



KIRMO WARTIOVAARA
LKT, dosentti
Helsingin yliopisto, HYKS

Ensimmäinen genominmuokkaus suoraan potilaassa on tehty

Osassa taudeistamme patogeneesin syynä on vika jossakin solun toimintaa ohjaavassa geenissä. Yhden geenin vikojen aiheuttamia sairauksia tunnetaan tuhansia, ja arviolta 5 000–10 000:n eri geenin virhe tai virheet johtavat johonkin sairauteen (1). Mikäli geenivirhe on peritty, se on ihmisen kaikissa soluissa, vaikka tauti ilmentyisikin vain joissain kudoksissa. Suurin osa geenivirheistämme on kuitenkin elämän aikana saatuja, siis somaattisia. Silloin ne eivät ole perinnöllisiä, mutta voivat aiheuttaa esimerkiksi syöpiä.

Geenivirheiden korjaamiseksi on ajateltu pitkään ja muutamissa taudeissa jo toteutettukin geeninsiirtoja, joissa soluihin lisätään niistä puuttuva toiminnallinen DNA-jakso. EU:ssa on myönnetty myyntilupa kouralliselle tällaisia lääkinnällisiä tuotteita. Osa niistä sisältää pelkän

ovatkin joskus työläämpiä – kuitenkin toimivat ja niitä on ehditty kokeilla jo useita vuosia. Vanhemmilla sinkkisorminukleaaseilla eli ZFN-proteiineilla voidaan katkaista elävän solun genomi halutusta kohtaa ja liittää siihen jokin DNA-jakso hyvinkin tarkasti. Tämä tekniikka on jo käynyt läpi in vitro -vaiheen ihmisillä (3) ja osoittautunut tehokkaaksi ja myös turvallisiksi eläimillä in vivo. Marraskuussa 2017 Yhdysvalloissa alkaneessa hoitokokeessa testataan ensimmäistä kertaa suoraan potilaassa tapahtuvaa genominmuokkausta.

Mukopolysakkaridoosi II (MPSII eli Hunterin tauti) on harvinainen X-kromosomaalinen perinnöllinen sairaus, jossa soluihin kertyy glukosaminoglykaaneja. Tauti on etenevä ja aiheuttaa ongelmia monissa kudoksissa, kuten luustossa, lihaksissa ja myös keskushermostossa. Puuttuvaa iduronaattisulfataasientsyymiä (I2S) voidaan antaa viikoittaisina infuusioina, mutta hoito maksaa satoja tuhansia vuodessa. Oaklandin UCSF Benioff's Children Hospitalissa alkanut kliininen koe (4) testaa ZFN-tuotetta, jolla muutetaan MPSII-tautia sairastavien potilaiden maksasoluista osa sellaisiksi, että albumiini geenin tilalla on I2S-geenin sekvenssi. Sen ansiosta aina, kun maksasolu kuvittelee tekevänsä albumiinia, se tuottaakin vereen haluttua I2S-proteiinia. Vektorina käytetään AAV-virusta (adeno-associated virus). Eläinkokeissa yksi injektio riitti muokkaamaan noin 1 % maksasoluista, ja sillä saavutettiin pysyvä hoitotaso.

Tämän ensimmäisen suoraan potilaassa tehtävän genominmuokkauksen tuloksia ei ole vielä raportoitu, mutta toiveet ovat korkealla: mikäli hoito onnistuu, monien metabolisten tautien pysyvä parantaminen voi olla lähempänä kuin uskoimmekaan. ●

Kymmeniä tai satoja geeninsiirtohoitoja on kliinisissä kokeissa.

geeninsiirtovektorin ja osa toimivalla geenillä varustettuja, in vitro hoidettuja soluja. Kymmeniä tai satoja geeninsiirtohoitoja on kliinisissä kokeissa.

Tähän asti geeninsiirroissa hoitava geeni on joko siirtynyt solun sisälle integroitumatta pysyvästi solun genomiin tai sen paikkaa ei ole voitu etukäteen valita tarkasti, jos integraatio on haluttu. Uudet genominmuokkaustekniikat mahdollistavat solun geneettisen koodin tarkan ja pysyvän muuttamisen. Tämä on merkittävä parannus varsinkin, kun hoidetaan synnynnäisiä ja kroonisia tauteja. Niissä pitkäaikainen ja turvallinen geeniterapia olisi ensiarvoinen edistysaskel.

Genomin muokkauksessa ovat viime aikoina herättäneet suurinta huomiota geenisakset eli CRISPR-Cas9-tekniikka, joka on varsin hyvä, nopea ja tarkka menetelmä. Sillä muokatut solut ovat parhaillaan ensimmäisissä kliinisissä kokeissa (2). Aikaisemmat tekniikat – vaikka

KIRJALLISUUTTA

- 1 <http://omim.org/statistics/entry>
- 2 Cyranoski D. CRISPR gene editing tested in a person. *Nature* 2016;539:479.
- 3 Tebas P, Stein D, Tang WW ym. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 2014;370:901–10.
- 4 Koe numero NCT03041324. www.clinicaltrials.gov

SIDONNAISUUDET

Kirno Wartiovaara:
Apurahat laitokselle (Lastentautien tutkimussäätiö), luentopalkkiot (Duodecim), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Kustannus Oy Duodecim).