

# Geeniterapia tulevaisuuden täsmähoitona

/ Kirjoitettu Niklas Ekman, Jaana Vesterinen



Geeniterapiassa korjataan hoidettavan solun geeniä siirtämällä uutta geneettistä materiaalia solun sisään esimerkiksi viruksen tai muun vektorin avulla. Kliinisissä tutkimuksissa geeniterapialla on useimmiten hoidettu syöpäpotilaita.

Geeniterapian lähtökohdanna on korjata kohdesolussa vioittunutta geeniä viemällä uutta geneettistä materiaalia soluun sisään, jolloin solun omaa koneistoa käytetään hoidollisen vaikutuksen saavuttamiseen. Geeniterapian avulla voidaan muun muassa säädellä solujen kasvua, liikkumista ja erilaistumista, mutta myös esimerkiksi korjata perinnöllisiä sairauksia ja ennaltaehkäistä syöpää. Parhaassa tapauksessa voidaan saavuttaa elinikäinen parantuminen taudeista, joissa perinteinen lääkehoito on ollut voimaton.

## Virusvektorit geeniterapiassa

Geeniterapiatuotteet voidaan karkeasti jakaa kahteen ryhmään. Ensimmäiseen ryhmään kuuluvat geneettisesti modifoidut solut. Nämä ovat potilaasta eristettyjä soluja, jotka muokataan geneettisesti ex vivo ja viedään takaisin potilaaseen. Toiseen ryhmään kuuluvat valmisteet, joissa viruksen tai muun vektorin avulla annetaan terapeuttinen geeni suoraan potilaan kudokseen. Virusvektoreista tavallisimmat ovat muokatut adeno- ja retrovirukset, lentiviruksia on toistaiseksi käytetty vain harvoissa kliinisissä tutkimuksissa. Samaan ryhmään voidaan laskea myös replikoituvat mikro-organismit, kuten onkolyttiset virukset ja geneettisesti modifoidut bakteerit.

## Geeniterapia antaa uutta toivoa vaikeiden tautien hoitoon

Kliinisissä kokeissa on geeniterapiavalmisteilla hoidettu yhteensä yli 6 000 potilasta, näistä noin 3 000 Euroopassa. Suurin osa kliinisissä kokeissa olevista geeniterapiahoidoista on suunnattu syövän hoitoon, mutta geeniterapiaa on tutkittu myös sydän- ja verisuonitautien sekä immuunipuutostautien hoidossa.

Yli 90 immuunipuutospotilasta on toistaiseksi hoidettu geeniterapialla. Suurimmalla osalla potilaista on pystytty osoittamaan erinomainen hoidollinen teho. Valitettavasti myös vakavia haittavaikutuksia on ilmennyt.

Monogeeniset taudit, eli taudit, jotka johtuvat geenivirheestä yhdessä ainoassa geenissä, ovat houkuttelevia kohteita geeniterapialle. Monet veritaudit ovat tällaisia. Veritaudit ovat otollisia geeniterapialle myös koska, monesti onnistuneeseen hoitoon riittää geenivirheen korjaaminen eristetyissä kantasoluissa, kun potilaan omat muokkaamattomat kantasolut tuhotaan.

Tehokkaaseen hoitoon vaadittava geeninsiirtotehokkuus riippuu ensisijaisesti hoidettavasta taudista. Esimerkiksi immuunipuutostaudeissa riittää, että haluttua geeniä siirretään pieneen osaan veren kantasoluista.

### **Voiko geeniterapia olla turvallista?**

Ranskassa 2000-luvun alussa tehdyissä tutkimuksissa hoidettiin 12 vakavasta kombinoidusta immuunipuutoksesta (SCID-X1 oireryhmä) kärsivää lasta geeniterapialla. Lapsista 11 parantui hoidon ansiosta. Jälkeenpäin kuitenkin neljällä lapsella havaittiin geeniterapiasta johtuva leukemia. Kolmen lapsen leukemia pystyttiin hoitamaan, mutta yksi lapsi menehtyi. Vaikka hoitoon liittyvä kuolema oli vakava kolaus koko geeniterapia-alalle, on muistettava, että ilman kyseistä hoitoa kaikki 12 lasta olisivat luultavasti menehtyneet hyvin nuorella iällä.

Geeniterapian riskeistä vakavimmat liittyvät virusvektoreiden aiheuttamiin haittoihin. Haittavaikutukset voivat ilmetä välittömästi hoidon jälkeen tai vasta viivästyneesti, esimerkiksi syöpäsairautena. Haittana voidaan tavallaan pitää myös transgeeniekspression vähenemisestä johtuvaa hoidollisen tehon heikkenemistä.

SCID-X1-geeniterapiatutkimuksessa tutkijat käyttivät ensimmäisen polven retrovirusvektoreita. Koska retrovirusten kuljettama geneettinen materiaali integroituu genomiin, on aina mahdollista, että jonkin kriittisen geenin säätely häiriintyy integraation seurauksena. Ranskan SCID-X1 leukemiatapauksissa kävi juuri näin, retrovirukset aktivoivat onkogenejä, jotka aiheuttivat säätelemättömän solukasvun.

### **Tiedon kertyessä riskejä pystytään hallitsemaan paremmin**

Kaikki geeniterapiaan liittyvät vakavat haittavaikutukset, mukaan lukien SCID-X1 leukemiatapaukset, ovat liittyneet vanhoihin, yli 10 vuotta sitten kehitettyihin virusvektoreihin. Nykyisten integroivien virusvektoreiden käyttäytymistä pystytään paremmin ennakoimaan ja hallitsemaan. Lisäksi on kehitetty erilaisia in vitro -malleja, joilla voidaan arvioida integraatiosta aiheutuvaa mutageneesiriskiä ennen viruksen antamista potilaalle.

Euroopassa ei ole vielä annettu myyntilupaa yhdellekään geeniterapiatuotteelle, mutta tutkimuskäytössä on iso määrä erilaisia vektoreita. Kuten kaikkiin uusiin hoitoihin, myös geeniterapiaan liittyy riskejä. Kertyneen tiedon myötä riskejä pystytään kuitenkin jatkuvasti paremmin hallitsemaan ja ottamaan huomioon myös lääkekehityksessä. On siis vain ajan kysymys, milloin ensimmäinen tehokas ja turvallinen geeniterapiatuote hyväksytään markkinoitavaksi Euroopassa.

#### **Niklas Ekman**

FT  
Erikoistutkija, Fimea

#### **Jaana Vesterinen**

FT, biokemian dosentti  
Jaostopäällikkö, Fimea

