

Unikaalne RNA regulatsioonil põhinev ravimiarenduse platvorm

Neinar Seli

Traditsioonilised ravimid on suunatud haigustekitajate (viirused, mikroobid) või haigustega seotud valkude inhibeerimisele. Probleemiks on siin tihti spetsiifilise tagamine ning toimeainetega seotud kõrvalnähud. Uuemaks käsitluseks on haigustega seotud geenide ekspressiooni pärssimine kas otseselt geeniteraapiliste meetoditega või nn epigeneetilisi toimeaineid kasutades. Vaatamata viimase kolme aastakümne jooksul tehtud tohututele pingutustele ei ole siin saavutatud läbimurret. Nii on USA toidu- ja raviameti (FDA) heakskiidu praeguseks leidnud vaid käputäis geeniteraapial põhinevaid ravimeid, sedagi haruldaste haiguste raviks.

Seetõttu on viimase 3–4 aasta jooksul huviorbiiti tõusnud uudne RNA regulatsioonil põhinev käsitlus. RNA transkriptsiooni võtmelemendid on keemiliselt modifitseeritud nukleiinhappe alused. Kõige olulisem ning levinuim (> 80%) neist on adenini derivaat 6-N-metüülade-nosiin (m^6A). Erinevate bioinformaa-

tika ja geenivaigistamise meetodite abil on näidatud selle modifikatsiooni anomaalse käitumise otsest seost paljude haigustega (vt joonis 1).

RNA m^6A taset rakkudes reguleerib teadaolevalt suhteliselt väike hulk ensüüme, mis katalüüsivad kas m^6A teket (RNA m^6A metüültransferaasid METTL3/14 ja METTL16) või selle eemaldamist (RNA m^6A demetülaasid FTO ja AlkBH5). Lisaks sellele reguleerivad RNA transkriptsiooni m^6A nn lugejavalgud. Haigustega seotud patoloogilist m^6A taset rakkudes ja kudedes oleks seega võimalik reguleerida, rakendades nende ensüümide spetsiifilisi inhibiitoreid või aktivaatoreid (vt joonis 2). Enamik RNA m^6A metüleerimist reguleerivaid ensüüme inhibeerivaid või aktiveerivaid ühendeid pole teada.

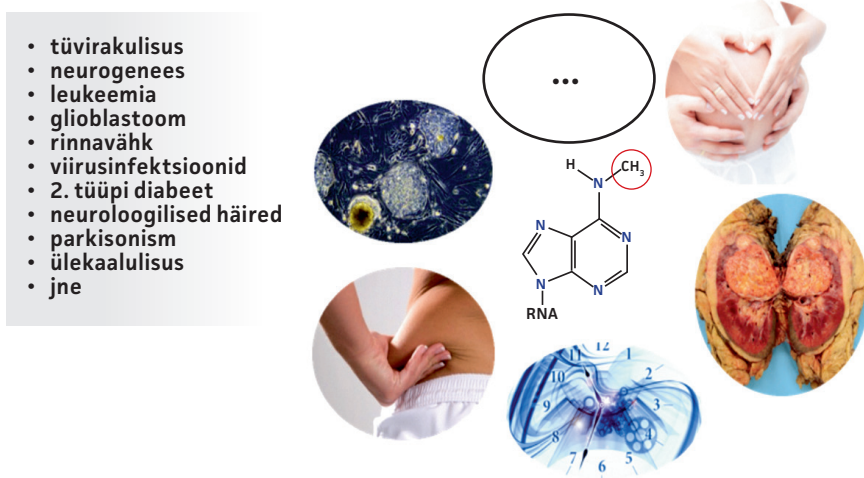
OÜ Chemestmed tegevuse keskmes on biomeditsiini teadus- ja arendustöö. Ettevõtte eesmärk on saavutada lähiajal maailmas juhtiv koht RNA regulatsioonil põhinevate epitranskriptomiliste ravimikandi-

daatide väljatöötamise vallas ning luua vastav platvorm.

Eelkliinilistes uuringutes söelaktakse suurtest keemiliste ühendite andmebaasidest välja võimalikke RNA m^6A -d reguleerivate ensüümide inhibiitoreid ja aktivaatoreid ning kaitstakse need patenditaotlustega. Viimaste testimine *in vitro* raku- ning *in vivo* loomkatsetes võimaldab luua erinevate haiguste ja haigustekitajate vastu rakendusi, mis on patendirekondadena kaitstud (vt joonis 3).

Viimase kolme aasta jooksul on OÜ Chemestmed koostöös Tartu Ülikooli ja Helsingi Ülikooli teadlastega saavutanud läbimurde epitranskriptomiliste ravimikandidaatide väljaarendamisel ning on seega pioneer selles vallas kogu maailmas. Loodud ja tõestatud on esimesed toimeained peaaegu kõigile RNA m^6A regulatsiooniga seotud ensüümidele. Näidatud on toimeainete mõju erinevatele vähivormidele (akuutne müeloidne leukeemia, glioblastoom), viirustele (HIV, Zika) ning dopamiini neuronitele. Enamik loodud intellektuaalomandist on kaitstud patenditaotlustega. OÜ Chemestmed patendiportfell on toodud lisas.

OÜ Chemestmed senise edu aluseks on olnud efektiivne lepinguline uurimistöö Tartu ja Helsingi Ülikooli tippteadlastega. Senise tegevuse tuumik on olnud professor Mati Karelsoni molekulaartechnoloogia uurimisrühm TÜ keemia instituudis. Uudsete kemoinformaatika ja molekulaarmodelleerimise meetodite abil on seal aja- ja ressursisäästlikult kiiresti leitud esimesed toimeained erinevatele RNA m^6A metüleerimisega seotud ensüümidele. Eriti märkimisväärne on maailmas esimeste m^6A metüleerimise akti-



Joonis 1. RNA m^6A metüleerimine. RNA m^6A metüleerimisel on oluline roll paljudes füsioloogilistes protsessides ja haiguste tekkes.

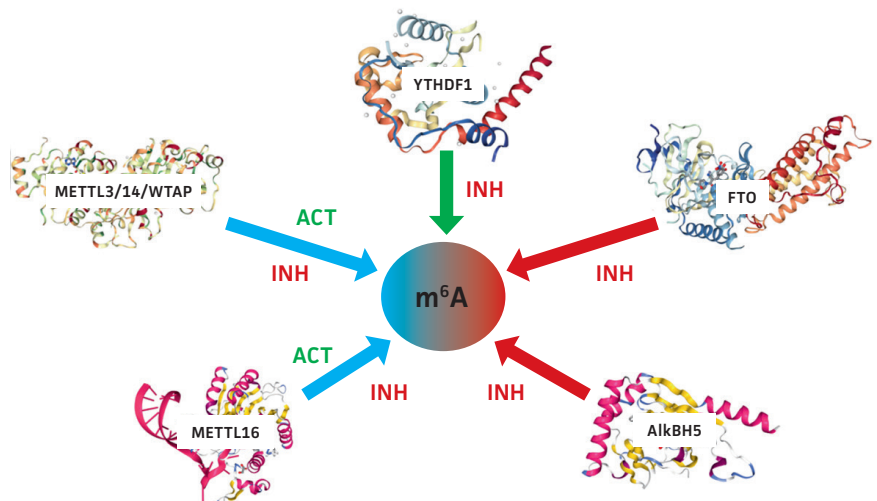
vaatorite avastamine (Selberg S jt. Cell Reports, 2019;26:3762).

Koostöös professor Andres Meritsa uurimisrühmaga TÜ tehnoloogiainstituudist on tõestatud erinevate inhibiitorite/aktivaatorite toime mitmete haigustega seotud raku- ja koekatsetes. Plaanis on edasised loomkatsed teha TÜ siirdemeditsiini keskuskes selle juhataja Mario Plaasi (PhD) eestvõttel.

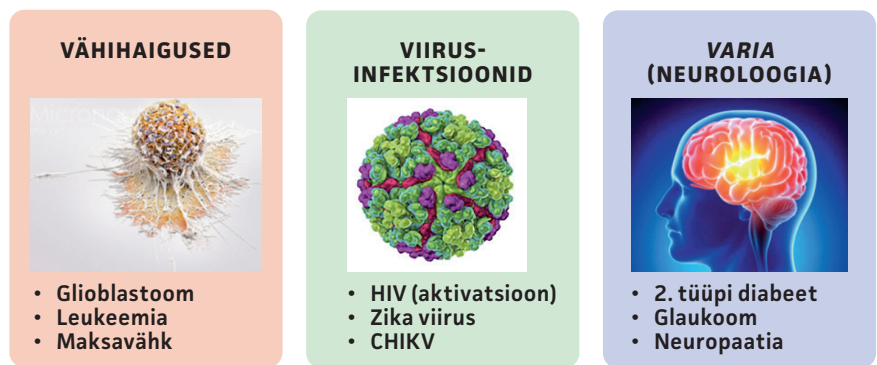
Viimase kolme aasta jooksul on toimunud viljakas lepinguline koostöö ka dr Esko Kankuri laboratooriumiga Helsingi Ülikooli Biomeditsiinis, seda just RNA m⁶A metüleerimise regulatsiooniga seotud rakubioloogia ja farmakoloogia vallas. Väga perspektiivseks tuleb pidada koostööd professor Mart Saarma grupiga Helsingi Ülikooli Biotehnoloogia Instituudis, et uurida leitud toimeainete mõju neurodegeneratiivsete haiguste (parkinsonism) ja diabeedi korral. On märkimisväärne, et hulk OÜ Chemestmed intellektuaalomandisse kuuluvaid RNA metüleerimisega seotud toimeaineid on katsetustes maailma juhtivates uurimiskeskustes (California Ülikool, Gladstone'i Instituut jt).

OÜ Chemestmed edasise tegevuse peamised suunad:

- Tuua lähiajal ravimiarenduse turule eelkliinilisse faasi 3–5 RNA regulatsioonil põhinevat ravimikandidaati erinevate haiguste (vähihaigused, latentne HIV, diabeet) vastu.
- Toetada Ülikooli suundumist enam kõrgtehnoloogilistele rakenduslikele uuringutele, kasutades olemasolevat kõrgetasemelist teaduse infrastruktuuri ka ettevõtluse arendamiseks.
- Kaasata doktorandid ja üliõpilased rakendusuuringutesse ja tootearendusse, anda neile kogemus ettevõtlusega seotud kõrgtehnoloogilises arendustegevuses.
- Tutvustada maailmas Tartut kui arvestatavat biotehnoloogia ja biomeditsiini ettevõtluse keskust.
- Luua lähema 2–4 aasta jooksul OÜs Chemestmed vähemalt 15 tippkvalifikatsiooniga töökohta.



Joonis 2. RNA m⁶A metüleerimine. RNA m⁶A metüleerimist reguleerivate ensüümide aktivaatorid (ACT) ja/või inhibiitorid (INH).



Joonis 3. Patendiperekonnad. RNA m⁶A metüleerimist reguleerivate ensüümide aktivaatorite ja/või inhibiitorite terapeutilised rakendused.

Lisa. OÜ Chemestmed patendiportfell (27.01.2020)

1. Selberg, S., Blokhina, D., Kankuri, E., Karelson, M.. Method of activating RNA methyltransferase complex METTL3/METTL14/WTAP, Patent application PCT/EP2018/059284 (11.04.2018).
2. Selberg, S., Kankuri, E., Karelson, M.. Method of activating RNA methyltransferase complex METTL3/METTL14, U.S. patent application 62/752,757 (30.10.2018).
3. Selberg, S., Žusinaite, E., Merits, A., Karelson, M. Method of modulating HIV-1 provirus activation and replication, Patent application PCT/EP2018/083549 (04.12.2018).
4. Selberg, S., Karelson, M. Method of suppressing cancer by RNA m⁶A demethylase AIBH5 inhibitors, Patent application PCT/EP2019/058737 (07.04.2019).
5. Karelson, M., Seli, N., Selberg, S. Method of suppressing cancer by RNA m⁶A methyltransferase METTL16 inhibitors, UK patent application 584P4UK (12.12.2019).
6. Selberg, S., Žusinaite, E., Merits, A., Seli, N., Karelson, M. Method of suppressing HIV-1 latent provirus activation and replication, UK patent application 585P4UK (12.12.2019).