

# Geeniterapian oikeutuksesta

Eero Vuorio

**Nykyaikaisen molekyylibiologian – perintöaineksen rakennetta ja toimintaa tutkivan tieteenalan – parinkymmenvuotinen historia on erinomainen esimerkki perustutkimuksen havaintojen nopeasta siirtymisestä käytännön sovelluksiin. Vaikka tämä innovaatioketjun pidentämisprosessi on vasta aluillaan, ovat niin geenitestit kuin yhdistelmä-DNA-tekniikoilla tuotetut lääkkeineet, geneettisesti muokatut elintarvikkeet ja geeniterapia jo osa meitä ympäröivää arkipäivää.**

Kehitystä voi eittämättä pitää vallankumouksellisena – tarvitsee vain vilkaista 25 vuotta vanhoja luentomuistiinpanojaan ja oppikirjojaan. Nopeasti etenevä perustutkimus on mullistanut käsityksemme ihmisperimän rakenteesta ja osoittanut yhä useammassa tapauksessa geenivirheen ja sairauden välisen yhteyden.

Ehkäpä juuri kehityksen nopeus, sen mukanaan tuoma mahdollisuus ennustaa geeneistä yksilön tulevaisuutta ja lisääntyneet taitomme muunnella perintöaineksen rakennetta ovat myös herättäneet pelkoa tulevaisuudesta. Perimän tutkimus ja ennenkaikkea siihen kohdistuva hoito ovat eittämättä eettistä pohdintaa edellyttäviä kysymyksiä. Ihmissoluihin tai -kudoksiin suoritetuille geeninsiirroille – geeniterapialle – löytyy myös vastustajia. Osittain vastustuksen syynä on epätietoisuus siitä, mitä tutkimuksen keinoin voidaan tehdä ja mitä ei.

Tämän katsaukseni tavoitteena on esittää geeniterapian nykynäkymiä ja mahdollisuuksia sekä pohdiskella geeniterapiaan liittyviä eettisiä ongelmia.

## *Geenivirheet sairauksien aiheuttajana*

Sen jälkeen kun molekyylibiologinen perustutkimus kuvasi normaalien geenien rakenteen ja toiminnan, on sairauksiin kohdistunut tutkimus pystynyt nopeassa tahdissa osoittamaan yhä useamman taudin syyn yksittäisen geenivirheen aiheuttamaksi. Tällaisia sairauksia ovat ennenkaikkea perinnölliset sairaudet, mutta myös useissa pahanlaatuisissa kasvaimissa esiintyy geenivirheitä. Myös taipumus sairastua ns. kansantauteihin liittyy osaltaan geeneihimme.

Geenitutkimusta hyödynnetään jo raskaudenaikaisessa sikiödiagnostiikassa ja sen sovellusmahdollisuudet ovat erittäin laajat. Molekyyli-genetiikan menetelmin mutaation sisältävän geenin kulkeutumista sukupolvesta toiseen voidaan helposti seurata. Tavoitteena on vaikeita sairauksia aiheuttavien geenivirheiden tunnistaminen jo sikiökaudella, jolloin raskauden keskeytyksellä voidaan estää parantumattomasti sairaan yksilön syntyminen.

Eri sairauksien geenikytkentöjen löytämisen myötä tulevaisuuden perinnöllisyyslääkäri muuttuu entistä enemmän yksilön tulevaisuuden ennustajaksi. Vaikka tällaisesta tiedosta ihmisen perimässään kantamista geenivirheistä on varmasti hyötyä kyseisen yksilön terveydentilan seuraamiselle, on helppo kuvitella myös sairastumisalttiutta koskevien tietojen negatiivisia vaikutuksia vaikkapa työnhaku- tai vakuutusneottolanteissa. – Ja puhumattakaan yksilön kyystä ja halusta käsitellä kaikkea tämän tietämyksen mukanaan tuomaa henkistä painolastia.

## *Perintöaineksen muuntelulla on pitkä historia*

Geenivirheitten yksityiskohtainen kuvaaminen on luonnollisesti herättänyt kysymyksen mahdollisuudesta korjata kyseinen virhe ihmisen perimässä. Molekyylibiologian kehitys on itse asiassa mahdollistanut geenien siirtelyn ja muokkamisen niin bakteereilla kuin koe-eläimillä. Siirto- ja poistogeenisten hiirten tuottamiseen käytetyt menetelmät mahdollistavat jo varsin suunnitelmallisen perintöaineksen muokkaamisen.

Samaa teknologiaa hyödynnetään myös kasvien jalostuksessa. Näinollen on varsin oikeutettua kysyä miksei tunnettuja geenivirheitä sitten ryhdytä korjaamaan ihmisillä. Lääketieteellisesti ajatellen perintöaineksen muokkaaminen, eli hoidon kohdentamisen taudin syyhyn (geenivirheeseen) eikä sen oireisiin, on eittämättä mielekästä. Kehityksen jarruna ovat lähinnä tekniset vaikeudet, mutta myös ihmisen oikeus korjailla elimistön solujen tai kudosten perintöainesta on herättänyt keskustelua.

Miksi perintöaineksen muokkaamista sitten pidetään eettisesti tuomittavana tai ainakin arveluttavana? Ihminen on toki käyttänyt geneettisesti säädeltyjen ominaisuuksien valikointia jo vuosisatoja niin koti- ja lemmikkieläinten kuin viljelykasvien jalostuksessa. Risteytyskokeilla tuotetun uuden geenikombinaation tulos on selvästi ihmisen väliintulon aikaansaama, mutta epäilyjä sen eettisyydestä ei juurikaan esitetä. Jos vastaava tulos tuotetaan suunnitelmallisella geeninsiirrolla, muuttuu tilanne joidenkin mielestä tuomittavaksi.

Moderni geeniterapia ei kohdistu ituradan soluihin eikä näinollen pyri muuttamaan ihmisen jälkeläisilleen siirtämää perimää; huoli ihmisperimän pysyvistä muuntelusta on siis aiheeton.

## *Geeniterapian toteutus*

Geeniterapian sovellusmahdollisuudet ovat moninaiset. Tällä hetkellä maailmassa geeniterapiaa saa noin 2100 potilasta muutamassa kymmenessä sairaalassa, näiden joukossa Kuopion yliopistosairaala ja A.I. Virtanen-instituutti. Suurin osa hoitoa saavista potilaista sairastaa syöpää, jossa geeniterapialla ei juurikaan pyritä kasvaimessa esiintyvän geenivirheen korjaamiseen, vaan yritetään muilla keinoin estää syöpäsolujen kasvua. Siirretty geeni voi altistaa kasvaimen jollekin lääkehoidolle, tuottaa kasvurajoitegeeniä tai immunologista puolustusmekanismia vahvistavaa tekijää. Syövän geeniterapiassa kyse on siis lähinnä uudentyypisestä lääkehoidosta, ei perimän muokkauspyrkimyksestä.

Havinaisten, väistyvästi periytyvien vaikea-asteisten perinnöllisten sairauksien geeniterapia on lähimpänä alkuperäistä geeninsiirtoajatusta. Tällaiset sairaudet johtuvat siitä, että kehittyvä yksilö on perinyt molemmilta vanhemmiltaan viallisen geenin, minkä vuoksi näiden koodittama valkuaisaine – yleisimmin entsyymi – puuttuu hänen soluistaan. Näille sairauksille ei ole ollut tarjolla parannuskeinoja, vaikka eräiden oireita onkin pystytty lieventämään esimerkiksi diettihoidolla tai luuydinsiirrolla.

Luonnollinen lääketieteellinen hoitoratkaisu olisi terveen geenin siirtäminen potilaan soluihin. Tämä edellyttää perinpohjaista tietoa niistä elimistä ja kudoksista, joiden aineenvaihdunnalle kyseinen puuttuva valkuaisaine on tärkeä. Samoin on tunnettava se kehityksen ajankohta, jolloin geenituotteen tarve esiintyy. Geeni pyritään siirtämään sellaiseen kudokseen, jossa puuttuvan valkuaisaineen tarve on suurin ja jossa taudin oireet ilmenevät. Eräissä tapauksissa geeniterapialla on pystytty dramaattisesti parantamaan potilaan terveydentilaa.

Vallitsevasti periytyvät perinnölliset sairaudet johtuvat siitä, että potilaan toiselta vanhemmalta perityssä geenikopiassa oleva virhe johtaa viallisen valkuaisaineen tuotantoon, mikä aiheuttaa sairauden, vaikka toiselta vanhemmalta peritty geeni toimii normaalisti. Tällaisten sairauksien hoidoksi ei riitä uusien terveiden geenien siirto, vaan hoito on kohdistettava sairaan geenin toiminnan estämiseen. Nk. antisense- tai ribosyymitekniikkaa hyödyntävä geeniterapia näyttää tällä hetkellä todennäköisimmältä hoitovaihtoehdolta tässä haasteellisessa tilanteessa.

Kun teknologiset valmiudet geeniterapian toteuttamiseksi paranevat, on nähtävissä hoidon leviäminen myös sellaisten sairauksien

hoitoon, joissa sairaus ei suoranaisesti johdu geenivirheestä. Tällöin kohdekudokseen siirretty geeni tuottaa valkuaisainetta, mikä toimii lääkkeen tavoin. Kyse on siis uudentyyppisestä kohdennetusta lääkehoidosta.

On vielä korostettava, että mikään edellä esitetyistä geeniterapian muodoista ei kohdistu sukusoluihin, vaan ainoastaan elimistön muiden kudosten ns. somaattisiin soluihin. Hoito ei siis muuta potilaan jälkeläisten perimää. Monet geeniterapiaan kohdistetut epäilyt ovat liittyneet juuri pelkoon rodunjalostuksesta. Tällaiset epäilyt eivät siis ole oikeutettuja.

Miksei meidän sitten pidä huolehtia iturataan kohdistuvasta geeniterapiasta edes tulevaisuudessa vaikka tekniset valmiudet perimän muunteluun olisivatkin olemassa? Pohdinta on helpointa käydä konkreettisen esimerkin – perinnöllisen sairauden hoidon – valossa. Siirtogeenisten hiirten tuottamiseen käytettyjä menetelmiä voitaisiin periaatteessa käyttää myös siirtogeenisten (perimältään muutettujen) ihmisten tuottamiseen ruiskuttamalla terveitä geenejä mikroinjektiolla koeputkessa hedelmöitettyyn ihmisalkioon. Tietyllä hyötysuhteella geeni liittyisi kehittyvän yksilön perimään ja – toimiessaan oikein – estäisi perinnöllisen sairauden kehittymisen. Jo mikroinjektiomenetelmän huono hyötysuhde ja siihen liittyvät vaaratekijät eivät tee tästä realistista vaihtoehtoa.

Varsinainen este ituradan geeniterapiaan on kuitenkin muualla: kaikkien perinnöllisten sairauksien periytymiseen liittyy aina sekä terveiden että sairaiden yksilöiden kehittymismahdollisuus. Koska emme mitenkään voi ajatella hoitamamme geeniterapialla terveitä alkioita, vaan ainoastaan sairaita, joudumme siis ensin määrittämään mitkä alkiot ovat sairaita ja mitkä terveitä. Kun lääkäriellä on käytössään tämä tieto, ei geeniterapiaa enää tarvitakaan sairaiden alkioiden hoitoon vaan raskauden aloittamiseen käytetään terveeksi diagnosoituja alkioita.

Ennakoin sekä tällaisen alkiodiagnostiikan että myöhemmän sikiödiagnostiikan lisääntyvän sitä myöten kun geenitestit selvittävät perimämme geenivirheitä ja perillistemme sairastumisriskejä.

### *Geeniterapian tulevaisuus*

Geeniterapia painiskelee yhä lukuisten teknisten ongelmien parissa. Geenien siirtäminen oikeaan kohdekudokseen (missä taudin oireet pääasiassa ilmentyvät) on usein haastavaa. Yleisimpinä geenin kuljettimina soluihin käytetään erilaisia heikennettyjä viruksia. Nykyiset virukset eivät ole kovinkaan tehokkaita eikä siirretyn geenin vaikutusaika kudoksissa ole kovin pitkä. Tehokkaampien viruskuljettimien kehittäminen onkin intensiivisen tutkimuksen kohteena.

Toinen ratkaisuaan odottava ongelma on geeniterapian mahdollisimman tehokas kohdentaminen valittuihin kudoksiin. Kehittäminen kohdistuu eri kudoksien soluille tunnusomaisten pintarakenteiden hyödyntämiseen liittämällä geeninsiirtokuljettimiin osoitelappumolekyylit, joka tunnistaa k.o. pintarakenteen, tarttuu siihen ja sallii kuljetetun geenin siirtymisen kohdesoluun.

Kaikista tämänhetkisistä puutteistaan huolimatta geeniterapian avulla on jo saavutettu niin suuria voittoja, että sen laajamittainen käyttöönotto tulevaisuudessa näyttää vääjäämättömältä. Kun teknologiset valmiudet geeniterapian toteuttamiseksi paranevat, on hoidon aloittamisessa siis enemmänkin kyse siitä saako parantumattomasti sairasta potilasta hoitaa vai ei. Koska geeniterapiassa – kohdistuipa se perinnöllisiin sairauksiin, pahanlaatuisiin kasvaimiin tai yleisiin kansantauteihin – ei pyritä yksilön perimän muuttamiseen eivät sen eettisyyteen kohdistetut epäilyt ole oikeutettuja.

Eettiset kysymykset ihmisen perimään vaikuttamisesta liittyvät enemmänkin seulontaan ja vakavia sairauksia aiheuttavien geenivirheiden tunnistamiseen (ja eliminoimiseen) jo sikiökaudella. Lisää eettisiä ongelmia syntyy siitä, miten määrittelemme raskauden keskeytyksen kriteerit ja miten takaamme yksilön intimitteettisuojan tilanteessa, jossa geenitestit ennustavat tulevaisuutemme.

*Eero Vuorio toimii professorina Turun yliopiston Lääketieteellisen biokemian ja molekyylibiologian laitoksella.*