



Rita Baker

Geenit, syövän nousu ja tuho – Genetiikka syövän ja parannuskeinojen tutkimuksessa

Biologian aineopinnot / Kandityö
BIOLOGIAN TUTKIMUSRYHMÄ
Ekologia ja genetiikka
23.6.2021

Tiivistelmä

Avainsanat: Syöpä, syöpägeenit, geeniterapia

Syövät ovat hoitamattomana kuolemaan johtavia geneettisiä sairauksia, jotka koskettavat tavalla tai toisella kolmasosaa koko maailman väestöstä. Syöpä on seurausta mutaatioista, jotka yleensä kasautuvat somaattisiin soluihin, mutta voivat harvinaisissa tapauksissa myös periytyä epigeneettisesti ja siten kasvattaa henkilön riskiä sairastua syöpään. Jokainen syöpätapaus eroaa potilaskohtaisesti muista ja syövän voidaankin katsoa käyvän lajinkehitykselle ominaista kelpoisuuskamppailua ilmenemismuotoaan kiivaalla mutaatiotahdilla rakentaessaan. Syövän leviäminen on taudin vaarallisin ominaisuus ja koituu usein potilaan kohtaloksi hoidoista huolimatta.

Syövän perinteisten hoitomahdollisuuksien kyvyt ovat rajalliset etäpesäkkeiden suhteen ja usein myös ennusteen kannalta merkittävä varhainen toteaminen jää toteutumatta diagnostiikan päivittämättömyyden vuoksi. Geenihoidot voisivat vastata ratkaisevasti syövän nopean muuntumistahdin tuottaman lääkeresistenssin muodostumisen haasteeseen. Geeniterapian tarkoituksena on korjata sairauden aiheuttavia geenejä potilaan omia soluja ja genomia hyväksi käyttäen. Tiedon lisääntyminen ja teknologian kehitys avaavat enenevässä määrin uusia mahdollisuuksia geenihoitomuotojen ja niiden turvallisuuden parantamiselle. Lupaavat tulokset ovat entisestään kiihdyttäneet geeniterapian kehitystä ja jotkin hoitomuodot ovat jo käytössä yhdessä perinteisten menetelmien kanssa.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa syövän ja geenien sekä genetiikan ja syöpähoitojen yhteyttä tarkastellaan yleisellä tasolla hankitun tiedon pohjalta. Syövän merkitystä solu- ja geenitoimintojen sekä genetiikan tietolähteenä ei voi sivuuttaa, sillä suuri osa tänä päivänä olemassa olevasta tiedosta pohjautuu syöpäsolujen tutkimukseen. Syövän olemassaolo osana geenejämme ja sairauden ilmenemisen yleisyys ovat sivuuttamattomia tosi asioita, joten ainoa realistinen suhtautumiskeino on katsoa tulevaisuuden mahdollisuuksia eri hoitomuotojen näkökulmista. Perinteisten hoitomuotojen rinnalle kehittyä huimaa vauhtia uusia geeniterapiahoitoja, jotka lupaavat suuria syövän kukistamisen suhteen. Hoitomuodot ovat saavuttaneet jo alustavasti lupaavia tuloksia, ja kunhan niiden turvallisuudesta ja eettisyydestä saadaan varmemmat takuut, tullaan ne todennäköisesti näkemään jokaisen uutena mahdollisuutena selviytyä syövästä.

Abstract

Keywords: Cancer, cancer genes, gene therapy

Cancers are genetic diseases, fatal if untreated, and in one way or another they touch a third of the world's human population. Cancer is caused by mutations that usually pile on somatic cells but they can also, in rare cases, be inherited epigenetically, thus leaving some people at higher risk of developing cancer. Every cancer case is unique to the patient, varying from one person to another. Therefore, when shaping its traits with highspeed mutation rate, the cancer can be seen to go through a process akin to the fitness battle of the development of species. Internal spreading is the most dangerous quality of cancer and often proves fatal to the patient, despite treatment.

Traditional cancer treatments have limited means of dealing with metastasis. Additionally, the early diagnosis that is required for a good prognosis is often compromised by a lack of updated diagnostics. Gene treatments could provide crucial answers in challenging cancer's quickly forming medicine resistance due to its fast mutation rate. The point of the gene therapy is to fix genes that cause the illness by using a patient's own cells and genome. Increased information and technological developments are opening-up more and more possibilities to improve gene treatments and their safe usage. Promising results have accelerated the development of gene therapy further and some treatments are already in use as an addition to the traditional treatments.

In this dissertation, the connections between cancer and genes, and between genetics and cancer treatments are being observed from a more general perspective based on gathered information. The value of the cancer itself as an information resource regarding cell functions, gene functions and genetics cannot be ignored, especially considering that much of the information existing today is based on the study of cancer cells. The existence of cancer as a part of our genes and the prevalence of the disease are facts that cannot be ignored, suggesting that the only realistic approach to the disease is to steer focus towards the possibilities of different treatments. New gene therapy treatments are being invented and applied at an ever-increasing rate alongside the traditional treatments, making great promises to ultimately defeat cancer. These treatments have already provided promising results and, so long as their safety and ethical use have been proved, they are seen to carry the strongest possibilities for a future in which everyone can survive cancer.

Sisällys

Tiivistelmä	1
Abstract	2
1. Johdanto	4
2. Syöpä.....	5
2.1. Syövän tutkimus.....	7
2.2. Syöpägeenit	8
2.3. Yleisiä syöpägenejä	10
2.4. Hoitokeinot.....	11
3. Geeniterapia	14
3.1. Geeniterapian tulevaisuus.....	17
4. Pohdinta	19

1. Johdanto

Jokainen tuntee jonkun, jolla on syöpä jossain vaiheessa elämää (Alberts 2015, s. 1091). Syöpä on yksi yleisimmistä ja vakavimmista olemassa olevista sairauksista, joka hoitamattomana johtaa poikkeuksetta kuolemaan (Nussbaum et al. 2004, s. 311). Tutkimusten mukaan syöpään sairastuu jopa kolmannes maapallon väestöstä, ja vaikka hoidot kuluttavat jopa kymmenen prosenttia kaikesta länsimaisen terveydenhuoltoon käytetystä rahoituksesta, aiheuttaa sairaus silti kaksikymmentä prosenttia kuolleisuudesta (Nussbaum et al. 2004, s. 311). Syövästä selviytymisen ennusteen kannalta merkittäviä ovat varhainen havaitseminen ja hoidon aloitus, sekä enenevässä määrin niiden ihmisten kartoittaminen, joilla on kohonnut riski syövän ilmenemiseen (Nussbaum et al. 2004, s. 311).

Riippumatta siitä, ilmeneekö syöpä yksittäisellä ihmisellä, vai harvinaisemmissa tapauksissa usealla ihmisellä perheessä esiintyvän alttiuden vuoksi, se on geneettinen sairaus (Kelly 2007, s. 7, Nussbaum et al. 2004, s. 311). Syöpäsolut muuntuvat jatkuvasti suuren mutaatiovauhdin sekä potilaiden ja syöpäsolujen yksilöllisten erojen vuoksi (Luzzatto 2011). Syövän kehityksen voidaan katsoa muistuttavan lajien kehitystä, sillä myös syöpäsolut valloittavat elinympäristönsä hankkimalla paremman kelpoisuuden muihin soluihin verrattuna ja leviämällä siten muita tehokkaammin elimistöön (Alberts et al. 2015, s. 1091, 1096, Goymer 2008). Juuri syövän leviäminen johtaa usein potilaan heikkoon ennusteeseen ja kuolemaan (Alberts et al. 2015, s.1092).

Syöpä on haastava lääketieteellinen ongelma, sillä sen ilmenemiseen vaikuttavien ympäristön, elintapojen ja perimän lisäksi sattumalla on yleisesti tiedostettu vaikutus, ja nuo neljä tekijää määrittävät mikäli, mihin ja milloin syöpä saa alkunsa (Luzzatto and Pandolfi 2015, Weinberg 2014, s. 58). Parannuskeinot tuntuvat aina pysyvän askeleen jäljessä (Weinberg 2014, s. 34). Syövän ymmärtäminen geneettisenä sairautena on kuitenkin johtanut taudin ja sen parannuskeinojen edistyneempään tutkimukseen (Goymer 2008). Geeniterapia pyrkii korjaamaan syöpägenejä (Kelly 2007, s. 11 – 12). Yleensä siinä käytetään potilaan omia soluja, joihin vektorit siirtävät geenituotteen, minkä jälkeen solut palautetaan potilaan elimistöön (Leboulch 2013, Miller and Sadelain 2015). Perinnöllisten, monitekijäisten sairauksien ymmärtäminen mahdollistaa uusien geenihoidomuotojen luomisen ja solujen muokkaamisen älykkäiksi kuljetusvälineiksi geeniterapian tarpeisiin (Naldini 2015).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan syövän ja geenien sekä genetiikan ja syöpähoitojen yhteyttä lähinnä yleisellä tasolla. Tarkoituksena on kerätä tietoa sekä ymmärtää syövän syntymekanismia ja luonnetta geneettisenä sairautena, tavanomaisimpia hoitomuotoja ja niihin liittyviä rajoituksia syövän hoitamisessa, sekä erityisesti keskittyä ymmärtämään geeniterapian haasteita ja mahdollisuuksia tulevaisuudessa.

2. Syöpä

Syöpä on yleisnimitys mutaatioiden seurauksena pahanlaatuisiksi kasvainsoluiksi muuntuneiden yksittäisten erityyppisten solujen tuottamille, eri tavoin ilmeneville sairauksille (Alberts et al. 2015, s. 1092, Nussbaum et al. 2004, s. 311, Weinberg 2014, s. 34 – 40, 50). Syöpäkasvaimen muodostuminen elimistössä on monivaiheinen, monimutkainen prosessi, mikä kertoo, että elimistön soluille on muodostunut monia tapoja puolustautua syöpään johtavia sisäisiä ja ulkoisia muutoksia vastaan (Alberts et al. 2015, s. 1095, Weinberg 2014, s. 511). Solut kykenevät tavallisesti välttämään yksittäisten mutaatioiden vaikutuksia ja syöpäsoluksi muuntuminen vaatiikin yleensä kahden tai useamman geenin yhteisvaikutuksia (Alberts et al. 2015, s. 1094 – 1095, Weinberg 2014, s. 469 – 470).

Ihmisen yli 10^{14} noin kerran vuorokaudessa jakautuvassa solussa tapahtuvista spontaaneista mutaatioista jokainen voi toimia kasvainsolun alkuna, mutta mutaatioiden syntyyn vaikuttavat myös karsinogeneeneille, kuten tupakoinnille ja UV-säteilylle altistuminen, sekä eräät retrovirukset (Alberts et al. 2015, s. 1091, 1093, Nussbaum et al. 2004, s. 331 – 332, Weinberg 2014, s. 58 – 59, 88, 469). Muista geneettisistä sairauksista poiketen syöpään johtavat mutaatiot kasautuvat pääosin somaattisiin soluihin, muuttaen niiden jakautumista, kasvua ja kuolemaa sääteleviä tekijöitä (Alberts et al. 2015, s. 1094, Nussbaum et al. 2004, s. 312, Weinberg 2014, s. 11, 449). Yleensä mutaatioiden kasautuminen vie aikaa ja syövät ovatkin tavallisempia ikääntyneillä (Alberts et al. 2015, s. 1095, Nussbaum et al. 2004, s. 330, Stephens et al. 2015, s. 24, Weinberg 2014, s. 404, 442). Alttius voi myös periytyä, esimerkiksi toimimattoman alleelin kautta, jolloin mutaatioiden kasautumisen ja sairastumisen todennäköisyydet kasvavat (Alberts et al. 2015, s. 1108, Nussbaum et al. 2004, s. 313, 330, Weinberg 2014, s. 11, 24). Lisäksi jo sairastettu syöpä lisää riskiä sairastua uudelleen (Stephens et al. 2015, s. 18).

Mutaatiot solun säätelytekijöissä antavat syöpäsoluille kyvyn tuottaa itse tarvitsemansa kasvusignaalit, jolloin vaste ulkoiseen kontrolliin heikkenee, jakautuminen ja kasvu muuttuvat hallitsemattomaksi muun muassa telomeerien pituutta manipuloimalla, eikä apoptoosikaan enää aktivoidu (Alberts et al. 2015, s. 1098, Weinberg 2014, s. 131 – 134, 17 – 180, 276 – 277, 417 – 418). Yksittäinen syöpäsolu ei voi tuottaa kasvainta, mutta syövän kantasolut pystyvät yhdessä kehitysvaiheessaan hitaasti jakautumalla luomaan uuden kasvaimen, ja toisessa toimimaan nopeasti jakautuvina kasvun nopeuttajina (Alberts et al. 2015, s. 1120 – 122, Weinberg 2014, s. 458 - 461). Syöpäsoluja myös kuolee paljon, yleensä nekroosin kautta hapen ja ravintopulan vuoksi, joten kasvain suurenee tavallisesti hitaasti (Alberts et al. 2015, s. 1099, Nussbaum et al. 2004, s. 311 – 313, Weinberg 2014, s. 379).

Kasvainsoluissa on useita syöpäkriittisiä perimäncorjausmekanismiin kohdentuvia mutaatioita ja epätasapainoinen kromosomisto, mikä altistaa uusille mutaatioille (Alberts et al. 2015, s. 1095, 1097, Nussbaum et al. 2004, s. 312, Weinberg 2014, s. 10). Niiden avulla solut saavuttavat kasvaimen haastavissa elinoloissa paremmat kasvu- ja jakautumiskyvyn sekä elinajan (Alberts et al. 2015, s. 1096, 1099 – 1100, Weinberg 2014, s. 455 - 459). Syöpäsolut saavat kasvainta ympäröivät solut eli strooman, osallistumaan kasvaimen kehitykseen muuttamalla viestinnän keinoin niiden toimintaa (Alberts et al. 2015, s. 1100 – 1102, Weinberg 2014, s. 175 – 176, 600 – 601, 604). Esimerkiksi, ympäröivän sidekudoksen immuunijärjestelmän solut eivät havaitse virheitä syöpäsoluissa ja ne saavat levitä rauhassa (Alberts et al. 2015, s. 1101, Weinberg 2014, s. 669 – 671, 695 - 696).

Syöpäsolut voivat myös stimuloida angiogeneesiä eli verisuonten muodostumista ympäröivissä endoteelisoluissa, saavuttaen siten omavaraisuuden ravinteiden hankinnan ja hapensaannin suhteen, sekä yhteyden muualle elimistöön (Alberts et al. 2015, s. 101, Weinberg 2014, s. 600 – 601, 604, 644, 669). Syöpäsolut etenevät verisuonissa yksittäin elimiin tai pieninä ryppäinä lymfarauhasiin, muodostaakseen metastaaseja eli etäpesäkkeitä (Alberts et al. 2015, s. 102, Weinberg 2014, s. 644). Vaikka solun pääsy uuteen kohteeseen, sekä selviytyminen ja jakautuminen lähtöpaikasta poikkeavissa olosuhteissa on äärimmäisen haastavaa, ovat etäpesäkkeet silti sairauden vaarallisin ominaisuus ja syy 90 %:ssa syöpäkuolemista (Alberts et al. 2015, s. 101, Weinberg 2014, s. 695 – 697). Etäpesäkkeet voivat välttää kuvantamisvälineet mikroetäpesäkkeinä (Weinberg 2014, s. 711 – 712).

DNA-kasvainvirukset altistavat isäntäsolun syöväälle valjastamalla sen koneiston käyttöönsä ja siten sekaantumalla solukierron ja apoptoosin säätelyyn (Alberts et al. 2015, s. 1130, Weinberg 2014, s. 81). Ne voivat myös lisätä isäntäsolun genomiin tai itsenäiseen plasmidiin muun DNA:n mukana monistuvan geenin, joka voi toimia virusta aktivoivana tekijänä tuhoten isäntäsolun ja tuottaen lukuisan määrän taudinaiheuttajia, tai onkogeeninä aiheuttaen hallitsemattoman virusproteiinin aktivoitumisen ja johtaen syövän syntyyn (Alberts et al. 2015, s. 1130 – 1131, Weinberg 2014, s. 83 – 85, 97). Esimerkiksi HPV (Human papillomavirus) tuottaa solumuutoksia kohdunkaulalle, voidaan aiheuttaa kohdunkaulan syövän (Alberts et al. 2015, s.1131, Stephens et al. 2015, s. 19, Weinberg 2014, s. 79, 86).

Toiset virukset, kuten hepatiitti B ja C ylläpitävät maksan tulehdustilaa, lisäten siten solujen jakautumista, mikä altistaa syövän synnylle (Alberts et al. 2015, s. 1132, Stephens et al. 2015, s. 19, Weinberg 2014, s. 127). HIV taas altistaa syöväälle heikentämällä immuunisysteemiä, mikä altistaa elimistön esimerkiksi suoran karsinogeenisen vaikutuksen omaavalle herpesviruksen sekundaari-infektioille (Alberts et al. 2015, s. 1132, Stephens et al. 2015, s. 18). Myös bakteerien ja loisten

ylläpitämät tulehdustilat voivat johtaa syövän syntyyn, esimerkiksi helicobakteerilla on yhteys mahasyöpään (Alberts et al. 2015, s. 1132, Weinberg 2014, s. 127).

2.1. Syövän tutkimus

Syöpäsolut poikkeavat solujen tavanomaisista käyttäytymissäännöistä, mistä syytä niistä on saatu arvokasta tietoa solujen säätelytekijöiden ja mutaatioiden tutkimuksessa (Alberts et al. 2015, s. 1127, Goymer 2008). Syöpäsolujen toimintaa tutkitaan soluviljelmillä, kliinisesti ja epidemiologisesti havainnoiden, molekyylibiologian menetelmillä, sekä koe-eläinmalleilla, kuten transgeenisillä hiirillä reaaliaikaisesti fluoresenssi tai luminenssi värjäyksen avulla, yksittäisten geenien toiminnan tai kasvaimien kehityksen määrittämiseksi ja kuvantamiseksi (Alberts et al. 2015, s. 1098, 1117).

Verenkierrossa kiertävien syöpäsolujen genetiikkaa voidaan nykyisin analysoida verinäytteestä ja molekyylianalyysin perusteella kasvainsolun alkuperä pystytään jäljittämään ensimmäiseen mutatioon saakka (Alberts et al. 2015, s. 1096, Goymer 2008). Merkittävimpiä menetelmiä on halpa ja nopea DNA-sekvensointi koko syöpäkasvaimen tai solun genomista, jonka avulla voidaan keskittyä myös pelkästään syövän kannalta keskeisten proteiinien toimintaan (Alberts et al. 2015, s. 1109, Goymer 2008). Syöpäsolujen genomi voidaan skannata ja verrata sitä normaaleihin saman kudostyyppin soluihin epigeneettisten muutosten löytämiseksi, ja geenin tuotannon tasojen muutokset määrittää mRNA -analyysillä (Alberts et al. 2015, s. 1109, Goymer 2008).

Syöpäsolut voidaan tunnistaa poikkeavan muodon, tuman rakenteen, liikkuvuuden, sekä kasvutekijöihin, kasvualustaan ja toisiin soluihin reagoimisen perusteella (Alberts et al. 2015, s. 1098). Eri-tyisen paljastavia tuntomerkkejä ovat heterokromatiinin määrä, sekä duplikaatioita ja translokaatioita lisäävät vialliset DNA:n korjausmekanismit (Alberts et al. 2015, s. 1099). Metaboliansa puolesta syöpäsolut muistuttavat nopeasti jakautuvia sikiön soluja ja ne käyttävätkin pääasiallisena energianlähteenään glukoosia (Alberts et al. 2015, s. 1098). Syöpäsolujen sisältämä geneettinen epäjärjestys vaihtelee laajasti joka syöpätyypin ja potilaan kohdalla, ja jo yhden kasvaimen solut muodostavat heterogeenisen joukon (Alberts et al. 2015, s. 1111, 1118, Goymer 2008, Weinberg 2014, s. 463 – 464).

Syövän kehityksen tutkimuksessa voidaan lainata näkökulmaa evoluutiobiologiasta, tarkastellen syöpäsoluyksilöiden kilpailua kasvaimessa ja muiden solujen kanssa omassa ekosysteemissään eli ihmiskehossa, ja siten löytää selvyyttä eri syöville ominaisten geenien toimintaan (Alberts et al. 2015, s. 1096, Goymer 2008, Weinberg 2014, s. 455). Ajan kuluessa kaikkien syöpätyyppien solut keräävät mutaatioita, monistuvat, kilpailevat, kehittyvät ja muuttuvat monimuotoisemmiksi levittäytyessään ja reagoiessaan hoitoihin (Alberts et al. 2015, s. 1096, Goymer 2008, Weinberg 2014, s.

457). Syöpää vastaan kehitettyjen lääkkeiden resistenssin muodostusta tutkittaessa tarjoavat myös populaatiogeneettiset teorit mutaatioiden yleistymisestä hyviä näkökulmia, erityisesti, mikäli tuloissa alkaa näkyä selkeitä kaavoja vastustuskyvyn muodostumisessa tiettyä lääkettä tai hoitoa vastaan (Alberts et al. 2015, s. 1139, Goymer 2008, Weinberg 2014, s. 463 – 464).

2.2. Syöpägeenit

Kehon solut kuuluvat usean eri säätelyreitin alle, jotta niitä voidaan paremmin suojata mutaatioiden vaikutuksilta, ja yleensä syöpään johtavat mutaatiot ilmenevätkin juuri niissä reiteissä, jotka vastaavat kyseisen syöpäsolutyypin säätelystä (Alberts et al. 2015, s. 1117). Syöpäkriittisiä geenejä katsotaan olevan yli 300 eli noin 1 % ihmisen genomien koodaavalla alueella (Alberts et al. 2015, s. 1112). Syöpätyypistä riippuen, jopa puolet syöpäkasvainten geeneistä on muuntunut (Alberts et al. 2015, s. 1117). Niistä proteiineja koodaavat geenit liittyvät solukehitykseen, solujen väliseen yhteydenpitoon, jakautumiskiertoon, ohjelmoituun solukuolemaan sekä mutaatioiden havaitsemiseen ja korjaamiseen (Nussbaum et al. 2004, s. 311, Ryan and Bernstein 2012).

Yksittäiset geenit eivät aiheuta syöpää, vaan olemassa olevia syöpää edistäviä ”driver”- mutaatioita kantaviin soluihin kasaantuu geneettistä vahinkoa mutaatiopaineen kautta syntyvien uusien mutaatioiden, myös ”driver”-mutaatioiden sivutuotteina ilmenevien, syöpä- ja potilaskohtaisten ”passenger”- mutaatioiden vaikutuksesta (Alberts et al. 2015, s. 1094, 1112, Weinberg 2014, s. 459). Mutaatioita syntyy myös epigeneettisesti, DNA-vaurioita korjaavan koneiston proteiineja tai solugeneettistä tasapainoa ylläpitäviä proteiineja koodaavia geenejä hiljentämällä (Alberts et al. 2015, s. 1094, Nussbaum et al. 2004, s. 311). Uusia syöpään liittyviä geenejä löydetään koko ajan, entistä runsaammin ei-koodaavilta alueilta, mutta kartoittamisessa on vaikea selvittää, kuuluvatko geenit ”driver-” vai ”passenger-” ryhmään (Alberts et al. 2015, s. 1111, Ryan and Bernstein 2012).

Syövän puhkeaminen on seurausta erityyppisistä mutaatioista, riippuen siitä lisäävätkö geenit riskiä toimimalla liikaa vai liian vähän (Alberts et al. 2015, s. 1104, Nussbaum et al. 2004, s. 311). Esimerkiksi syövän riskiä lisäävät yhden dominoivan proto-onkogeenialleelin toiminnan lisääntyminen, tai joko molempien resessiivisten tai yhden dominantin kasvunsäätelygeenialleelin toiminnan heikentyminen (Alberts et al. 2015, s. 1106 – 1109, Ryan and Bernstein 2012). Laukaisevina tekijöinä voivat toimia myös geenien virheellistä monistumista ja uusia ominaisuuksia omaavia proteiineja koodaavia kimeerisiä geenejä luova kromosomaalinen siirtymä (Alberts et al. 2015, s. 1112 – 1113).

Sekä pistemutaation, deletion, DNA:n kopioimisessa aiheutuvan virheen tai DNA- heliksin rikkoutumisen ja yhdistymisen seurauksena yliaktiivisiksi onkogeneiksi muuttuvat proto-onkogeenit, että

solusykliä tai kasvua valvovien ”portinvartijoiden” ja DNA-vaurioiden korjaamisesta ja genomisen eheyden ylläpitämisestä vastaavien ”hoitajien” heterogeenisen ryhmän muodostavat kasvunrajoitegeenit edistävät ratkaisevasti solun muuttumista syöpäsoluksi (Alberts et al. 2015, s. 1104, 1107 – 1109, Ryan and Bernstein 2012, Weinberg 2014, s. 113, 115, 231 – 232). Tämä tapahtuu suoraan vaikuttamalla solujen jakautumiskykyyn, tai epäsuorasti geneettistä tai epigeneettistä epätasapainoa synnyttämällä (Alberts et al. 2015, s. 1104, Weinberg 2014, s. 113, 115, 231 – 232). Proto-onkogeeneit ovat vastuussa solujen kasvusta ja korjauksesta, kasvunrajoitegeenit taas solujen kasvun ja erilaistumisen säätelystä ja hallinnoimisesta, ja molemmat voivat periytyä (Stephens et al. 2015, s. 20 – 21). Syövän syntyyn edistävasti vaikuttavat onkogeeneit ja kasvunrajoitegeenit ovat tiedetysti noin parinkymmenen mendelistisesti periytyvän syndrooman takana (Nussbaum et al. 2004, s. 315 – 318, 321, Taulukko 1.).

Kasvunrajoitegeenit voivat lakata toimimasta geenikopioiden poistamisen tai lamauttamisen kautta, mutta myös geenin heterokromatiinin pakkaamisen tai pysyvään hiljenemiseen johtavan periytyvän metylaation kautta, joiden on havaittu olevan tavallisia kasvaimen kehityksessä ja suurimmassa osassa ihmisten syöivistä (Alberts et al. 2015, s. 1108 – 1109, Weinberg 2014, s. 231 – 232). Ensimmäinen toimiva kasvunrajoitegeenialleeli menetetään yleensä mutaation kautta, mutta toisen menettäminen tai vaurioituminen on usein seurausta kromosomin menetyksestä tai geenin korvautumisesta mitoottisen rekombinaation tai konversion myötä (Alberts et al. 2015, s. 1107 – 1109, Weinberg 2014, s. 231 – 232). Esimerkiksi äidin ravinnon vaikutuksesta aiheutuneen metylaation aiheuttamat, epigeneettiset geenin toiminnan estymiset voivat ilmetä syntyvässä lapsessa, ja tällaisen hiljennetyin alleelin sisältävä solu tarvitsee vain yhden spontaanin mutaation toisen hiljenemiseen ja sairauden syntyyn (Alberts et al. 2015, s. 1107 – 1109, Weinberg 2014, s. 231 – 232).

Onkogeenein ja kasvunrajoitegeenein tuottamia mendelistisesti periytyviä syndromia:

Syndrooma	Geeni	Geenityyppi	Tehtävä
MEN2A ja MEN2B	<i>Ret</i>	onkogeeni	tyrosiini kinaasin reseptorit
HPRC	<i>Met</i>	onkogeeni	tyrosiini kinaasin reseptorit
Burkittin lymfooma	<i>Myc</i>	onkogeeni	tyrosiini kinaasin proteiinit
myeloinen leukemia	<i>Abl</i>	onkogeeni	tyrosiini kinaasin proteiinit
folikulaarinen B-solu lymfooma	<i>Bcl2</i>	onkogeeni	antiapoptoottinen mitokondriaalinen sisäkalvoproteiini
HNPCC	<i>Mlh1</i> <i>Msh2</i> <i>Pmsl1</i> <i>Pmsl2</i> <i>Msh6</i>	kasvunrajoitegeeni	DNA:n korjaus Emäsparijärjestyksen korjaus

Taulukko 1. Burkittin lymfooma ja myelogeenninen leukemia ovat seurausta kromosomaalisesta uudelleen järjestäytymisestä, folikulaarinen B-solu lymfooma translokaatiosta (Nussbaum et al. 2004, s. 315 – 318, 321).

Kasvunrajoitegeenien aiheuttamat epigeneettiset syndroomat voivat tuottaa ”kahden osuman alkuperää” olevia syöpiä sekä autosomaalisia dominantteja syöpäoireyhtymiä (Nussbaum et al. 2004, s. 320 – 322). Myös harvinaiset resessiiviset kromosomaalisesta epätasapainosta aiheutuvat syndroomat, ataksia telangiectasia, Fanconin anemia, Bloomin syndrooma ja kseroderma pigmentosum aiheuttavat lisääntyneen riskin syöville, kuten leukemia ja ihosyöpä, myös heterotsygooteilla potilailla (Nussbaum et al. 2004, s. 324 – 328, 330).

2.3. Yleisiä syöpägenejä

Ensimmäinen syövän syntyyn liittyvä geeni oli kanojen retroviruksesta löydetty, selkärankaisten *c-Src* geenin sidekudoskasvaimia tuottava onkogeeni *v-Src* (Alberts et al. 2015, s. 1105, Weinberg 2014, s. 72 – 73). Rotilta löydetty, kasvaimia aiheuttava *v-Ras* onkogeeni taas kuuluu solujen perustason jakaantumista ja kasvua säätelevään, karsinogeenien aiheuttamille mutaatioille herkkään, pieneen *Ras*- proto-onkogeenien ryhmään, jonka on havaittu olevan läsnä 30 % ihmisillä ilmenevistä eri tyyppin syövästä (Alberts et al. 2015, s. 1106, Nussbaum et al. 2004, s. 317).

Ihmisen yleisimmässä aivokasvaimessa glioblastoomassa korostuvat solun kasvuun ja jakautumiseen liittyvien signaalien välittämistä hoitavien *RTK/Ras/PI3K* reitteihin, solunjakautumiskiertoa säätelevään *Rb* reittiin, sekä solustressiin ja DNA-vaurioihin vasteen tuottavaan *p53* reittiin kuuluvat geenit (Alberts et al. 2015, s. 1113 – 1115, Weinberg 2014, s. 334). Munasarjasyövässä on havaittu samanlaisia tuloksia ja nämä kolme reittiä näyttävät olevan jotenkin muuntuneet kaikissa syövässä (Alberts et al. 2015, s. 1113 – 1115, Weinberg 2014, s. 334).

Myös harvinaisten, autosomaalisten dominanttien syöpäoireyhtymien, periytyvän ja ei-periytyvän retinoblastooman, taustalla on yhden deleetion kautta sukusoluissa inaktiiviseksi muuttunut kasvunrajoitegeeni *Rb* (Alberts et al. 2015, s. 1108, Nussbaum et al. 2004, s. 322, Weinberg 2014). Papilloomaviruksen kohdalla virusperäiset onkogeenit *E6* ja *E7*, sitoutuvat *Rb* ja *p53* geeneihin ja estävät niiden toiminnan (Alberts et al. 2015, s. 1132, Weinberg 2014, s. 79). Edelleen paksusuolen syövässäkin kolme yleisintä syöpäkriittistä geeniä ovat *K-Ras* *Ras*-geeniperheestä, *p53* ja β -kateiini proteiinia säätelevä, solulimaproteiinia koodaava kasvunrajoittajageeni *Apc*, joka on vastuussa myös FAP syndrooman synnystä (Alberts et al. 2015, s. 1123, Nussbaum et al. 2004, s. 324 – 328, 330).

p53 proteiini toimii markkerina tilanteissa, joissa solu on vaarassa kuolla tai vaurioitua, ja sitä koodaava *p53* kasvunrajoitegeeni on mutatoitunut jopa 50 %:ssa kaikista syöpätapauksista (Alberts et al. 2015, s. 1113 – 1115, Stephens et al. 2015, s. 20, Weinberg 2014, s. 334). Geenin toiminnan menetyksen aiheuttaneet mutaatiot ovat yleisiä harvinaisissa syövässä (Nussbaum et al. 2004, s. 324 – 328, 330). Li-Fraumeni syndrooma on epigeneettisesti perityn sammuneen *p53* geenin aiheuttama

monisyöpäoireyhtymä, jossa geeni on vastuussa niin kutsutuissa ”kahden osuman alkuperää” olevissa harvinaisissa syöpätapauksissa, joissa syövän puhkeamiseen tarvitaan vain yksi mutaatio (Nussbaum et al. 2004, s. 324 – 328, 330, Stephens et al. 2015, s. 23).

Suvussa kulkevissa rinta- ja munasarjasyövissä mutaatioita löytyy tumen proteiineissa DNA:n kaksoisjuosteen korjauksesta vastaavan multiproteiinikompleksin osina toimivista kasvunrajoitegeeneistä *Brcal* ja *Brca2* (Alberts et al. 2015, s. 1116, Nussbaum et al. 2004, s. 324 – 328, 330). Populaatiotasolla niiden ilmeneminen on vain 5 % luokkaa, mutta periytyvissä tapauksissa mutaatiota ilmenevät suhteessa 50 % ja 30 % (Alberts et al. 2015, s. 1116, Nussbaum et al. 2004, s. 324 – 328, 330). Suvut voivat kantaa joko toista tai molempia geeneistä (Stephens et al. 2015, s. 24).

2.4. Hoitokeinot

Syöpähoidot ovat pääosin keskittyneet estämään tai hillitsemään jakautuvaa syöpäsolukkoa, mutta sairauden ymmärtämiseksi olisi olennaisen tärkeää lisätä tietoisuutta sen syntyyn vaikuttavista yksityiskohtaisista mekanismeista ja sitä ylläpitävien molekyyli-tason tapahtumien tunnistamisesta ja ymmärtämisestä (Vicente-Dueñ As et al. 2013, Weinberg 2014, s. 801. Geneettisesti samanlaiset syöpäsolut voivat olla toiminnaltaan erilaisia ja siksi yhden tyyppinen hoito saattaa hävittää tietyssä kehitysvaiheessa olevat solut (Alberts et al. 2015, s. 1123). Esimerkiksi verisuonten muodostumisen rajoittamiseen perustuvat hoidot kohdentuvat nuoriin syöpäsoluihin, sekä verisuonien muodostuksesta vastaaviin kasvainta ympäröiviin soluihin (Weinberg 2014, s. 627).

Alkuvaiheessa syöpäsolujen tuhoaminen säteilyllä, leikkauksella tai myrkyllisillä kemikaaleilla on mahdollista (Alberts et al. 2015, s. 1096 – 1097, 1132 – 1133, Weinberg 2014, s. 806). Syöpäsolut eivät voi pysäyttää solusykliään korjatakseen vaurioita ja mikä tekee niistä herkkiä säteilyn aiheuttamille, suurille DNA-vaurioille (Alberts et al. 2015, s. 1096 – 1097, 1132 – 1133). Hoitokeinojen heikon valikoivuuden vuoksi jokaisen syöpäsolun tuhoaminen on kuitenkin vaikeaa (Alberts et al. 2015, s. 1096 – 1097, 1132 – 1133). Leikkaus ei tavoita etäpesäkkeitä, solumyrkyt ovat myrkyllisiä myös normaaleille soluille ja syöpäsolujen mutaatiovauhti antaa niille mahdollisuuden muodostaa vastustuskyvyn myrkkyjä vastaan pakenemalla apoptoosia tai väistämällä säteilyä nopeasti jakautumalla (Alberts et al. 2015, s. 1096 – 1097, 1132 – 1133, Weinberg 2014, s. 810 – 811). Herkkyys eri solumyrkyllisiä aineita kohtaan vaihtelee jokaisen syövän ominaisuuksien mukaan ja siksi parantavat hoitokeinot vaativat useiden eri hoitojen yhdistelmiä, mikä taas aiheuttaa vaikeita ja heikosti hallittavia sivuvaikutuksia (Alberts et al. 2015, s. 1096 – 1097, 1132 – 1133, Stephens et al. 2015, s. 96 – 97).

Syöpäsolujen eroavuuksia selvittämällä voidaan jalostaa hoitoja, jotka voivat tuhota soluja kohdenetummin käyttämällä hyväkseen solujen geneettistä epätasapainoa ja kromosomaalista epäjärjestyttä, sekä solusyklin tarkistuspisteitä ja viallisia DNA-korjauskeinoja (Alberts et al. 2015, s. 1096 – 1097, 1132 – 1133, Goymer 2008, Weinberg 2014, s. 813). Geenitietoa onkin käytetty uusien geenien korjaamiseen perustuvien hoitomuotojen keksimiseen (Goymer 2008, Stephens et al. 2015, s. 112, 325). Syöpäsolut tunnistamalla voidaan lääkevektori aktivoida ja solujen lääkehoitojen vaikutuksen välttäminen estää (Alberts et al. 2015, s. 1132 – 1133, Goymer 2008). Tietyn onkogeenin tuottaman proteiinin estämiseen perustuvat lääkkeet taas tuhoavat geenin toiminnasta riippuvaiset solut tuottamatta haittaa muille soluille (Alberts et al. 2015, s. 1134 – 1135).

Immunologisen terapian tavoite on kiertää syöpäsolujen immuunisysteemin tunnistusjärjestelmää kontrolloiva mekanismi esimerkiksi ruiskuttamalla potilaaseen antibodeja, jotka merkitsevät syöpäsoluja T-solujen tuhottaviksi tai kuljettavat myrkyllisiä aineita syöpäsoluihin (Alberts et al. 2015, s. 1137 – 1139, Stephens et al. 2015, s. 324). T-solujen toimintaa estävät proteiinit voivat kuitenkin vaihdella eri syöpäsolujen välillä myös samassa potilaassa, ja koska syöpäsolut ovat samaa alkuperää kehon muiden solujen kanssa, voi hoidosta aiheutua autoimmuunireaktio (Alberts et al. 2015, s. 1137 – 1139). Hoidoilla on kuitenkin saavutettu jo menestystä ja lääke voidaan räätälöidä vaikuttamaan syöpäsolun viallisessa DNA:n korjauskoneistossa siihen osaan, joka ei vaikuta normaalisti toimiviin soluihin (Alberts et al. 2015, s. 1137 – 1139).

Mutaatioiden vuoksi syöpäsolut muodostavat usein nopeasti vastustuskyvyn lääkkeitä vastaan tai väistävät lääkkeen vaikutuksen, ja sairaus uusii lääkkeen enää tehoamatta (Alberts et al. 2015, s. 1139 – 1140, Weinberg 2014, s. 810 – 811, 833). Syöpäsolut voivat myös kehittää vastustuskyvyn useampaan lääkehoitoa vastaan, vasteena yhteen lääkehoitoon (Alberts et al. 2015, s. 1139 – 1140). Pitkälle edenneessä, etäpesäkkeisessä syövässä kyse on usein vain lisääjän ostamisesta (Alberts et al. 2015, s. 1139 – 1140). Useamman hoitokeinon samanaikainen käyttö on todennäköisesti toimivien vaihtoehto, sillä syöpäsolut eivät voi kantaa vastustuskykyä kaikkiin niissä esiintyviin mutaatioihin kohdentuvassa lääkityksessä (Alberts et al. 2015, s. 1139 – 1140).

Perheiden, joissa syöpää ilmenee runsaasti, tulisi päästä riskiarvioon ja geenitestiin varhaisen diagnoosin turvaamiseksi (Nussbaum et al. 2004, s. 313, Stephens et al. 2015, s. 24). Arviossa voidaan kartoittaa syöväälle altistavien mutaatioiden ilmenemistä potilaskohtaisesti, sekä tehdä seurantasuunnitelma (Nussbaum et al. 2004, s. 313). Potilaan näkökulmasta tuskallisen hidas syöpähoitojen kehitys sekä useita kliinisiä testausvaiheita ja sääntöjä sisältävä varauksellinen asenne ovat välttämättömiä suuremman edun saavuttamiseksi tulevaisuudessa (Alberts et al. 2015, s. 1141).

Huolimatta syövän hoitamisen haasteista, suurin osa syöpätapauksista kyetään nykypäivänä parantamaan (Stephens et al. 2015, s. 87). Tehokas, järkevä yhdistelmähoito tunnistaa useita syöpäsolut haavoittuviksi tekeviä erityisominaisuuksia, tehoaa jokaiseen näistä heikkouksista ja kohdistuu tiettyyn erityisominaisuuksien sarjaan tietyn potilaan syöpäsoluissa (Alberts et al. 2015, s. 1141). Syöpäsolujen heikkouksista tiedetään jo paljon ja syöpään johtavien reittien tunteminen sekä eri tapauksista saadut kokemukset mahdollistavat hyvien arvausten tekemisen optimaalisen hoitotuloksen aikaan saamiseksi (Alberts et al. 2015, s.1141). Uusien, tarkasti kohdentuvien lääkkeiden suunnittelu ja kehittäminen alkaa olla koko ajan taitavampaa sekä nopeampaa, ja genomien analysointi menetelmien ansiosta lääkkeen vertaaminen jokaiseen erilaiseen heterogeeniseen, geneettisesti erilaisia syöpäsoluja käsittävään syöpätapaukseen tarkempaa (Alberts et al. 2015, s. 1141).

3. Geeniterapia

Perimän vaikutus ominaisuuksiin on tunnistettu rationalistisen ajattelun alusta asti ja geenien on epäilty vaikuttavan tautien syntyyn jo 1900-luvulta lähtien (Kelly 2007, s. 25 – 28). Kuitenkin vasta vuosisadan puolivälissä kerättyä tietoa alettiin soveltaa geneettisen materiaalin tuntemiseen, tutkimukseen ja käyttöön (Kelly 2007, s. 29 – 31). DNA:n rakenteen selvittäminen, virusvektoreiden löytyminen sekä proteiinien rakentumisen ymmärtäminen olivat varhaisia askeleita geeniterapian kehityksessä, ja johtivat jo muutamaa kokeilevien hoitokeinojen yrityksiin (Kelly 2007, s. 25 – 30)

Geeniteknologian aikakausi mahdollistui todella vasta käänteiskopioijaentsyymien, bakteriofagien, plasmidien ja geneettisten markkereiden löytymisen myötä (Kelly 2007, s. 31 – 33). 1990-luvulla Ihmisen genomi-projektin aloitus ja W. French Andersonin ensimmäinen onnistunut geeniterapia-kokeilu antoivat vauhtia genetiikan kentälle, mutta menetelmien epävarmuus ja eettiset kysymykset ovat vaikuttaneet hoitomahdollisuuksien kehittymiseen tähän päivään asti (Kelly 2007, s. 36 – 40).

Geeniterapian avulla pyritään korjaamaan geenejä, joiden heikko, puuttuva tai virheellinen toiminta johtaa sairauteen, ja sen perusajatuksena on siirtää toimivia geenejä toimimattomien tilalle (Kelly 2007, s. 11 – 12). Suurin osa geneettisestä materiaalista osallistuu geenien tuottamisen hallintaan ja säätelyyn proteiinien koodaamisen sijaan ja siksi yksittäisten geenien biologisen roolin ymmärtäminen on olennaisen tärkeää (Kelly 2007, s. 12). Geeniterapian kolme elementtiä ovat geenien eristäminen, geenin sijoittaminen haluttuun soluun ja lisätyn geenin potilasta vahingoittamattoman toiminnan varmistaminen (Kelly 2007, s. 13).

Geeniterapia jakautuu somaattiseen geeniterapiaan, jossa hoito kohdistuu potilaan kudokseen tai soluihin kehon ulko- tai sisäpuolella, geneettisesti muokattujen solujen avulla, sekä sukusolulinjan geeniterapiaan, jossa geenit lisätään sukusoluihin tai sikiöön korvaamaan sairauden aiheuttavia geenejä (Kelly 2007, s. 11 – 12). Kehon ulkopuolisessa menetelmässä käytetään vektoreita, pääasiassa muokattuja viruksia, jotka siirtävät niihin istutetun keinotekoisien geeni-implantin haluttuun soluun (Fischer 2014, Kelly 2007, s. 14). Vektoreina käytetään retroviruksia, adenoviruksia, adenoviruskaltaisia viruksia, lentiviruksia, herpesviruksia ja rokkoviruksia, joiden toiminta perustuu geenien siirtämiseen isäntäsoluihin (Kelly 2007, s. 16 – 17). Vektoreina pyritään käyttämään myös paljasta DNA:ta, liposomeja, keinotekoisia kromosomeja, taudin aiheuttavia niska-kromosomeja, tähdenmuotoisia dendriittejä ja uusia polymeereja, sekä endoteelisoluja (Kelly 2007, s. 17 – 18).

Samanlaisella periaatteella onkolyttinen virusterapia käyttää viruksia kuljettamaan geeniterapiatuotteita suoraan kohteena oleviin syöpäsoluihin (Feng Yao et al. 2010, Slaney and Darcy 2015). Viruksen ja sen genomien täytyy olla tarpeeksi suuri kantaakseen eukaryoottisolun geenituotteen ja

valmistusmekanismiin, joka ohjaa viruksia tarttumaan oikeaan isäntäsoluun (Kanerva and Hemminki 2004). Koska tartuntoja aiheuttavat virukset kykenevät siirtämään geenejään isäntäsoluille, ne toimivat parhaina terapiaviruksina (Feng Yao et al. 2010). Adenovirus, lentivirus ja herpes simplex tyyppi -I virukset ovat tähän asti osoittautuneet lupaavimmiksi (Feng Yao et al. 2010, Kanerva and Hemminki 2004, Slaney and Darcy 2015).

Yleensä geeniterapia hoitotoimenpide suoritetaan ottamalla potilaan kantasoluja tai verisoluja, kasvattamalla niitä *in vitro* kasvatusliuoksessa, jossa vektorit voivat siirtää halutun geenituotteen solujen genomeihin, ja palauttamalla solut potilaan elimistöön (Leboulch 2013, Miller and Sadelain 2015). Toimenpide on yksinkertainen, mutta hoitotuloksiin vaikuttavat useat solutason kuljetustapojen ja genomitason säätelyn haasteet, joita ei vielä tarpeeksi hyvin ymmärretä (Fischer 2014, Naldini 2015). Sivuvaikutukset, kuten syöpäsolujen hajoamisesta johtuva kasvanut myrkkypitoisuus, nopeasti kehittyvä vastustuskyky ja geenituotteen määrän säilyttäminen vaikuttavalla tasolla potilaan elimistössä ja hoitoalueella, ovat tärkeimpiä hoitokeinojen kehittämiskohteita (Naldini 2015).

Syövän immunoterapia on geeniterapiaa, jossa keskitytään hoitamaan syöpää niin kutsutuilla syöpärokotteilla (Kelly 2007, s. 77). Potilaan T-solujen kykyä tunnistaa ja tuhota syöpäsoluja parannetaan esittelemällä niille tunnettujen syöpägeenien reseptoreita ja vahvistamalla niiden pystyvyyttä (Naldini 2015). Metodi on osoittanut lupaavia tuloksia syövän hoitamisessa (Naldini 2015). Ensimmäinen onnistunut hoito toteutettiin melanooma potilaalla (Kelly 2007, s. 77). Tähän asti hoidot ovat kuitenkin pääasiassa vain pidentäneet potilaiden ennustetta (Kelly 2007, s. 76 – 77). T-solujen pidemmälle johtavan muokkaamisen CRISP- genomimuokkauksella ja kimeerisillä antigeneireseptoreilla, odotetaan nostavan terapeutin onkologian samalla tasolle leikkausten, sädehoidon ja kemoterapian kanssa (Justin Eyquem et al. 2017, Miller and Sadelain 2015, Kelly 2007, s. 76 – 77).

Syövän T-solu CAR- immunoterapiassa sekä syöpäsolujen pintamarkkereita tunnistavien ja niihin sitoutuvien reseptorien, että T-solujen ja kanssastimuloivien reseptorikompleksien solunsisäisiä viestintäalueita sisältävien synteettisten kimeeristen vasta-ainereseptoreiden määrän käyttö kasvaa kovaa vauhtia, ja tähänastisten hoitotulosten perusteella menetelmän suosio tulee todennäköisesti lisääntymään (Maus et al. 2014, Miller and Sadelain 2015, Naldini 2015). T-solu CAR- terapian edistymisestä voi kiittää genomiteknologian valtavaa potentiaalia (Justin Eyquem et al. 2017).

Geeniterapian käyttöön pyritään valjastamaan myös hybridimenetelmiä, sekä muita lähestymistapoja, kuten mRNA:n muokkaukseen erikoistuneita korjausmenetelmiä (Kelly 2007, s. 19). RNAi on mekanismi, joka hillitsee geenejä, jotka vaikuttavat solun erilaistumiseen ja selviytymiseen, ja se löytyy kaikilta nisäkkäiltä (Kelly 2007, s. 123). RNA:n voi välittää solun sytoplasmaan lääkkeiden

välityksellä tai RNA:n esiasteina geeniterapian virusvektoreiden avulla (Kelly 2007, s. 123). Muita geeniterapian menetelmiä ovat muuntuneiden geenien tuottamista estävät tekniikat, kuten toimimattoman geenin transkriptiota estävä kolmoisheliksin muodostava oligonukleotiditerapia, sekä toimimattoman geenin sammuttavat antisense geeniterapia ja ribotsyymiterapia (Kelly 2007, s. 19).

Geeniterapian tulevaisuudelle suuria mahdollisuuksia luovat nopeasti kehittyvä nanoteknologia ja nanorobotiikka (Kelly 2007, s. 124 – 125, Strausberg et al. 2004). Nanoteknologia pyrkii tarjoamaan ratkaisuja sekä diagnostiikan, että hoidon saralla (Sailor and Park 2012). Esimerkiksi kasvainta ympäröivään kudokseen ja potilaan elimistöön aiheutuvien haittojen estämiseen, joka on yksi suurimmista syöpälääkkeiden kehityksen haasteista (Sailor and Park 2012). Nanolaite voi kuljettaa geenituotetta pinnallaan tai sitten se voi olla pakattuna nanolaitteen sisään, ja tuotteet pääsevät solujen sisään solusyönnin kautta (Sailor and Park 2012). Nanopartikkelit voivat myös kulkea verenkierrassa ja tarttua syöpäsoluihin esimerkiksi merkitsemällä niitä kuvantamista tai operaatiota varten (Sailor and Park 2012). Nanopartikkelin pinnalle voidaan kiinnittää myös molekyyli, joka kiinnittyy tarkemmin syöpäsoluun (Sailor and Park 2012).

Hybridinanopartikkelit sisältävät sekä nanoteknologiaa, että syöpälääkettä (Sun et al. 2014). Geenituotteen tai lääkkeen vieminen suoraan tiettyyn syöpäsoluun pakkaamalla ne keinotekoisien partikkelin sisään tai pinnalle voi mullistaa geeniterapian (Sun et al. 2014). Partikkelit voidaan täyttää geenilääkkeellä tai lääkkeellä, ja käyttää kuljettamaan tuotteita, jotka kestävät huonosti ihmiskehon olosuhteita (Sun et al. 2014). Ne voidaan myös ohjelmoida vapauttamaan lääkettä vain tietyn aikaa ja siten hallita myrkkypitoisuuden nousua (Sun et al. 2014). Osa nanopartikkeli menetelmistä on jo hyväksytty syöpälääkkeeksi klinikoilla, mutta syöpäkasvaimen heterogeeninen luonne tuottaa haasteita myös kohdennetulle nanopartikkeliteknologialle (Sailor and Park 2012).

Suurimmalle osalle syöpään johtavista somaattisten solujen mutaatioista voidaan räätälöidä syöpäsolun pahanlaatuisia ominaisuuksia rajoittavia tai muuttavia genejä sisältäviä geenihoidoja (Kelly 2007, s. 75). Samanlainen geeniterapia ei kuitenkaan ole tehokas hoitomuoto sukusolulinjassa esiintyville mutaatioille, sillä tuolloin syövän ilmenemisen todennäköisyys on yhtä suuri kaikissa solutyypeissä, eikä yksilöintiä voida toteuttaa (Kelly 2007, s. 75). Yksi geeniterapian kehittämisen haasteista on sen aiheuttama riski aktivoida onkogenejä, jonka seurauksena potilaat ovat sairastuneet syöpään (Check 2003, Fischer 2014). On myös vaikeaa löytää luotettavia biomarkkereita ennustamaan syöpälääkkeiden tehokkuutta ja myrkyllisyyttä (Luis Perez-Gracia et al. 2016).

Geeniterapia toimii vain, mikäli useita miljoonia soluja saadaan kudokseen, kohteena on oikea soluryhmä oikeassa kudoksessa, geeni ei vaikutta vääriin soluihin, etteivät turvallisuustekijät vaaranna,

geeni aktivoituu kohteessa oikean proteiinin tuottamiseksi, vektorin kykenee välttämään kehon puolustusjärjestelmän, geeni liittyy isäntägenomiin aiheuttamatta häiriötä muille geneille ja hoidon vaikutus on pysyvä (Kelly 2007, s. 121). Geeniterapian onnistumisen ja epäonnistumisen takana olevien biologisten prosessien ja solutyypin ymmärtäminen on takana hoitotulosten parantumisessa (Naldini 2015). Hematopoieettisten kantasolujen geneettisen muokkaamisen ja potilaaseen siirtämisen, sekä virusvektorisuunnittelun tehostumisen uskotaan helpottavan genotoksisuutta ja potilaskokeissa onkin havaittu hoidon toimivuutta hyvin lievin toksisin vaikutuksin B-solu syöpää sairastavien kohdalla (Naldini 2015).

3.1. Geeniterapian tulevaisuus

Lisätyn mutaation keinoin toteutetun perimän muutoksen tuottaman riskin määrittely, potilaskohtainen hallinta ja riskien minimointi vektorisuunnittelua parantamalla, ovat päätavoitteita geeniterapian edistykselle tulevaisuudessa (Naldini 2015). Tähän mennessä hoidettujen potilaiden vähäinen määrä, terapian seuranta-ajan rajallinen pituus ja syövän mutaatioiden tuottamien riskien mahdollisuus, ovat vaikeuttaneet genotoksisuuden todellista riskin määrittelyä (Naldini 2015). Tämän lisäksi on epäselvää, voidaanko menetelmälle suunnitellulla molekyyliseurannalla ennustaa satunnaisten kloonien riskiä johtaa syövän puhkeamiseen (Naldini 2015). Uudet parannellut vektorityypit voivat jo lievittää huolta onkogeneenien riskien suhteen, mutta kasvunrajoitegeenien häiriintyminen on edelleen säilynyt ongelmana ja harvinaiset, resessiiviset seuraukset voivat näkyä vasta pidemmän ajan ja suuremman potilasmäärän seurauksena (Naldini 2015).

Hematopoieettisten kantasolujen geneettinen muokkaaminen, esimerkiksi parantamalla solujen kykyä taistella syöpää ja tulehduksia vastaan ulkoisten geenituotteiden avulla, voi tuoda kentälle uusia terapiamuotoja (Naldini 2015). T-solujen CARs immunoterapian tulosten valossa se voisi toimia potentiaalisena hoitokeinona syövän hävittämiseksi (Sharma and Allison 2015). Geeniterapian mahdollisuudet parantuvat myös teknologian kehityksen myötä, kun tarkasti tiettyyn kohteeseen sitoutuvien keinotekoisien DNA-endonukleaasien avulla voidaan katkaista DNA:n kaksoisjuosteita ja siten helpottaa haluttuihin geeneihin kohdistuvaa muokkausta (Cox et al. 2015, Naldini 2015). Yleisestä käytännöstä poiketen virusten replikaatiota ja kantasoluja vastaan tuotettavaan immuunivasteeseen perustuvat syöpäsoluja tunnistavat ja tuhoavat onkolyttiset solut ovat olleet klinikoilla jo jonkin aikaa osana yhdistelmähoitoja (Lichty et al. 2014, Miest and Cattaneo 2014). Ne voisivat kuitenkin jo yksinään tuottaa voimakasta ja kliinisesti merkittävää syövän vastaista toimintaa (Naldini 2015).

Perinnöllisten, monitekijäisten sairauksien syvempi ymmärtäminen mahdollistaa uudenaikaisten geenihoidotoimintamallien luomisen (Naldini 2015). Geeniterapian turvallisuutta voidaan

tulevaisuudessa lisätä vektoreiden suunnittelua ja kokoonpanoa parantamalla, esimerkiksi yhdistämällä eri virusten biologisia ominaisuuksia keinotekoisiiin molekyyleihin (Naldini 2015). Näin virusvektorit voidaan saada välttämään potilaan puolustusjärjestelmän aktivoituminen, ja siirtogeenin tuottaminen voidaan uusia riittävän voimakkaana, pitkäkestoisena ja luonnollista geenituotantoa muistuttavana (Naldini 2015). Virusvektorin parantelu mahdollistaa myös kokeiden standardoimisen ja siten niiden vertaaminen toisiinsa käy luotettavammaksi (Naldini 2015). Koska geenilääkkeet voivat tuottaa kauaskantoisia vaikutuksia potilaisiin ja heidän perimäänsä, tarvitaan pitkäaikaista seurantaa ja ennaltaehkäiseviä toimia lääkkeiden kehityksen aikana (Naldini 2015).

Geeniterapian mahdollisuudet ylittävät jo muiden hoitomuotojen mahdollisuudet ja soluterapiaan yhdistettynä sen avulla voidaan muuttaa solut älykkäiksi kuljetusvälineiksi geenitoimituksille (Naldini 2015). Geeniterapian edistyminen vaatii monitekijäistä osaamista, sekä turvallisuuden ja laadun valvontaa (Naldini 2015). Kun geenihoidot etenevät markkinoille myös viranomaiset alkavat valvoa tuotteiden laatua ja saatavuutta (Naldini 2015). Potilaiden yhtäläisiä oikeuksia lääkkeiden saamiseen tulee varmistaa sosiaalisesta taustasta riippumatta (Naldini 2015). Eettisestä näkökulmasta katsottuna geeniterapian uusien hoitomuotojen mahdollisuudet voivat muuttaa käsityksen ihmisestä geneettiseksi koneeksi, jota voidaan ”muokata miten tahdotaan”, ja vastasyntyneiden lasten geneettisten alttiuksien skannaamisesta ja hoitamisesta jo ennen taudin ilmenemistä (Luigi Naldini 2015).

4. Pohdinta

Syöpä on monimutkainen sairaus, koska se muuntuu nopeasti (Li 2017). Se kehittyy omista geeneistämme, joten emme voi koskaan olettaa vapautuvamme syövän kehittymisen mahdollisuudesta elimistössämme (Li 2017). Tästä syystä on tärkeää, että käytämme olemassa olevan tietomme parannuskeinon löytämiseksi (Li 2017). Geeniterapiatuotteiden kehittäminen on olennaisen tärkeää, että syöpää voidaan lääkitä sekä täsmällisesti, että turvallisesti (Li 2017). Geeniterapian tehokkuus paranee vähitellen jokaisen uuden mukautuksen myötä (Li 2017). Uusimpien keksintöjen avulla koko prosessi kunkin potilaan syöpäsolutyyppien tunnistamisesta, sopivien, jokaista mutaatiotyyppejä vastaan suunnattujen, geeneihin perustuvien hoitojen tarjoamiseen, voidaan tehdä tehokkaammin (Li 2017). Syövän mekanismien ymmärtämiseksi ollaan rakentamassa mallisysteemiä, joka perustuu jokaisen syöpäsolulinjan luonnehtimiseen sekvensoimalla (Li 2017). Tulevaisuudessa voimme saada yksilöllisesti muovatun geenilääkkeen jokaisen potilaan jokaisen erilaisen syöpäsolun mutaatioon (Li 2017).

Kirjallisuuskatsauksen tiedonkeruun aikana on tullut useita kertoja monesta lähteestä selväksi, ettei syövän mahdollisuutta voi irrottaa geeneistä, sillä ilman geneettistä muuntelua ei olisi syöpää. Koska myöskään elämä ei ole mahdollista ilman geenejä, voidaan hyvin synkästi ajatella, ettei myöskään elämä ilman syöpäriskiä ole mahdollista. Kuitenkin syöpää vastaan on taisteltu eri hoitomuotojen keinoin jo vuosikymmeniä. Vaihtelevin tuloksin. Tutkimuksen kannalta ajateltuna, iso osa solutason ja geenien säätelyn toiminnasta olisi jäänyt selvittämättä, mikäli syöpää ei olisi. Syöpäsolujen poikkeuksellinen käyttäytyminen on toiminut loppumattomana tietolähteenä normaalin solukäyttäytymisen ja geenien toiminnan tutkimukselle. Genetiikka tieteenalana on hyötynyt suunnattomasti syöpätutkimuksesta ja uskallan väittää, että ilman syövän olemassaoloa, geeniteknologia ei olisi edistynyt aivan yhtä huimin harppauksin.

Tällä hetkellä useat geeniterapian hoitomuodot valavat uskoa tulevaisuudesta ilman syövän uhkaa. Edellä mainituista syistä ei ole realistista uskoa, että ihminen pystyisi koskaan elämään ilman syövän mahdollisuutta. Se on geeniemme akilleen kantapää. Mutta näyttää siltä, että todellisia mahdollisuuksia elämiseen ilman syöpään kuoleminen pelkoa on olemassa. Geenien muokkaukseen perustuvat hoitokeinot tarjoavat todellisen mahdollisuuden jatkaa elämää loppuun saakka myös syöpädiagnoosin jälkeen. Diagnosoinnin tapa ja varhaisen toteamisen määritelmä tosin tulevat kokemaan valtavan uudistuksen tulevien vuosien aikana.

Literature Cited

- Alberts B. 2015. *Molecular biology of the cell*. New York, NY [u.a.]: Garland Science.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. 2015. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science.
- Check E. 2003. Second cancer case halts gene-therapy trials. *Nature*. 421:305.
- Cox DBT, Platt RJ, Zhang F. 2015. Therapeutic genome editing: Prospects and challenges. *Nature Medicine*. 21:121-131.
- Feng Yao, Nao Murakami, Oliver Bleiziffer, Pengwei Zhang, Natali V. Akhrameyeva, Ximing Xu, Richard Brans. 2010. Development of a Regulatable Oncolytic Herpes Simplex Virus Type 1 Recombinant Virus for Tumor Therapy. *Journal of Virology*. 84:8163-8171.
- Fischer A. 2014. Gene therapy: Repair and replace. *Nature*. 510:226-227.
- Goymer P. 2008. The Evolution of Cancer. *Nature*. 454.
- Justin Eyquem, Jorge Mansilla-Soto, Theodoros Giavridis, Sjoukje J C van der Stegen, Mohamad Hamieh, Kristen M Cunanan, Ashlesha Odak, Mithat Gönen, Michel Sadelain. 2017. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. *Nature*. 543:113-117.
- Kanerva A, Hemminki A. 2004. Modified adenoviruses for cancer gene therapy. *International Journal of Cancer*. 110:475-480.
- Kelly EB. 2007. *Gene Therapy*. Greenwood.
- Leboulch P. 2013. Primed for take-off. *Nature*. 500:280-282.
- Lichty BD, Breitbach CJ, Stojdl DF, Bell JC. 2014. Going viral with cancer immunotherapy. *Nature Reviews. Cancer*. 14:559-567.
- Luis Perez-Gracia J, Sanmamed MF, Bosch A, Patiño-Garcia A, Schalper KA, Segura V, Bellmunt J, Tabernero J, Sweeney CJ, Choueiri TK et al. . 2016. Strategies to design clinical studies to identify predictive biomarkers in cancer research. *Cancer Treatment Reviews*. 53:79-97.
- Luzzatto L. 2011. Somatic mutations in cancer development. *Environmental Health : A Global Access Science Source*. 10 Suppl 1:S12.
- Luzzatto L, Pandolfi PP. 2015. Causality and Chance in the Development of Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 373:84-88.
- Maus MV, Fraietta JA, Levine BL, Kalos M, Zhao Y, June CH. 2014. Adoptive Immunotherapy for Cancer or Viruses. *Annual Review of Immunology*. 32:189-225.
- Miest TS, Cattaneo R. 2014. New viruses for cancer therapy: meeting clinical needs. *Nature Reviews. Microbiology*. 12:23-34.

- Miller JAP, Sadelain M. 2015. The Journey from Discoveries in Fundamental Immunology to Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 27:439-449.
- Naldini L. 2015. Gene therapy returns to centre stage. *Nature*. 526:351-360.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. 2004. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Saint Louis: Saunders An Imprinting of Elsevier.
- Ryan RJH, Bernstein BE. 2012. Molecular biology. Genetic events that shape the cancer epigenome. *Science* (New York, N.Y.). 336:1513.
- Sailor MJ, Park J. 2012. Hybrid nanoparticles for detection and treatment of cancer. *Advanced Materials* (Deerfield Beach, Fla.). 24:3779-3802.
- Sharma P, Allison JP. 2015. The future of immune checkpoint therapy. *Science* (American Association for the Advancement of Science). 348:56-61.
- Slaney CY, Darcy PK. 2015. Releasing the Brake on Oncolytic Viral Therapy. *Clinical Cancer Research*. 21:5417-5419.
- Stephens FO, Aigner KR, Aigner K, Allen-Mersh T, Hortobagyi G, Khayat D, Picksley SM, Sugarbaker P, Taguchi T, Thompson JF. 2015. *Basics of Oncology*. Cham: Springer International Publishing AG.
- Strausberg RL, Old LJ, Riggins GJ, Simpson AJG. 2004. Oncogenomics and the development of new cancer therapies. *Nature*. 429:469-474.
- Sun T, Zhang YS, Pang B, Hyun DC, Yang M, Xia Y. 2014. Engineered Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*. 53:12320-12364.
- Vicente-Dueñ As C, Romero-Camarero I, Cobaleda C, Sá Nchez-García I. 2013. Review Function of oncogenes in cancer development: a changing paradigm. *The EMBO Journal* 32:1502.
- Weinberg RA. 2014. *The biology of cancer*. United States: Garland Science.