimpiin alan professoreihin. Seminaari ja vuosikokous sujuivat Zoomissa hyvin ja uudistuksen jälkeen sääntömmekin sallivat tällaisen etätoiminnan.

Oli kuitenkin suuri ilo voida järjestää Syysseminaari hybridimuotoisena ja päästä tapaamaan farmakologikollegoita. Seminaarissa muistettiin ke-sällä menehtynyttä Risto Lam-mintaustaa. Risto oli merkittävä vaikuttaja suomalaisen lääkekehityksen edistäjänä, ja katsaus hänen uraansa oli myös katsaus merkittävään osaan suomalaista lääkekehitystä. Voit lukea aiheesta tarkemmin tästä lehdestä.

Itselläni jäi seminaarista päällimmäiseksi Riston ajatus luottamuksesta lääkekehityksen vaatiman laaja-alaisen yhteistyön perustana ja erityisenä suomalaisena vahvuutena. On huomattavissa, että koronan aiheuttama poikkeusaika ja varmaan myös lähellä käytävä sota ovat vaikuttaneet yhteisöjen sisäiseen luottamukseen. Yhteisöllisyyttä on nyt tärkeä vaalia, ja kohtaamiset ja asioiden jakaminen ovat yksinkertaisia keinoja. Varmasti kaikissa yhteisöissä, myös yhdistyksissä, haetaan nyt sopivaa tasapainoa etä- ja lähikohtaamisten välillä ja mietitään muitakin kommunikaation muotoja.

Yhdistyksen menestyksekkäs toiminta tarvitsee sen jäsenten aktiivista osallistumista. Me johtokunnassa haluamme järjestää toimintaa, joka kiinnostaa ja kerää jäsenistöä yhteen. Olemmekin laatineet jäsenkyselyn kuullaksemme teidän toiveitanne, ja kysely on auki vuoden loppuun. Erityisesti toivoisimme kuulevamme mitä nuoremmat jäsenet odottavat yhdistystoiminnalta.

Rentouttavaa joulunaikaa ja onnea vuodelle 2022!

Eriika Savontaus

ERRATUM

Lehden 2/2021 dosenttilistauksesta oli inhimillisen virheen myötä jäänyt puuttumaan FaT Šarka Lehtosen neurofarmakologian dosentuuri Itä-Suomen yliopistolta vuodelta 2016. Virhe on korjattu lehden sähköiseen versioon. Toimitus pahoittelee tapahtunutta.

Suomen Farmakologiyhdistys täyttää ensi vuonna 75 vuotta. Johtokunnassa olemme suunnitelleet juhlaseminaaria ja iltajuhlaa syksyille. Juhlavuoden innoittamana ollaan käynnistämässä myös historiikin kirjoittaminen. Edellinen historiikki "50 vuotta suomalaista farmakologiaa" julkaistiin 1998, joten nyt ryhdytään valmistelemaan historiikkia 1998-2023. Tässä tarvitaan monien meistä panosta, ja tulemme tässä lähestymään jäsenistöä.

Syyskokous valitsi uuden johtokunnan. Risto Kerkelä Oulun yliopistosta jää täysin palvelleena kolmen kauden jälkeen pois toiminnasta, ja uutena jäsenenä johtokunnassa aloittaa Johanna Magga niin ikään Oulun yliopistosta. Ristolle kiitos kaikista johtokuntavuosista ja Johannalle tervetuloa joukkoon! Virkailijoista tiedottaja Lauri Elsilä jää pois. Laurille iso kiitos nettisivujen, Transmitterin ja uutiskirjeen uudistamisesta!

From the editor - Toimittajalta

I wanted to write something small in English as I feel that Transmitteri usually does not offer that much to our non-Finnish speaking members, and while I have tried to increase English communication during my tenure as an officer, it has not spread that well to the magazine just yet.

The language issue is a difficult one. I just saw murmur online about a national scientific meeting in Japan being held solely in English with the ultimate question of course being “why” since the participants in a national event should be national, *id est* fluent in Japanese. It reminded me of the discussions I've witnessed here in Finland, and I agree that drawing the line is not easy.

I see value in upholding scientific specialist language also in other languages besides the lingua franca, and the national scientific societies are well situated to do just that. Therefore, I do believe that the Finnish Pharmacological Society should maintain a strong hold of the national language and keep up producing material – written and spoken – in Finnish and be active in developing the Finnish vocabulary regarding drugs and medication together with other societies.

At the same time, language is an important tool in inclusion and building up a culture. As one of the main objectives for a scientific society should be building a community, using solely Finnish will leave out many, especially young scientists, outside and estranged, and the community building will fail. In my mind, for a society like ours, one that has a multinational membership and represents an active international scientific field, active inclusion of non-Finnish speakers in the national pharmacology community should be among its main aims.

Therefore, finding a balance in the used languages will still remain a thing to keep an eye on when planning and executing the Society's communication. There are plans and hopes to take Transmitteri's content more heavily online in the near future, and maybe that transition could also work as a perfect stepping stone for advancing English as the language also in the not-so-acute communication efforts of the Society.

Lauri Elsilä, Communications Officer, Transmitteri Editor



Eriika Savontaus

KUKA OLET, UUSI PROFESSORI?

Teksti: Lauri Elsilä, Jyrki Kukkonen, Eriika Savontaus - Kuvat: Virpi Aaltonen, Lauri Elsilä

Uusien professorien esittely jatkuu kahden edellisen numeron tavoin. Koska kirjoitushetkellä auki on myös Helsingin yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan farmakologian professorin tehtävän täyttö, tulemme varmasti tutustumaan johonkuhun uuteen myös pian tulevaisuudessa.

Tällä kertaa hieman erilaista urapolkuaan valottaa Helsingin yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan ruotsinkielisen farmakologian professorin tehtävässä täysipäiväisenä keväällä 2022 aloittanut Jyrki Kukkonen. Ääneen pääsee myös yhdistyksen puheenjohtajana toimiva Turun yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan farmakologian ja lääkehoidon professori Eriika Savontaus, joka vakinnastettiin täyteen professorin tehtävään syksyllä 2021.

Miten sinä päädyit farmakologian alalle? Oliko reitti tieteenalan luoselkeä vai sattumaa?

Eriika: Opiskelin lääketiedettä Turun yliopistossa 1990-luvun alussa ja ha-keuduin farmakologialle opinnäyte-työtä tekemään opiskelujen kol-mantena vuonna heti farmakologian kurssin jälkeen. Pidin farmakologian opiskelusta, mutta vielä tärkeämpää oli kiinnostus tutkimuksen aiheeseen eli syömisen säätelyyn ja lihavuuteen. Innostava aihe ja kannustava tutki-musympäristö saivat jatkamaan väi-töskirjaan.

Jyrki: Alun perin menin yliopistoon kiinnostuneena ympäristön pelasta-misesta ja opiskelin biokemiaa Åbo Akademissa. Kalle Åkerman oli siellä biokemian professorina silloin ja hän oli jostain keksinyt, että opiskelijat pi-tää vetää mukaan tutkimukseen var-haisessa vaiheessa. Kallella oli tutki-muksessa kova draivi ja aiheina vähän sitä sun tätä, mutta enimmäkseen farmakologiaa sanan laajassa merkityksessä eli paljon so-luviestintää.

Sekä Kallen järjestelmä, karisma että aiheen monipuolisuus – pääsin har-joittamaan myös matematiikka re-septorikinetiikassa – vetivät puoleen-sa. Lisäksi Biokemian laitoksella oli myös farmakologiaa, koska siellä oli farmaseuttiopetuskin, joten siihen sai jopa jonkinlaista kurssiopetusta.

Itselläni on lisäksi sellainen siunaus taikka kirous, että melkein mikä vaan on kiinnostavaa. Varmaan toisessa ympäristössä olisin ainakin alussa päätenyt ihan erilaisiin projekteihin.

Millainen on ollut tutkijanurasi ennen nykyistä professuuriasi?

Eriika: Väitöskirjassani tutkin rus-keaa rasvaa aktivoivien lääkkeiden laihduttavaa vaikutusta lihavilla Zucker-rotilla. Väittelin 1999 ja tein postdocin heti perään 2000–2002 New Yorkissa, Columbian yliopistos-sa, jossa tutkin hypotalamuksen syö-mistä ja painoa säätelevää mela-nokortiini-järjestelmää.

Jatkoin aiheen parissa palattuani Turkuun, ja tutkimus laajeni meto-deiltaan ja aiheiltaan muihin säate-lytekijöihin ja lihavuuden liitännäis-sairauksiin. Toimin vuosien varrella opetustehtävissä ja akatemiattutkij-ana ennen nimitystä tenure track -apulaisprofessorin tehtävään 2017. Täyteen professuuriin minut vakinnaistettiin marraskuussa 2021.

Jyrki: Väittelin Kalle Åkermanin biokemian ryhmästä Åbo Akademista 1997. Väitöskirjani käsitteli muskarii-nireseptoreita. Tein paljon töitä gra-dun eteen ja sain siitä jo 1992 suor-aan yhden artikkelin.

Kallen ideana oli seuraavaksi laittaa pystyyn bakulovirussysteemi reseptoreiden farmakologiseen tutkimukseen. PCR:ssä oli saatu mutaatioita pariinkin kloonin eikä näitä ollut sekvensoitu. Siinä meni paljon omaa karakterisointityötäni hukkaan ja projekti myöhästyi parilla vuodella. Sittemmin käytimme hyönteissoluja myös $\alpha 2$ -reseptoreiden ja adenylaattisyklaasien ilmentämisessä, joten ei kaikki lievepuuhailukaan turhaa ollut, joskaan hyönteissolut eivät ole paras systeemi reseptorien toiminnan tutkimiseen. Väitöskirjani ei luonut kovinkaan merkittävää tiedettä eivätkä muskariinireseptorit olleet tuolloin kaikkein kuumimpia reseptoreita, mutta sain laajempia näkymiä, kun väikkäriaikana tein kesät ja osin muutkin ajat töitä labrassa muissa projekteissa.

Lähdin sitten "hetkeksi" Uppsalaan, kun Kalle muutti labransa sinne. Siitä tulikin melkein kymmenen vuoden keikka eli jäin sinne, kun Kalle palasi Suomeen. Tulin itse Suomeen vuonna 2006 Åbo Akademin kautta Helsinkiin. Toiset kymmenen vuotta vierähti eläinlääketieteellisen solu- ja molekyylibiologian professorina, kunnes ajattelin ruveta "oikeisiin töihin" lääkäriksi. Opiskelin 2016–2022 ja samalla väittelin omasta ryhmästäni vielä uusiksi. Kesken opintojeni vuonna 2019 minut valittiin nykyiseen työhöni; opintojen aikana inspiraatio tutkimukseen ja opetukseen oli taas kohonnut.

Mitä tutkimuspöydälläsi on juuri nyt?

Eriika: Kiinnostus lihavuuteen on jatkunut. Lihavuus on yleinen sairaus, johon liittyy kohonnut muiden sairauksien riski ja alentunut elämänlaatu. Lihavuuden hoidon mahdollisuudet ovat varsin rajalliset, ja tehokkaita ja turvallisia lääkkeitä tarvitaan.

Meidän kiinnostuksemme on kohdistunut erityisesti melanokortiineihin ja neuropeptidi Y:hyn ja niiden reseptoreihin mahdollisina lihavuuden ja sen liitännäissairauksien lääkehityskohteina. Olemme tutkineet erityisesti niiden merkitystä liitännäissairauksien kuten rasvamaksan, hyperkolesterolemian, diabeteksen, ateroskleroosin, sydänsairauksen ja viimeisimpänä kognitiivisten ongelmien kehittämisessä. Kiinnostava uusi konsepti on ollut selvittää isän lääkeshoidon vaikutuksia jälkeläisten terveyteen, jota tutkimme osana konsortiohanketta isän hankinnaisen lihavuuden epigeneettisestä periytymisestä.

Jyrki: Aloitin nykyiset hommat täysipäiväisenä helmikuussa 2022, jonka jälkeen iski päälle enemmän opetusta, kurssivastuuta ja labran siirtäminen. Aktiivista ryhmää ei tällä hetkellä ole, joten kaikki lähtee uudelleen aika nollasta. Opintojen aikana alan tutkimuksenkin seuraaminen on ollut haastavaa.



Jyrki Kukkonen

Olen tutkinut oreksiinireseptoreita vuodesta 1999 ja se on muodostunut pääaiheeksi, ja se osin jatkuu, kun hyllyssä on paljon juttuja, jotka ovat odottaneet jo vuosia. Siinä on "elimellisesti" oreksiineihin liittyviä juttuja, kuten niiden mittaamista potilailta erilaisissa sairaustiloissa, ligandikehitystä ja oreksiinireseptoreiden viestintää ja toisaalta juttuja, joissa ne toimivat yleisemmin mallina GPCR:istä.

Oreksiinireseptoreille kaivataan agonisteja ainakin narkolepsian ja idiopaattisen hypersomnian hoitoon, mutta myös mahdollisiin muihin indikaatioihin, kuten syöpään. Antagonisteja on jo muutama markkinoilla, mutta sieltäkin on uutta tulossa. Perustutkimuksen tasolla toiveena on tietenkin selvittää joku oreksiinireseptoreiden – ja samalla ehkä yleisemminkin GPCR:ien käyttämistä – viestintämekanismista.

Mitä ajatuksia sinulla on farmakologian roolista tulevaisuudessa ja alan opetuksesta?

Eriika: Farmakologeilla on tietysti tärkeä rooli monissa vaiheissa uusien lääkkeiden kehittämisessä. Nostaisin kuitenkin tässä esiin lääkehoitojen tutkimuksen. Toimin sivutehtävissä lääkärinä kliinisellä farmakologialla tarjoamalla tukea lääkehoidon ongelmatilanteisiin. Varsin usein joudumme toteamaan, ettei tutkimusten puuttuessa ongelmaan löydy tietoon perustuvaa ratkaisua. Farmakologista tutkimusta ja farmakologisen osaamisen tuomista monialaisiin tutkimusryhmiin tarvitaan siis jo käytössä olevien lääkkeiden tutkimiseen. Lääkehoidoista saadaan vaikuttavampia, kun entistä paremmin tunnetaan lääkkeiden vaikutusmekanismeja, vaikutuksia, haittoja ja kinetiikkaa erilaisissa potilasryhmissä.

Farmakologian opetuksen tavoitteena pitäisi olla peruseriaatteiden ymmärtäminen. Yksityiskohtaista tietoa kustakin lääkkeestä löytää tietokannoista, mutta tiedon soveltaminen potilaskohtaisesti edellyttää ymmärrystä farmakodynamiikasta, farmakokinetiikasta ja niihin vaikuttavista yksilöllisistä tekijöistä. Nytkään ei pystytä opiskelemaan peruskurssilla kuin tavallisimmin käytettyjä lääkkeitä, ja lääkkeiden määrän lisääntyessä tämä on vielä rajatumpaa. Opetusmenetelmät kehittyvät, ja digitaalisilla menetelmillä oppimista voidaan tehostaa.

Meillä on hyvät suomenkieliset oppikirjat, mutta jatkossa meillä voisi olla hyvä videokokoelma sisältäen animaatioita ja lyhyitä luentovideoita sekä hyvin mietittyjä oppimistehtäviä, joilla tuettaisiin tiedon soveltamista.

Jyrki: Lääkekehitys on tietenkin alati hankalampaa, koska moneen vaivaan on jo olemassa erinomaista lääkettä, ja taas toisaalta moneen niistä on kovasti haettu, mutta mitään toimivaa ei ole saatu kehitettyä. Toisaalta biologiset lääkkeet ovat olleet monessa tehokkaita ja samalla toimineet proof-of-conceptina ja nyt samoilla kohteilla on tulossa pienimolekulaarisia yhdisteitä. Kinaasiesittäjiä on lopultakin muun muassa syöpähoidoissa, eli uusia kohteitakin on. Uudet annostelumuodot voivat antaa mahdollisuuden jopa aiemmin hylättyjen aihoiden käytölle. Lääkeaineiden kuljetukseen ja metaboliaan liittyvät kuljettimet ja entsyymit ovat edelleenkin hankala kapitteli.

Lääkekehityksessä sekä lääkäreiden ja viranomaisten toiminnassa toivoisin ympäristövastuuta eli ympäristölle haitallisista ja huonosti hajoavista lääkkeistä pitäisi päästä eroon.

Olen viime vuosien aikana käynyt läpi lääketieteen lisensiaattiopinnot ja olen ollut otettu opetuksesta. Vaikka oma taustani farmakologiassa onkin

tehnyt aiheen opiskelusta helpompaa, ei farmakologia ole valtaosalla kurssikavereistanikaan tuntunut olevan liian haastavaa. Siitä näkökulmasta tuntuvat radikaalit muutokset tarpeettomilta.

Farmakologian ikuisena dilemmana on yhtäältä sen moninainen ja monimutkainen perusta ja toisaalta puhdas käsityö. Terveystieteiden työkennellessä havaitsee, että monet hyvät klinikot eivät muista käyttämiensä lääkkeiden vaikutusmekanismeja; toki voi kysyä, pitääkö muistaakaan. Mutta opintojen aikana se ainakin tuntuu olennaiselta: fysiologian ja farmakologian kytkeminen toimii mielestäni hyvin – ja joskus lääke jopa vaikuttaa sairausmekanismiin. Lisäksi lääketieteen opinnoissa on tieteellinen pohja, joten kaikki opetettu (ja opittu) ei voi perustua pelkästään tuoreen terveystieteiden lääkärin käytännön tarpeelle.

Toivoisin, että farmakologian perusperiaatteille kuten agonismin luonteelle olisi enemmän aikaa farmakologian opintojen alussa, koska tästä osaamisesta on hyötyä kaikissa opinnoissa ja kliinisessä työssä. Nyt opiskelijat voivat muistaa ulkoa periaatteita, mutta eivät kykene niitä soveltamaan, koska eivät ole niitä ymmärtäneet. Toisaalta tälle lienee vaikea löytää opinnoista tilaa. Yleisesti ottaen lääketieteen opinnoissa vähälle huomiolle jäävät matematiikkaan, fysiikkaan ja kemiaan perustuvat selitykset.

Toisaalta prekliinisessäkin opetuksessa on tärkeää pitää klinikka selkeästi esillä esimerkiksi päivittämällä opetusta suositusten mukaan ja korostamalla kokonaisuutena näkökulmaa.

■ ■ *Lääkekehityksessä sekä lääkärien ja viranomaisten toiminnassa toivoisin ympäristövastuuta eli ympäristölle haitallisista ja huonosti hajoavista lääkkeistä pitäisi päästä eroon.* ■ ■

Jyrki Kukkonen

Farmakologian ruotsinkielinen professori - 10/2019 alkaen
Helsingin yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteen tohtori, Helsingin yliopisto 2022

Lääketieteen lisensiaatti, Helsingin yliopisto 2022

Soluviestinnän dosentti, Åbo Akademi 2009

Lääketieteellisen fysiologian dosentti, Uppsalan yliopisto 2000

Filosofian tohtori, Åbo Akademi 1997

Filosofian maisteri, Åbo Akademi 1993

■ ■ *Farmakologista tutkimusta ja farmakologisen osaamisen tuomista monialaisiin tutkimus-ryhmiin tarvitaan siis jo käytössä olevien lääkkeiden tutkimiseen.* ■ ■

Eriika Savontaus

Farmakologian ja lääkehoidon professori - 11/2021 alkaen
Turun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

Farmakologian dosentti, Turun yliopisto 2008

Lääketieteen tohtori, Turun yliopisto 1999

Lääketieteen lisensiaatti, Turun yliopisto 1995

FARMAKOLOGIT MAAILMALLA

Lääketutkimussäätiön tukemien matkojen herättämiä ajatuksista

Teksti: Taija Voutilainen, Qasim Majid, Annika Schäfer, Noora Kulla - Kuva: Elina Nagaeva



Lauri Elsilä, Annika Schäfer, Elina Nagaeva, FENS Forum 2022, Pariisi

Taija Voutilainen, väitöskirjatutkija, Itä-Suomen yliopisto
2nd World Congress on Alcohol and Alcoholism, Krakova, Puola

Kokouksessa minulle selvisi, että alkoholitutkimus on vahvasti jakautunut muutaman ison teeman ympärille: On maksa- ja aivotutkijat, haittojen ennaltaehkäisyä ja mahdollisia lääkehoitoja tutkivat sekä psykososiaalisia näkökulmia havainnoivat. Kokouksen viimeisenä päivänä pidin esityksen omasta vanhempien alkoholinkäyttöä ennen raskautta ja raskauden aikana käsittelevästä kohorttitutkimuksestani.

Itse symposiumeista mieleeni jäi etenkin Consuelo Guerrin juhlasymposium. Guerri on FASD:n eli sikiöaikaisen alkoholi-altistuksen aiheuttamien vaurioiden tutkimuksen pioneeri. Juhlasymposiumissa neljä hänen pitkäaikaista yhteistyökollegaansa ja ystäväänsä kertoivat hänen elämäntyöstään ja humoristisesti myös siitä, kuinka heidän on ollut mukavaa toistaa Guerrin tekemiä tutkimuksia. Usein oli nimittäin käynyt niin, että tutkimusideaa varten tehdyssä kirjallisuuskatsauksessa kävi ilmi, että Guerri oli jo ehtinyt tutkia ja julkaista kyseisestä asiasta. Guerri on ollut etulinjassa tunnistamassa alkoholin ja sen metaboliittien teratogeenisiä vaikutuksia aivoihin, missä avainasemassa ovat mm. neuroinflammaatio ja TLR-reseptorien aktivoituminen.

Kokouksen antoisimman keskusteluni kävin epidemiologi Iona Millwoodin kanssa. Oli inspiroivaa saada tietää, miten hän oli urallaan edennyt, ja motivoivaa kuulla, miksi hän nautti epidemiologisen tutkimuksen tekemisestä. Monia näihin liittyä asioita olin pohtinut omaa kohorttitutkimustani tehdessä. Koen, että meidän aloittelevien tutkijoiden on tärkeää saada innostusta ja rohkaisua kokeneempien kollegoiden vaiherikkaista urapoluista, sillä ne antavat rohkeutta yrittää ja pysyä omalla tutkijan tiellämme.

Qasim A. Majid, postdoctoral researcher, University of Helsinki
Molecular Devices Imaging User Meeting, Lille, France

By allowing for high-throughput, automated quantification of cell morphology following treatment, high content image analysis (HCA) is fast becoming an integral part of biomedical research. However, owing to the large degree of data generated via this approach, powerful analysis tools are required to gain in-depth insights into the acquired data.

Organ-on-chip technologies that allowed for the assessment of primitive vascular networks as well as culture models that generated reproducible organoids were

discussed with particular focus on how Molecular Devices' new, AI image analysis software IN Carta® could be utilised to assess surface area, cell viability, and organoid size in real time with a high degree of precision that could be further fine-tuned, for example, by instructing the software to exclude artefacts. This approach is currently not possible with the traditional MetaXpress software.

The cloud-based data mining package, StratoMineR was also introduced as a quick and cost-effective tool that allowed non-data scientists to probe their data in an unprecedented level of detail allowing for new research questions to emerge.

Alongside listening to these highly informative talks, I was fortunate to provide an update on my own research that utilises HCA in elucidating novel, pro-regenerative cardiac stimuli with several helpful suggestions of how we could employ the new analysis tools discussed in this meeting to advance our project further.

Noora Kulla, väitöskirjatutkija, Turun yliopisto
15th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Ateena, Kreikka

Ohjelma käsitti monipuolisen ja ajankohtaisen tieteellisen ohjelman, joka oli koostettu Clinical Pharmacology: Now, More Than Ever! -otsikon alle. Osa luennoista oli kaikille yhteisiä, ja osa oli tietyn aiheotsikon alle koostettuja samanaikaisia sessioita, joihin osallistumisen jokainen sai valita oman mielenkiintonsa mukaan. Kaikille yhteiset luennot käsittelivät mm. mikrobilääkkeiden aiheuttamia maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia, lääkkeiden myyntilupia, tekoälyä lääketieteessä ja sitä, mitä on opittu COVID-19 pandemiasta. Mielestäni mielenkiintoisimmat luennot käsittelivät farmakogenetiikkaa, kliinisen farmakologian alan opetusta, tekoälyn ja systeemifarmakologian soveltamista kliinisessä farmakologiassa ja lääkehoidossa, erityisryhmien (mm. vanhukset ja raskaana olevat) huomioimista lääkekehityksessä ja lääkettä määrätessä, sekä fysiologiaan pohjautuvia farmakokineettisistä malleja yksilöllisessä lääkkeiden annostelussa.

Antoisinta luentojen lisäksi oli verkostoitua muiden väitöskirjatutkijoiden ja varttuneempien tutkijoiden kanssa jopa post doc -jaksoa silmällä pitäen. Oli mielenkiintoista huomata, miten kliininen farmakologia tieteenalana yhdistää monia, koulutustaustaltaan erilaisia tutkijoita.

Annika Schäfer, doctoral researcher, University of Helsinki
FENS Forum, Paris, France

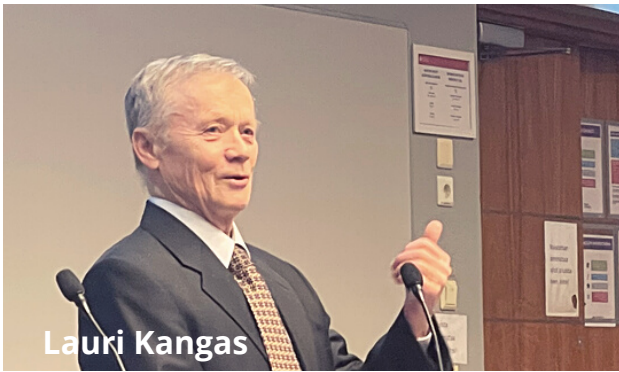
In line with the current renaissance of psychedelic research, the FENS Forum offered this year a mini-conference, organized by the European College of Neuropharmacology, and a symposium both discussing the mode of actions and therapeutic effects of psychedelic compounds.

The symposium titled "Psychedelic effects without psychedelics experience" reviewed the latest evidence on whether 5-HT_{2A} receptor agonism, commonly suggested to drive the hallucinatory effects of psychedelics, is needed for the therapeutic effects of these compounds. Lindsay Cameron from David Olson's lab at University of California Davis presented their breakthrough findings on the "non-hallucinogenic psychedelic" called tabernanthalog, an analogue of the psychedelic ibogaine, in reducing alcohol- and heroin-seeking behaviors and producing antidepressant effects in rodents. While Cameron showed the antidepressive effects of tabernanthalog to be 5HT_{2a} dependent, professor Scott Thompson from the University of Maryland School of Medicine presented results indicating that this is not the case for the psychedelic psilocybin. Using the 5HT_{2AR} antagonist ketanserin, Thompson showed that psilocybin induces antidepressive effects independent of 5HT_{2A} activity. These, to some extent conflicting data, reflect the current, scientific discussion on the role of 5HT_{2a} signaling in the therapeutic potential of psychedelics. New data on these questions are excitingly awaited!

*Vuonna 2022 Lääketutkimussäätiö jakoi kaikkiaan 17 matka-apurahaa.
Apurahan saivat:*

Qasim Majid, Helsingin yliopisto
Elina Nagaeva, Helsingin yliopisto
Lauri Elsilä, Helsingin yliopisto
Saana Pohjavaara, Helsingin yliopisto
Tapani Koppinen, Helsingin yliopisto
Liam Beckett, Helsingin yliopisto
Jinhan Nam, Helsingin yliopisto
Taija Voutilainen, Itä-Suomen yliopisto
Gemma Hernández, Helsingin yliopisto

Tony Eteläinen, Helsingin yliopisto
Noora Kulla, Turun yliopisto
Annika Schäfer, Helsingin yliopisto
Hengjing Cui, Itä-Suomen yliopisto
Giorgio Turconi, Helsingin yliopisto
Tommi Kilpeläinen, Helsingin yliopisto
Aastha Singh, Helsingin yliopisto
Tuulikki Viljakainen, Helsingin yliopisto



Lauri Kangas



Antti Haapalinna



Mika Scheinin



Olavi Pelkonen

RISTO LAMMINTAUSTA -SYMPOSIUM

Lääkekeksintöjä Suomen Turusta maailmalle

Teksti: Sanna Janhunen, Eriika Savontaus - Kuvat: Jonne Laurila

Suomen farmakologiyhdistys järjesti yhdessä Turun yliopiston biolääketieteen laitoksen ja Organon R&D Finlandin kanssa Risto Lammintausta -symposiumin Turussa 23.11.2022. Symposiumiin osallistui paikan päällä yli 70 ja Zoomin kautta lähes 40 osallistujaa.

Symposiumissa kuultiin erinomaisia esityksiä Riston pitkäaikaisilta työtovereilta ja yhteistyökumppaneilta. Symposium oli samalla ainutlaatuinen katsaus suomalaisen alkuperälääkekehitykseen ja sen toimintaympäristön muutoksiin vuosikymmenten aikana. Esityksissä vilahteli lääkekehityksen menestyksen avaimia: laaja-alainen verkostoituminen ja yhteistyö, asiantuntemus ja osaaminen, yhdessä tekeminen, positiivinen ja kannustava ilmapiiri, innovaatio, usko ja rohkeus omaan tekemiseen, ja riittävät resurssit ja rahoitus.

Risto Lammintausta teki merkittävän ja mittavan elämäntyön suomalaisten lääkekeksintöjen ja lääkekehityksen parissa. Risto syntyi Karviassa, Pohjois-Satakunnassa pienviljelijäperheen esikoisena. Hän valmistui ylioppilaaksi Parkanon lukiosta vuonna 1969, Turun yliopistosta lääketieteen lisensiaatiksi 1974, lääketieteen ja kirurgian tohtoriksi 1978 ja farmakologian dosentiksi 1979. Hän toimi Turun yliopiston farmakologian assistenttina 1974-76 ja apulaisopettajana 1977-80.

Opiskeluaikana hän löysi tulevan vaimonsa Kaijan, he saivat kolme lasta ja viisi lastenlasta. Vuonna 1980 Risto siirtyi Famos-yhtymän tutkimusjohtajaksi ja yritysfuusion jälkeen hän toimi Orionilla tutkimusjohtajana vuosina 1990-97. Tänä aikana hän oli myös vierailevana tutkijana Stanfordin yliopistossa Yhdysvalloissa 1986-87. Risto oli Hormos Medicalin toimitusjohtaja 1997-2013 ja sen jälkeen Forendo Pharman toimitusjohtajana vuoteen 2021, jolloin Organon osti Forendo Pharman.

Ristolla oli lukuisia merkittäviä luottamustoimia muun muassa Suomen Akatemiassa, Syöpäinstituutissa, Lääketeollisuus-, Bio- ja Kemiateollisuus ry:issä, Turun Yliopistoseurassa, Lääketutkimuksen tohtoriohjelmassa.

Risto menehtyi heinäkuussa lyhyen ja vaikean sairauden murtamana. Ristoa jäi kaipaamaan perhe ja sukulaiset sekä laaja ystävien, työtovereiden ja yhteistyökumppaneiden joukko.

Pitkäaikainen työtoveri ja perheystävä Lauri Kangas kertoi Riston lapsuudesta, miten töitä tehtiin perheen maatilalla yhdessä ja lapset oppivat, että työnteko kuuluu elämään. Tutkimustyössä Riston kanssa oli helppo ideoida, hän lisäsi pökköä ideoihin ja kannusti muita.

Väitöskirjansa jälkeen Risto siirtyi töihin lääketeollisuuteen Farmokselle, jossa uutena haasteena oli edellisvuonna voimaan tullut uusi patenttilaki. Tuotepatenttien dokumentointivaatimukset muuttuivat ja laaja dokumentaatio oli koottava itse. Farmoksen toimitusjohtaja Sten-Olof Hansén loi positiivisen ilmapiirin, jossa uskottiin, että omilla lääkkeillä voidaan päästä USA:n markkinoille asti. Farmoksen alkuperälääkkeitä pääsikin markkinoille ennätysellisesti kolmena peräkkäisenä vuonna. Tutkimusvuosinaan Stanfordin Risto loi merkittävän yhteistyö- ja asiantuntijaverkoston USA:ssa ja keskusteluyhteydet FDA:n kanssa, mikä auttoi merkittävästi myyntilupa-prosesseissa USA:n markkinoilla.

Professori Mika Scheinin kertoi Riston väitöskirja- ja assistentti-vuosista Turun yliopiston farmakologialla Aimo Pekkarisen ollessa professorina. Riston väitöskirja käsiteli verenpainelääkkeiden vaikutuksia reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmään. Kanista eristettiin vastaaineita, ja stressin vaikutusta plasman reniinipitoisuuteen ja aldosteronin erittymiseen mitattiin altistamalla koehenkilöitä saunalle. Tutkittiinpa myös farmakologian tenttiä stressialtistuksena lääketieteen opiskelijoissa, joilta analysoitiin verestä ja virtsasta yhdisteitä, joita nykyään kutsuttaisiin biomarkkereiksi.

Farmoksen lääkekehitystyön myötä kiinnostus ja yhteistyö yliopiston kanssa siirtyi adrenergisiin α_2 -reseptoreihin, kliinisten ja laboratoriotutkimuspalvelujen kehitykseen ja lääkekehityksen ekosysteemin kehittämiseen Suomessa. Riston aloitteet ja monet yhteistyötutkimukset tuottivat hedelmää markkinoille päässeiden lääkkeiden muodossa.

”Tuotteet ovat aikaansannoksina jääneet elämään markkinoilla”

Farmoksen alkuperälääkekehitys oli menestyksellistä Riston toimiessa käytännönläheisenä ja laajakatseisena tutkimusjohtajana, vastuualueenaan nonkliininen tutkimus ja kehitys. α_2 -reseptoreihin keskittynyt tutkimuslinja laajeni steroidihormo-

neihin ja niiden kudosspesifisiin vaikutuksiin.

Verenpainelääketutkimuksena alkaneen MPV-projektin α_2 -ligandien sedatoivat vaikutukset keksittiin hyödyntää eläinlääkinnässä ja näin kehitettiin markkinoille uudet lääkeaineet eläinten rauhoitukseen. Ensimmäinen suomalainen alkuperälääke Domosedan® (detomidiini) tuli markkinoille eläinrauhotteeksi vuonna 1983. Sitä seurasi toinen α_2 -agonisti medetomidiini (Domitor®, 1987) ja α_2 -antagonisti atipametsoli (Antisedan®, 1989). Nämä saivat myyntiluvan USA:ssa vuosina 1989-96. Deksmedetomidiiniin johtanut kehitystyö käynnistyi 1986 ja lääke sai ihmislääkkeenä myyntiluvan Euroopassa (Precedex®) 1999, USA:ssa 2000 ja Japanissa 2004.

Professori Antti Haapalinna Orionilta kertoi 1980-90-luvun aikaansaavista ja menestyksellisistä lääkekehitysvuosista. Farmoksesta tuli ensin Orionin tytäryhtiö vuonna 1988 ja vuonna 1990 entiset kilpailijat pitkien neuvottelujen jälkeen fuusioituivat. Risto siirtyi Orionille ”Farnos-osan” tutkimusjohtajaksi. Tuolloin syvennettiin lääkeaineiden farmaseuttista kehitystyötä, rakennettiin perusymmärrystä adrenergisten α_2 -reseptorien ja steroidireseptorien alatyypeistä ja niiden ligandeista, ja modernisoitiin ja monipuolistettiin farmakologisia menetelmiä.

Käyttöön otettiin muun muassa ihmisen reseptoreita ilmentävät solulinjat ja hormonaalisen syöpätutkimuksen puolella nude-hiirillä tehtävät ksenograft-mallit.

Lääkeaineiden farmakokineettisia ja metabolisia ominaisuuksia alettiin tutkia projekteissa jo aiemmin. Professori emeritus Olavi Pelkonen kertoikin tarkemmin, miten varhaisessa vaiheessa lääkekehityksessä olevien molekyylien metaboliaa tuolloin selvitettiin. Farmakokineetiikan ja metabolian tutkimuksilla oli merkittävä rooli MPV-projektin $\alpha 2$ -aineiden ominaisuuksien kehittämisessä kliinisesti sopiviksi. Sittemmin metabolisia in vitro -menetelmiä hyödyntämään on perustettu tutkimuspal-

velu yrityksiä Ouluun ja niitä on käytetty laajasti lääkekehitysprosesseissa.

Antti Haapalinna kertoi edelleen, miten myyntilupadokumentaatiota opeteltiin etenkin antiestrogenisen rintasyöpälääke Farestonin® (toremifeeni) kanssa. Siitä tulikin ensimmäinen suomalainen maailmanlaajuisen myyntiluvan saanut alkuperälääke. Vuosina 1995-96 Orionin alkuperälääkkeiden portfolio arviointiin ja T&TK järjesteltiin uudelleen. Tutkimusalueista lopetettiin hormonaalisen syöpätutkimuksen jatkohankkeet ja neurologisten lääkkeiden hankkeet, vain selektiivinen $\alpha 2A$ -agonistiprojekti sai jatkaa. Riston johdolla tiettyjen lääkeaihioiden kehitystä jatkettiin Hormos Medicalissa.



Marcel van Duin



Ullamari Pesonen

”Lääketutkimukseen tarvitaan uskoa ja osaamista”

Professori emererita Pirkko Härkönen kertoi, miten toremifeeniprojektista poikineen ospemifeenin kehitystä jatkettiin Hormos Medicalissa. Ristolla oli keskeinen rooli projektissa visionäärisenä keksijänä ja toimijana. Olennaista ospemifeenin onnistumisessa oli ihmisen estrogeenireseptorin kloonaminen, mikä alunperin mahdollisti uusien kudosspesifisten ja selektiivisten estrogeenireseptoriin vaikuttavien aineiden kehityksen Orionilla.

Pirkko Härkönen esitteli ospemifeenin farmakologisia nonkliinisiä ja kliinisiä tutkimustuloksia, jotka olivat olennaisia arvioitaessa lääkeaineen turvallisuusprofiilia ja päätettäessä millaisia potilaita ja kliinisiä oireita lääkkeellä voidaan hoitaa. Kliiniset tutkimukset tehtiin yhdessä QuatRX Pharmaceuticalsin (USA, faasi II) ja Shionogi & Co:n (USA, faasi III) kanssa.

Selektiivinen estrogeenireseptorin muuntelija (SERM) ospemifeeni on saanut myyntiluvan Euroopassa (Sensio®) ja USA:ssa (Ophena®) kohtalaisen tai vaikean oireisen ulkosynnyttimien ja emättimen atrofian hoitoon postmenopausaalisilla naisilla. Ospemifeeni suojaa luuta osteoporoosilta, mutta ei stimuloi maitorauhasta tai endometriumia.

Chief Scientific Officer Marcel van Duin Organonilta kertoi, miten Organon päätyi viime vuonna ostamaan Forendo Pharman. Naisten sairauksien hoitoon keskittyvää Organonia kiinnosti samoihin terapia-alueisiin alkuperälääkkeitä kehittäneen Forendon portfolio. Pisimmällä portfolioissa oli endometrioosiin kehitetty lääkeaine, jolla Organon on juuri aloittanut faasi II -potilastutkimukset. Riston syvä asiantuntemus, keskittyminen tieteelliseen totuuteen, periksiantamattomuus ja huolenpito henkilökunnasta integraatioprosessin aikana tekivät vaikutuksen.

Organonia kiinnosti jatkaa lääkekehitystä Turkuun luodussa ekosysteemissä. Professori Matti Poutanen kertoikin tarkemmin yritysyhteistyötä, joka on poikunut merkittävää rahoitusta, alan perustutkimusta väitöskirjoineen ja perustutkimuksen kautta ymmärrystä uusista lääkekehityskohteista. Ristolle oli tärkeää rakentaa innovaatioiden kaupallistamista vauhdittamaan tutkimusinfrastruktuuria, jossa yhdistyy yliopiston ja lääketeollisuuden knowhow. Yhteistyö rakennettiin luottamukselle.

Yhteiskunnallinen vaikuttaminen

Lääketeollisuus ry:n Mia Bengtström kertoi lääke- ja terveysalaa muokanneista isoista muutoksista vuosina 1987-2022, kuten yhtenäinen myyntilupajärjestelmä EU-alueella ja tuotepatentteihin siirtyminen.

Risto oli suomalaisen lääke- ja bioteollisuuden vaikuttaja ja toi yhteen eri toimijat kehittämään toimialaa. Risto oli aktiivisesti mukana Lääketeollisuus ry:n toimikunnissa (2008-2017) ja Suomen Bioteollisuus ry:n hallituksessa (1997-2019), jossa hän toi julki alan rahoitusympäristön epäkohtia. Risto toimi Kemianteollisuus ry:ssä Tieteellisessä neuvottelukunnassa, jossa hän puheenjohtajavuosiensa kiinnitti huomiota suomalaiseen innovaatiojärjestelmään ja sen epäkohtiin, ja valmisteli Kemianteollisuuden innovaatiopoliittisia linjauksia.

Risto toimi vuosina 2011-14 kemianteollisuuden yritysedustajana Tutkimus- ja innovaationeuvostossa, jonka puheenjohtajana toimi pääministeri Jyrki Katainen. Risto oli mukana erilaisissa TEKES-ohjelmissa, puheenjohtajana Suomen Lääkeklusterihankkeessa ja Sosiaali- ja terveysministeriön työryhmässä laatimassa Lääkepolitiikka 2020 -strategiaa vuonna 2011. Strategiaan kirjattiin tavoite tutkimusympäristön kehittamisestä.

Risto vaikutti aktiivisesti toimintaympäristön kehittämiseen suotuisammaksi pienille aloittaville startup-yrityksille. Hänen visionaan oli saattaa toimijat, riskirahoitus ja yliopistojen huippututkimus yhteen, jotta palvelut saadaan tuotteistettua potilaita ja yhteiskuntaa varten. Tavoitteena oli saada kansainvälisiä yrityksiä tekemään perustutkimusta



Suomeen, tällaisesta esimerkkinä on FinnGen-projekti. Risto palkittiin Bio Finland -palkinnolla kesäkuussa 2022 tunnustuksena pitkäaikaisesta ja merkittävästä urasta ja kotimaisen bioalan hyväksi tehdystä työstä.

Professori emeritus Kalervo Väänänen kuvasi Ristoa tutkijana, yrittäjänä ja turkulaisen lääkealan toimintaympäristön ja sen monipuolisuuden kehittäjänä. Risto toimi keskeisissä luottamustehtävissä esimerkiksi Suomen Akatemian terveydentutkimuksen toimikunnan jäsenenä. Risto tuki lääkealan koulutuksen kehitystä Turun yliopistossa, Åbo Akademiassa ja Turun ammattikorkeakoulussa. Lääkealan kehittyminen Turun seudulla tarvitsee vahvan koulutustaustan ”kemiasta kauppatieteisiin”. Palveluyritykset ja diagnostiikka-ala kasvavat samasta koulutus- ja tutkimuspohjasta. Näistä ajatuksista alkoivat Lääkekehityksen tutkijakoulu ja Terveiden biotieteiden maisteriohjelma vuonna 1997. Risto pohti myös lääkekehityskeskuksen perustamista Suomeen jo 2012.

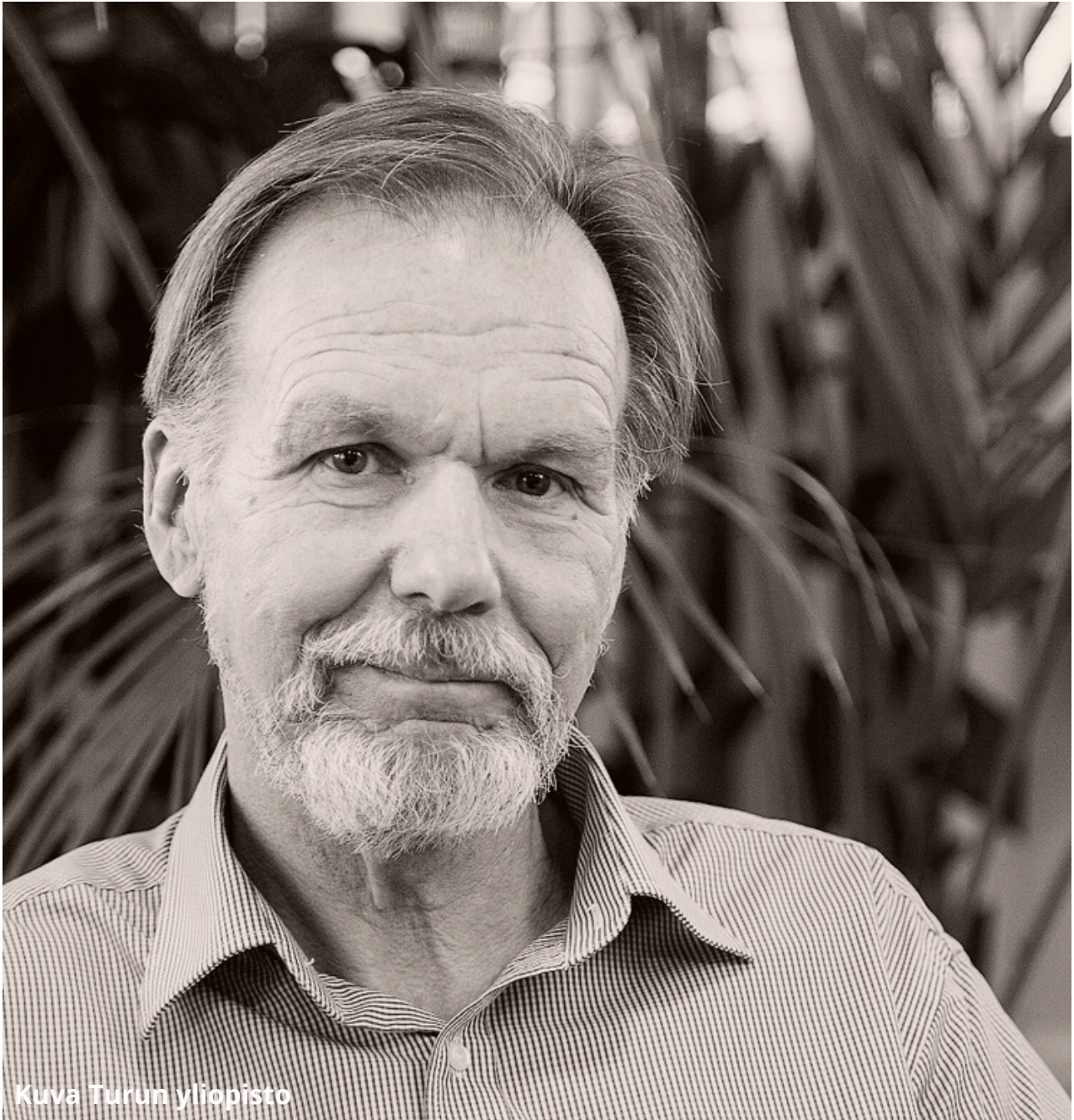
Symposiumin lopuksi professori Ullamari Pesonen siirtyi visioimaan lääkekehityksen uusia suuntia ja millaisia lääkkeitä tarvitaan. Tällä hetkellä noin puolet uusista markkinoille hyväksytyistä lääkeaineista hoitaa syöpätauteja, neurologisia sairauksia ja infektiosairauksia, mukaan lukien

rokotteet. Etenkin syöpätautien hoidot lisääntyvät. Pienimolekyylisiä lääkeaineita on puolet ja biologisia valmisteita puolet. Biologiset hoidot kehittyvät nopeasti ja niiden määrä kehityspotkussa kasvaa voimakkaasti.

Jatkossa uusina hoitoina voidaan nähdä enemmän vasta-aine-lääkekonjugaatteja, lääkkeen ja lääketieteellisen laitteen yhdistelmiä ja personaloituja lääkehoitoja, joita tukevat multiomiikkadata ja tehoa ennustavat biomarkkerit. Kliiniset tutkimusasetelmat kehittyvät, ja uudet teknologiat mahdollistavat telelääketieteen, hajautetut tutkimuskeskukset ja etävastaanotot. Viranomaiskäsittelyt ovat ohjaavampia ja avoimempia, ja käsittelyjä voidaan nopeuttaa. Lääkekehitysekosysteemisä on entistä enemmän mukana potilasjärjestöt.

Symposiumin päätti farmakologiyhdistyksen vuoden 2021 ansiokkaan väitöskirjan palkinnon saajan FaT Tommi Kilpeläisen esitys, jonka jälkeen keskustelua jatkettiin pikkutarjottavien äärellä.

IN MEMORIAM



Risto Lammintausta
4.2.1950 – 20.7.2022

PALKITTUJA

TUPLAVOITTO ODENSEEN

Molemmat BCPT Nordic Prize -palkinnot tanskalaistutkijoille

Teksti: Lauri Elsilä - Kuvat: Heidi Lundsgaard, Via Ritzau

BCPT Young Researcher Nordic Prize 2022: Tore Bjerregaard Stage



BCPT:n nuoren tutkijan Young Researcher Nordic Prize -palkinto on tänä vuonna myönnetty tanskalaiselle apulaisprofessori Tore Bjerregaard Stagelle.

Stage toimii Etelä-Tanskan yliopistossa SDU:ssa kliinisen farmakologian ja farmasian apulaisprofessorina. Hänen tutkimuksena on menetelmällisesti laaja-alaista kattaen solutason mekanisimitutkimusta, kliinistä farmakokinetiikkaa sekä populaatiotutkimuksia ja epidemiologiaa.

Hänen merkittävimmät tutkimuslöydöksensä liittyvät antibioottien sytokromi P450 -entsyymi-interaktioihin sekä p-glykoproteiini-inhibiittoreiden potentiaaliin neuropatian estossa kemoterapian yhteydessä.

BCPT Nordic Prize 2022: Kim Brøsen

Kokeneelle tutkijalle pitkäjänteisestä työstä farmakologian alalla myönnettävän BCPT:n Nordic Prize -palkinnon sai niin ikään SDU:ssa työskentelevä professori Kim Brøsen.

Brøsen on kliinisen farmakologian professori, jonka erikoisalaa ovat ihmisen lääkeainemetabolia ja farmakogenomiikka. Tutkimuksen lisäksi hän on ollut pitkään rakentamassa kliinisen farmakologian koulutusta Tanskassa.

Brøsen on ollut myös hyvin aktiivinen pohjoismaisessa ja kansainvälisessä farmakologiyhteisössä: hän toimi vuonna 2010 Kööpenhaminassa järjestetyn IUPHAR:n kansainvälisen farmakologiakonferenssin toimikunnan puheenjohtajana ja hänellä on takanaan lähes 20-vuotinen kausi pohjoismaisen farmakologian tieteellisen aikakauslehden BCPT:n päätoimittajana.



Kim Brøsen on Suomen Farmakologiyhdistyksen kunniajäsen

Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology -lehti ja sitä julkaiseva Nordic Association for the Publication of BCPT -järjestö jakavat vuosittain Nordic Prize -palkinnon sekä uransa alkuvaiheessa olevalle, nuoremmalle että jo tutkijana ja kouluttajana meritoituneemmalle pohjoismaiselle farmakologille tai toksikologille.

Suomalaisista farmakologeista Nordic Prizella on muistettu Heikki Ruskoahoa vuonna 2020, Olavi Pelkosta vuonna 2014 sekä Pertti Neuvosta vuonna 2011.

PALKITTUJA

ANSIOITUNUT FARMAKOLOGI

Orionin lahjoittama tunnustus professori Tomi Rantamäelle

Teksti: Lauri Elsilä, Esko Kankuri - Kuva: Valtteri Manninen

Kuvassa vasemmalta: Orionin tutkimuksesta ja tuotekehityksestä vastaava johtaja dosentti Outi Vaarala; Lääketutkimussäätiön hallituksen asiantuntija, lääkintöneuvos Pekka V. Anttila; Lääketutkimussäätiön hallituksen varapuheenjohtaja dosentti Esko Kankuri; tunnustuksen saanut professori Tomi Rantamäki; Lääketutkimussäätiön hallituksen puheenjohtaja professori Ullamari Pesonen; Orionin toimitusjohtaja Timo Lappalainen.



Lääketutkimussäätiön myöntämä ja Orionin lahjoittama tunnustusapuraha farmakologian tutkimuksessa ja opetuksessa ansioituneelle farmakologille jaetaan joka toinen vuosi. Vuonna 2022 apurahan sai professori Tomi Rantamäki. Tunnustusapuraha jaettiin 3.6.2022 Orionin toimitiloissa Espoossa.

Tomi Rantamäki on toiminut molekulaarisen farmakologian professorina Helsingin yliopiston Farmasian tiedekunnassa kesästä 2021 lähtien. Hänen tutkimuksensa keskittyy hermoston muovautuvuuden biologiaan sekä erilaisten masennuksen hoidossa käytettävien menetelmien ja lääkkeiden sekä anesteettien toimintamekanismien selvittämiseen.

Viimeaikoina Rantmäen tutkimus on pyrkinyt selvittämään erityisesti fysiologisten perusilmiöiden, kuten unen ja ruumiin lämpötilan suhdetta massenlääkkeiden toimintaan.

Tutkimusansioidensa lisäksi Rantamäki on pidetty opettaja, mistä häntä on muistettu muun muassa Yliopiston farmasiakunnan Opettaja-palkinnolla vuonna 2021.

Aikaisemmat ansioituneen farmakologin tunnustuksen saaneet

Lääketutkimussäätiön ja Orionin tunnustusta on jaettu vuodesta 1988 lähtien.

- 2020** dos. **Esko Kankuri**, Helsingin yliopisto
- 2018** dos. **Katriina Vuolteenaho**, Tampereen yliopisto
- 2016** dos. **Outi Salminen**, Helsingin yliopisto
- 2014** dos. **Risto Kerkelä**, Oulun yliopisto
- 2012** dos. **Anni-Maija Linden**, Helsingin yliopisto
- 2010** dos. **Pekka Rauhala**, Helsingin yliopisto
- 2008** dos. **Petteri Piepponen**, Helsingin yliopisto
- 2006** dos. **Eero Mervaala**, Helsingin yliopisto
- 2004** dos. **Eeva Moilanen**, Tampereen yliopisto
- 2002** prof. **Raimo Tuominen**, Helsingin yliopisto
- 2000** dos. **Ewen MacDonald**, Kuopion yliopisto
- 1998** dos. **Ilkka Pörsti**, Tampereen yliopisto
- 1996** dos. **Risto Huupponen**, Turun yliopisto
- 1994** dos. **Ilari Paakkari**, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
- 1992** dos. **Timo Seppälä**, Kansanterveyslaitos, Helsinki
- 1990** dos. **Markku Koulu**, Turun yliopisto
- 1988** dos. **Heikki Ruskoaho**, Oulun yliopisto

PALKITTUJA

Eriika Savontaus ja Tommi Kilpeläinen



AUTOFAGIAA JA PROTEIINIKERTYMIÄ

Vuoden 2021 ansiokas väitöskirja -palkinto
farmasian tohtori Tommi Kilpeläiselle

Teksti: Lauri Elsilä, Tommi Kilpeläinen - Kuva: Jonne Laurila

Suomen Farmakologiyhdistyksen vuotuinen ansiokkaan väitöskirjan palkinto myönnettiin FaT Tommi Kilpeläisen vuonna 2021 valmistuneelle väitöskirjalle "*Development and biological characterization of novel ligands for protein-protein interaction-based effects of prolyl oligopeptidase*".

Parkinsonin taudin nykyisenä ensilinjan lääkehoitojen lähtökohta on pyrkiä tasapainottamaan *substantia nigra*n dopamiinisolujen tuhoutumisesta aiheutuvaa striatumin dopamiinipitoisuuden laskua. Tätä tavoitellaan esimerkiksi dopamiinireseptoriagonisteilla sekä lisäämällä dopamiinin aivopitoisuuksia dopamiinin esiasteella levodopalla. Nämä hoitokeinot eivät kuitenkaan hidasta tai estä itse hermosolujen kuolemaa ja näin ollen uusien lääkevaikutusmekanismien etsiminen on ollut tutkijoiden työpöydällä jo pitkään. Kiinnostuksen kohteena ovat olleet esimerkiksi hermosoluihin muodostuvien proteiinikertymien hajottaminen ja kertymän estäminen.

Tämä oli lähtökohta myös Tommi Kilpeläisen väitöskirjatutkimukselle, joka keskittyi prolyylioligopeptidaasi-entsyymiin, PREP:iin, ja sen estoon. PREP-inhibiittoreiden tiedetään voimistavan autofagiaa ja vähentävän alfasynukleini-proteiiniaggregaattien muodostusta sekä lisäävän jo muodostuneiden kertymien puhdistumaa. Kilpeläinen aloitti tutkimalla erilaisten PREP-inhibiittoreiden kykyä vähentää alfasynukleinin dimerisointumista ja havaitsi yllättäen, ettei aineiden dimerisaation eston voimakkuuden ja PREP:in inhibiitovoimakkuuden välillä ollutkaan suoraviivaista yhteyttä.

Tutkimusta jatkettiin syntetisoimalla uusi sarja PREP-inhibiittoreita ja

sama havaittiin näissä. Kiinnostavasti erityisesti tetratsolyyli-ryhmän sisältäneet molekyylit osoittautuivat tehokkaiksi dimerisaation estäjiksi. Jatkotutkimusten perusteella Kilpeläisen hypoteesi on, että inhibiton voimakkuuden sijaan tärkeämpää on entsyymien uuden, ligandin sitoutumisen aikaan saaman konformaation vakaus.

Projektin aikana Kilpeläinen tutki myös uutta, kahta alfasynukleinin pistemutaatiota kantavaa transgeenihiirilinjaa ja erityisesti sen soveltuvuutta aikaisen vaiheen Parkinsonin taudin mallina. Hiirilinjassa havaittiin liikehäiriöitä noin kuuden kuukauden iässä, samoin kehittyivät tyypillinen solutuho ja alfasynukleini-oligomeerien kertyminen sekä *substantia nigra*ssa että *striatumissa*. Kiinnostavasti myös aikaisemmasta synteesisarjasta valikoitunut uusi PREP-inhibiittori toimi tehokkaasti hiirimallissa alfasynukleini-oligomeerien kertymistä vähentäen.

Laadukkaiden osatöiden ja yhteenvedon lisäksi Kilpeläisen työn ansioksi laskettiin poikkeuksellisen monitieteinen lähestymistapa, jossa lääkekehityksen alkuvaiheen olennaiset osat, synteetikemia sekä farmakologian *in vitro* – ja *in vivo* –mallit, yhdistyivät erinomaisesti.

Tommi Kilpeläinen, mikä oli väitöstutkimuksesi sinua itseäsi eniten innostanut löytö?

Oman väitöstutkimukseni kiinnostavin löytö oli kokonaan uudenlaisen rakeenteen omaava PREP-ligandi, joka muodostui sivutuotteena tyypillisen rakenteen omaavien PREP-estäjien synteesiä tehdessäni. Päätös eristää tämä kyseinen sivutuote oli hyvä, vaikka se ei sujunutkaan täysin ilman ongelmia vaan tuote tipahti vahingossa vesihauteeseen, josta sain sen uutettua vielä takaisin.

Myöhemmin tämä tuote syntetisoitiin optimoidulla menetelmällä ja ilman vesihauteessa inkuboimista ja testattiin onnistuneesti Parkinsonin taudin hiirimallissa. Tämä löydös ohjasi koko väitöskirjatyötäni, vaikka sen rakennetta ei voitu vielä väitöskirjassa julkaista. Yhdiste toimi myös ohjaavana tekijänä siinä, miten PREP:n proteiini-proteiini vuorovaikutuksia voidaan säädellä erilaisilla PREP-estäjillä tai ligandeilla, mikä oli väitöstutkimukseni keskeisimpiä tavoitteita. Samalla tämän yhdiste toimi pohjana yhdisteperheelle, jossa on tällä hetkellä noin 150 yhdistettä.

Tämä myös opetti minulle yleisellä tasolla, että on hyvä katsoa kokonais kuvaa ja kun tutkimuksen parissa huomaa jotain normaalista poikkeavaa, kuten tämän erikoisen sivutuotteen, voi sille uhrata hieman aikaa ja katsoa mitä siitä poikii. Rutiineihin ei aina kannata jämähtää.

Mitkä ovat seuraavat kehitysaskleet PREP-inhibiittorien lääkekehityksessä?

PREP-inhibiittoreiden tai ligandien lääkekehityksessä seuraava kehitysaskel on nähdäkseni todistaa, miten erilaiset PREP-ligandit sitoutuvat entsyymiin ja tulevatko halutut biologiset vaikutukset proteiiniaggregaatioon ja autofagian lisääntymiseen kokonaan PREP:n aktiivisen kohdan ulkopuolella olevasta toisesta sitoutumista paikasta. Tämän jälkeen on aika siirtyä kliinisiin kokeisiin yhdisteellä, jonka sitoutuminen PREP:iin tunnetaan ja jolla nähdään selvä vaikutus proteiiniaggregaattien vähenemiseen. Uskon aidosti, että PREP-inhibiittoreilla voi olla tulevaisuudessa merkittävä rooli Parkinsonin taudin sekä muidenkin proteiinikertymäsairauksien, kuten Alzheimerin taudin, hoidossa.

YHDISTYKSEN JOHTOKUNTA JA VIRKAILIJAT 2022

Johtokunta

Puheenjohtaja, professori **Eriika Savontaus**, Turun yliopisto

Varapuheenjohtaja, dosentti **Outi Salminen**, Sosiaali - ja terveysministeriö

Dosentti **Sanna Janhunen**, Forendo Pharma Oy

Dosentti **Riina Nieminen**, DRA Consulting Oy

Professori **Risto Kerkelä**, Oulun yliopisto

Dosentti **Anni-Maija Linden**, Helsingin yliopisto

Dosentti **Katriina Vuolteenaho**, Tampereen yliopisto

Dosentti **Virpi Talman**, Helsingin yliopisto

Professori **Timo Myöhänen**, Itä-Suomen yliopisto

Virkailijat

Shteeri, apulaisprofessori **Merja Voutilainen**, Helsingin yliopisto

Rahastonhoitaja, farmasian tohtori **Tuuli Karhu**, Helsingin yliopisto

Tiedotussihteeri, proviisori **Lauri Elsilä**, Helsingin yliopisto

FARMAKOLOGIAN VÄITÖSKIRJAT VUODELTA 2021

Prov. **Tommi Kilpeläinen**, Helsingin yliopisto

"Development and biological characterization of novel ligands for protein-protein interaction-based effects of prolyl oligopeptidase"

Ohjaajat: Prof. Timo Myöhänen, Dos. Erik Wallen

Vastaväittäjä: Prof. Ullamari Pesonen, Turun yliopisto

Prov. **Tuuli Karhu**, Helsingin yliopisto

"Pharmacological and toxicological characterisation of GATA4- and protein kinase C-targeted compounds in cardiac cell models"

Ohjaajat: Prof. emer. Heikki Ruskoaho, Dos. Virpi Talman

Vastaväittäjä: Prof. Eeva Moilanen, Tampereen yliopisto

Prov. **Juho-Matti Renko**, Helsingin yliopisto

"Experimental neurotrophic therapies of Parkinson's disease: effects on nigrostriatal dopamine system"

Ohjaajat: Prof. Raimo K. Tuominen, apulaisprof. Merja Voutilainen

Vastaväittäjä: Prof. Edgar Kramer, University of Plymouth, Iso-Britannia

FM **Ilari Tarvainen**, Helsingin yliopisto

"Protein kinase C activators as anticancer agents: Compound development and pharmacological characterisation"

Ohjaajat: Prof. Raimo K. Tuominen, Dos. Virpi Talman, FT Maria Jäntti

Vastaväittäjä: Dos. Jouni Sirviö, Oy Sauloner Ltd

MSc **Polina Stepanova**, Helsingin yliopisto

"Effects of CDF in experimental models of Huntington's disease"

Ohjaajat: Apulaisprof. Merja Voutilainen, prof. Raimo K. Tuominen, tutkimusjoht. Mart Saarma

Vastaväittäjä: Prof. Åsa Petersén, Lunds Universitetet, Ruotsi

FM **Niina Laaksonen**, Turun yliopisto

"Patient recruitment, feasibility evaluations and use of electronic health records in clinical trials - A Nordic Approach"

Ohjaajat: Dos. Juuso Blomster, prof.emer. Mika Scheinin,
prof. emer. Risto Huupponen

Vastaväittäjä: Dos. Juhana J. Idänpää-Heikkilä, GlaxoSmithKline Oy

FM **Mikko Karpale**, Oulun yliopisto

"Nuclear receptor PXR in obesity and its regulation by metabolic status"

Ohjaajat: Prof. Jukka Hakkola, FT Outi Kummu

Vastaväittäjä: Prof. Paavo Honkakoski, Itä-Suomen yliopisto

FM **Orvokki Mattila**, Oulun yliopisto

"Proteolytic processing of G protein-coupled receptor 37 by ADAM10 and furin"

Ohjaajat: Dos. Ulla Petäjä-Repo

Vastaväittäjä: Prof. Pertti Panula, Helsingin yliopisto

LL **Laura Vainio**, Oulun yliopisto

"Neuronostatin, connective tissue growth factor and glycogen synthase kinase 3 β in cardiac physiology and disease"

Ohjaajat: Prof. Risto Kerkelä, dos. Johanna Magga

Vastaväittäjä: Prof. Anna-Liisa Levonen, Itä-Suomen yliopisto

FM **Ruizhu Lin**, Oulun yliopisto

"miRNAs in cardiac fibrosis and aging"

Ohjaaja: Prof. Risto Kerkelä

Vastaväittäjä: Prof. Leon J. Den Windt, Universiteit Maastricht, Alankomaat

HLL **Maria Kummu**, Oulun yliopisto

"Role of placental transporters in fetal exposure to toxic environmental chemicals"

Ohjaajat: Dos. Päivi Myllynen, prof. Kirsi Vähäkangas, prof. Arja Autio

Vastaväittäjä: Dos. Mikko Koskinen, Orion Oyj

Prov. **Juuso Leikas**, Itä-Suomen yliopisto

"Partial 6-OHDA lesion model of early-stage Parkinson's disease for the assessment of disease-modifying treatments"

Ohjaajat: Prof. Markus Forsberg, dos. Aaro Jalkanen, prof. Tomi Rantamäki

Vastaväittäjä: prof. Raimo K. Tuominen, Helsingin yliopisto



Suomen Farmakologiyhdistys
Finnish Pharmacological Society