

Seppo Ylä-Herttuala

Uusi geenihoito tulossa uusiutuneen hoitoresistentin akuutin lymfoblastileukemian hoitoon

Yhdysvaltojen lääkintäviranomaisen (FDA) hyväksyi elokuussa 2017 lasten ja nuorten aikuisten uusiutuneen ja hoitoresistentin akuutin lymfoblastileukemian (ALL) hoitoon uuden geenihoido- valmiste- en tisageenilekseelini (1). Potilaista eristettyihin T-soluihin tehdään laboratoriossa geeninsiirto, joka saa ne ilmentämään leukemia- solujen pinnalla olevan CD19- antigeenin tunnistavaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR- reseptori). Geeninsiirron jälkeen CAR-T-solut palautetaan potilaan elimistöön, jossa ne tunnistavat ja tuhoavat leukemiasolut.

Kliinisissä kokeissa saadut tulokset ovat olleet niin lupaavia, että FDA myönsi valmis- teelle nopeutetun käsittelyn sekä niin sanotun läpimurtotatukseen (2). Hyväksyntä perustui monikeskustutkimukseen, jossa hoidettiin 63 pediatriasta ja nuorten aikuisten refraktorista B-solu-ALL:ää. Potilaista 83 % oli remissiossa vielä kolme kuukautta hoidon jälkeen. FDA piti tuloksia erittäin merkittävänä, sillä potilas- aineisto koostui potilaista, joille ei enää ollut tarjottavissa muita hoitoja. Hoidon teho tulee kuitenkin vielä varmistaa hyväksynnän jälkei- sissä jatkotutkimuksissa.

Tisageenilekseelilääkitys on selkeästi yksilöllistettyä hoitoa. Koska kyseinen hoito on hyvin monivaiheinen ja vaatii usean eri tahon erikoisosaamista, hoitoja annettaneen toden- näköisesti vain muutamissa, menetelmän osalta sertifioituissa keskuksissa. Hoidon nykyhin- naksi on ilmoitettu 475 000 dollaria, mutta valmisteen takana oleva yhtiö on ilmoittanut, että se ei peri hoidosta korvausta, ellei kliinistä tehoa ole havaittavissa.

Jo jonkin aikaa on tiedetty, että hoito aiheut-

taa potilaille myös vakavia haittavaikutuksia. CAR-T-solujen aktivoituessa useat potilaat käyvät läpi niin sanotun sytokiini- myrskyn, jol- loin heidän tilansa saattaa huonontua henkeä uhkaavaksi T-soluista vapautuvien sytokiinien ja erilaisten välittäjä- aineiden vuoksi. Toisaalta

sytokiini- myrsky on kuiten- kin myös usein ollut merkki hoidon paremmasta tehosta. Parhaimmissa tapauksissa hoidetut potilaat ovat py- syneet remissiossa yli viisi vuotta, ja onkin todennä-

köistä, että ainakin osa hoidetuista potilaista voi selvitä vaikeasta leukemiasta jopa pysyvästi (3). Tätä tukevat myös havainnot, joiden mukaan CAR-T-solut pysyvät elimistössä jopa useiden vuosien ajan toisin kuin esimerkiksi CD19- vasta- aineet, joihin perustuvia hoitoja myös käytetään. On kuitenkin muistettava, että myös normaaleissa B-soluissa on CD19- antigeenia ja että hoito tuhoaa myös näitä soluja. Jatkotutki- muksia tarvitaankin hoidon vaikutuksista ylei- seen immuunipuolustukseen sekä esimerkiksi rokotevaikutusten pysyvyyteen.

Ideana CAR-T-geenihoido ei suinkaan ole uusi. Ensimmäiset yritykset antigeeniresep- torin geeninsiirroista T-soluihin tehtiin jo 1990-luvun alussa, mutta tuolloin ei vielä hal- littu T-solujen aktivaatioon tarvittavia meka- nismeja (4). Menestyksekkään CAR-T-hoidon keskeisinä edistysaskelina onkin pidettävä T-solujen aktivointiin kohdistuneita löydöksiä, joiden perusteella antigeenireseptorin yhtey- teen on kloonattu solunsisäinen signaalointi- molekyyl, jonka avulla varsinainen T-soluakti- vaatio tapahtuu. Kehitteillä on useampia muita CAR-T-hoitoja, ja Yhdysvalloissa on hiljattain hyväksytty toinenkin CAR-T-hoito, aksikabta-

Parhaimmissa tapauk- sissa hoidetut potilaat ovat pysyneet remis- siossa yli viisi vuotta

geenisiloleuseeli, eräiden aggressiivisten, uusiutuneiden non-Hodgkin-lymfomien hoitoon (5). Onkin odotettavissa, että kyseinen menetelmä tulee yleistymään sekä hematologisten että myöhemmin myös kiinteiden kasvainten hoidossa. Uusien syövän geenihoidojen teho vaikuttaa lupaavalta ja on useimmiten tutkimuksellisesti osoitettakin, mutta hoitoihin liittyvien haittojen minimoimiseksi ja hoidoista hyötyvien potilaiden tunnistamiseksi tarvitaan vielä lisätutkimuksia. Myös esimerkiksi ennen hoitoa määritettävissä olevia merkkiaineita tarvitaan potilasvalinnan optimoimiseksi.

Myyntiluvan saanut valmiste seuraa hiljattain hyväksyttyjä muita geenihaitoja ja osoittaa geeni- ja soluhoidojen huomattavat kehitysmahdollisuudet useiden sairauksien hoidossa (6,7). Yhdysvalloissa ja EU:ssa on helmikuussa 2016 hyväksytty onkolyttinen syöpäkuudosta tuhoava virusgeenihaito talimogeeniläherparepveikki pitkälle edenneen melanooman hoitoon. EU:ssa on lisäksi hyväksytty geenihoidot, alipogeenitiparvoveikki ja autologinen CD34+ -rikastettu solufraktio, suvuttaisen lipoproteiini-lipaaasin puutoksen ja vaikean adenosiniinideaminiaasin puutteesta johtuvan vaikean kombinotuneen immuunivajauksen (ADA-SCID)

hoitoon. Lisäksi Yhdysvalloissa on hiljattain hyväksytty oligonukleotideihin ja eksonien luennan muuttamiseen perustuvat eteplirseeni Duchennen lihasdystrofian ja nusinerseeni spinaalisen lihasatrofian hoitoon. Jälkimmäinen on saanut myyntiluvan Euroopassakin kesäkuussa 2017.

Monet geenihoidot ovat valitettavasti vielä erittäin kalliita, ja toivottavaa olisikin, että kilpailun ja teknologian kehittymisen myötä hoitojen kustannukset asettuisivat lähemmäs yleisesti hyväksyttävää hintatasoa. Toisaalta esimerkiksi entsyymikorvaushoidojen hinnat eivät nykyään oleellisesti poikkea tisageenilekuseelihoidon arvioiduista kustannuksista. Tulevaisuuden kannalta on kuitenkin keskeistä, että geenihoidojen kustannukset saadaan paremmin vastamaan terveydenhuollon kantokykyä. Edelleen on ilmeistä, että geeni- ja soluterapiaan perustuvat uudet yksilölliset lääkehoidot tulee keskittää vain muutamiin keskuksiin ja että lääkärikunnan koulutusta geeni- ja soluhoidojen mahdollisuuksista eri erikoisaloilla tulee lisätä jo aivan lähitulevaisuudessa. Geenihoidot eivät enää ole tieteellistä utopiaa vaan tämän päivän erikoissairaanhoidon huippuosaamista vaativia hoitoja, joiden saatavuus on Suomessakin turvattava. ■

KIRJALLISUUTTA

1. FDA approval brings first gene therapy to the United States. FDA press release 30.8.2017.
2. Maude SL, Frey N, Shaw PA, ym. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1507–17.
3. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, ym. Long-duration complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. *Mol Ther* 2017;25:2245–53.
4. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:720–4.
5. FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma. Yescarta is the second gene therapy product approved in the U.S. FDA news release 18.10.2017. www.fda.gov.
6. Hukkanen V, Hemminki A, Ylä-Herttuala S. Geenihaito ja molekyyliurologian muut sovellukset. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, ym, toim. *Mikrobiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010, s. 706–15.
7. Ylä-Herttuala S, Wartiwaara K. Geeni- ja soluterapia. Kirjassa: Aittomäki K, Moilanen J, Perola M, toim. *Lääketieteellinen geneetiikka*. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016, s. 393–404.



SEPPO YLÄ-HERTTUALA, LT,
akatemiatutkimusprofessori
A. I. Virtanen -instituutti
Itä-Suomen yliopisto
Kuopion yliopistollinen sairaala

SIDONNAISUUDET

Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca), FKD Therapies Oy (konsultointi geeniterapian alalla)