

Kirmo Wartiovaara

LT

Kantasolubiologian dosentti, Helsingin yliopisto
Osastonlääkäri, HUSLAB, kliininen genetiikka

Geenisaksilla voidaan vaikuttaa sairauden juurisyyhyn

Geenieditoinnissa muokataan solun perimää erilaisin keinoin. Perinnöllisten sairauksien hoito tulee mahdolliseksi uudella tavalla.

Mikään geenieditointihoito ei kuitenkaan ole saanut vielä myyntilupaa, sillä laaja kliininen näyttö valmisteiden tehosta ja turvallisuudesta puuttuu vielä.

Olemme tottuneet hoitamaan erilaisia vaivoja lääkkeillä, jotka vaikuttavat mahdollisimman tarkasti tiettyjen solujen tiettyihin toimintoihin. Jos lääke on spesifinen ja annos oikea, tämä toimii usein vallan hyvin. Esimerkiksi tulehduskipulääkkeet poistavat reumakipua ja -tulehdusta estämällä COX-entsyymin toimintaa ja suonensisäisesti annetut hyytymistekijät auttavat verenvuototaudissa, jossa syystä tai toisesta elimistö ei tuota hyytymistekijää riittävästi. Kummassakaan tapauksessa lääkehoito ei silti vaikuta taudin varsinaiseen juurisyyhyn, ja jos lääkkeen käyttö lakkaa, tauti oireineen usein palaa.

Hiukan mutkia suoristaen voi todeta, että sairaudet johtuvat solujen ei-optimaalisesta toiminnasta. Solujen toimintaa voidaan kuitenkin muuttaa jopa pysyvästi vaikuttamalla niiden perimään. Molekyyli-tason biologiasta oppinsa saanut DNA-teknologia on jo usean vuosikymmenen ajan osannut muokata DNA:ta elävien solujen sisällä, mikä on mahdollistanut solujen toiminnan muutokset. Teknologiaa hyödynnettiin aluksi pitkään lähinnä tutkimustarkoituksiin, mutta vähitellen geeniterapiat ovat levittäytymässä sairauksien hoitoon.

”Perinteikkäässä” geeniterapiassa soluun laitetaan haluttu geeni ylimääräisenä kopiona. Hiljattain on opittu

muokkaamaan myös solun alkupe- räisiä geenejä eri tavoin. Kun solun omia geenejä muokataan, tekniikkaa kutsutaan usein geenieditoinniksi.

Geenieditointi proteiineja ja geenisaksia

Geenieditoinniksi luokiteltavia menetelmiä on useita. Potilaasta otettujen solujen perimää voidaan esimerkiksi muokata soluviljelmässä, jonka jälkeen in vitro -muunnettu ja -tarkastetut solut palautetaan potilaan elimistöön. Geenieditointi on kuitenkin siirtymässä myös kohti in vivo -maailmaa, jossa geenien editointi voi tapahtua suoraan potilaan elimistössä.



©Stock/Natali_Mis

Voimme etsiä tai luoda yksilöllisen proteiinin, joka osaa lukea DNA-koodia ja sitoutuu siihen, juuri haluamme kohtaan. Meganukleasit, sinkkisormi (ZFN)- tai TALEN-nukleasit ovat tällaisia, laboratoriossa tai tehtaassa rakennettuja uniikkeja geenieditysproteiineja, jotka sitoutuvat DNA:han haluttuun kohtaan ja katkaisevat sen. Tämän jälkeen solu saadaan korjaamaan DNA-katkos halutulla, laboratoriossa valmistetulla DNA-pätkällä. Näin korjataan perinnöllinen geenivirhe, tai muutetaan solun perimää toivottuun suuntaan. Sinkkisorminukleaseja on käytetty kliinisissä kokeissa potilaiden solujen in vitro -muokkauksessa jo vuosia. Vuoden 2017 lopussa alkoi ensimmäinen in vivo -kliininen tutkimus, jossa verenkiertoon annetuilla sinkkisorminukleasilla pyritään muokkaamaan osa maksasoluista sellaisiksi, että ne tuottavat potilaalta perinnöllisesti puuttuvaa entsyymiä.

”Geenisaksiksi” kutsutaan niin sanottua CRISPR-Cas9-tekniikkaa, jossa Cas9-proteiini on vastaavasti DNA:han sitoutuva, mutta se ohjataan juuri haluttuun kohtaan spesifin ohjaus- eli gRNA:n avulla. CRISPR-lyhenne tarkoittaa juuri tätä bakteerien gRNA:ta koodaavaa aluetta. Ohjaus-RNA:n helppo valmistus tekee CRISPR-Cas9 -työkalun huomattavasti nopeammaksi ja halvemmaksi valmistaa kuin yksilöllinen geeniedi-

Geenimuokkaukseen liittyy tukku eettisiä kysymyksiä, jotka kaipaavat meiltä ratkaisuja ehkä ennemmin kuin arvaammekaan.

tointiproteiini, jonka tekemiseen voi kuluu kuukausia.

CRISPR-Cas9 ja rakennettavat geenieditysproteiinit toimivat sekä soluviljelmissä että koe-eläimissä. Mikään geeniedityshoito ei kuitenkaan ole saanut vielä myyntilupaa, sillä laaja kliininen näyttö valmisteluiden tehosta ja turvallisuudesta puuttuu vielä, etenkin in vivo -hoitojen osalta. Esimerkiksi sinkkisorminukleaseja on tutkittu tai tutkitaan parhailaan reilussa kymmenessä kliinisessä hoitokokeessa ja TALEN-nukleaseja kahdessa hoitokokeessa.

Geenieditystä on tutkittu myös tarttuvien tautien ja niiden seurausten hoidossa. Esimerkiksi verisoluista voidaan poistaa HI-viruksen reseptoria koodaava geeni CCR5, jolloin reseptoria ei tuoteta, eikä HI-virus pääse muokattujen solujen sisään niitä infektoimaan. Myös HPV-infektion jälkeensä jättämiä, syöpää aiheuttavia virusgeenejä voidaan pilkkoa potilaan soluista, ja muun muassa tähän tarkoitukseen valmistettua paikallishoitoa tutkitaan parhaillaan. Kiinassa

tutkitaan geeniedityksen mahdollisuuksia syövän hoidossa muokkaamalla elimistön immuunipuolustussoluja ähräkämmiksi poistamalla niistä PD-1-geeni. Tämä on ensimmäinen geenisaksilla tehtävä kliininen tutkimus.

Geeniedityksen turvallisuus ihmisellä pitää vielä varmistaa

In vitro -tehdyissä solumuokkauksissa ja eläinkokeissa geenieditykseen ei ole liittynyt vakavia haittavaikutuksia. Tässä vaiheessa emme kuitenkaan vielä tiedä, kuinka ihmisessä tehty geenimuokaus onnistuu. Turvallisuusriskien ajatellaan liittyvän paitsi muokattavan geenin biologiaan, myös geenimuokkauksen mahdollisiin epätarkkuuksiin ja immunologisiin haittavaikutuksiin.

Geeniedityksessä, kuten muussakin lääkehoidossa, tarkkuus on kaikkein kaikessa ja opittavaa on vielä paljon. Geenimuokkaukseen liittyy lisäksi tukku eettisiä kysymyksiä, jotka kaipaavat meiltä ratkaisuja ehkä ennemmin kuin arvaammekaan. ●