

Tomi Mäkelä

Merkittäviä tunnustuksia Pasi Jänteelle

American Cancer Society (ACS) ja American Association for Cancer Research (AACR) ovat molemmat palkinneet Pasi A. Jänteen hänen ansioistaan syöpätutkimuksen alalla. ACS myönsi Jänteelle vuoden 2023 Medal of Honor -palkinnon, ja AACR valitsi hänet jäseneksi AACR:n akatemiaan. Ensin mainittu on ACS:n korkein palkinto, ja se myönnetään kerran vuodessa syöpäalan tutkijoille (aiempia palkittuja muun muassa nobelistit James P. Allison, Emmanuelle Charpentier ja Jennifer A. Doudna), vaikuttajille (esimerkiksi Joe Biden) tai järjestöille. Se on myönnetty viimeksi vuonna 2020. Jänne on ainoa palkinnon saaja vuonna 2023. AACR:n akatemiaan valinta edellyttää, että tutkija on tehnyt syövän tutkimuksessa ja hoidossa merkittäviä innovaatioita, joiden uskotaan edistävän globaalisti syövän ehkäisyä ja hoitoa. Suomalaisista syöpätutkijoista Erkki Ruoslahti valittiin AACR:n akatemiaan viime vuonna.

Medal of Honor -palkinnon perusteissa mainitaan Jänteen merkittävät translationaaliset ja kliiniset tutkimukset, joiden tuloksena keuhkosyövän hoito on muuttunut parinkymmenen viime vuoden aikana perustavanlaatuisesti. Hänen tutkimuksensa epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatioiden merkityksestä ei-pienisoluisen keuhkosyövän syntyyn ovat avanneet kokonaan uuden maailman tämän taudin hoitoon. EGFR:n mutaatioiden löytyminen (1,2) – ja niiden liittyminen EGFR-tyrosiinkininaasin estäjillä saavutettuun kliiniseen hoitovasteeseen – oli ensimmäinen ennustava biomarkkeri keuhkosyöpäpotilaiden hoidossa, ja se vauhditti täsmälääkkeiden kehittämistä ei pelkästään keuhkosyövän vaan myös muiden kiinteiden syöpien osalta. EGFR:n mutaatioiden analyysi on nykyisin maailmanlaajui-



Kuva Sam Oodien tekijänoikeus. All images © Dana-Farber Cancer Institute

sesti rutiinitoimenpide keuhkosyöpäpotilaiden tutkimisessa.

Jänne on selvittänyt keskeisellä tavalla mekanismeja, joilla keuhkosyöpäkudus pyrkii muodostamaan resistenssin EGFR-tyrosiinkininaasin estäjille – ja mekanismien selvittyä kehittämään uusia lääkkeitä syövän hoitoon. Hänen ryhmänsä kuvasi muun muassa aivan uudenlaisen resistenssimekanismin: eri kromosomissa sijaitsevan signaalireitin (*MET*-geenin) amplifikaatio kiersi EGFR:n eston ja poisti hoitovasteen (2). Löydös johti useisiin kliinisiin kokeisiin, joissa yhdistettiin EGFR- ja *MET*-signaalireittien estäminen. EGFR:n estäjille syntyvä resistenssi

tapahtuu useimmiten selektiopaineen alla itse reseptorissa, ja noin puolella potilaista syntyvä reseptorimutaatio on EGFR T790M.

Yhdessä bostonilaisten kollegoidensa professorien Nathanael Grayn ja Michael Eckin kanssa Jänne on kehittänyt täysin uudenlaisia molekyyliä estämään EGFR T790M -mutantin toimintaa (3). Tämän tutkimuksen perusteella lääketeollisuus kehitti nopeasti uusia molekyyliä EGFR T790M:n toiminnan estämiseen, ja yhtä näistä, osimertinibia, tutkittiin Jänteen johdolla kliinisissä kokeissa. Osimertinibi taitaa edelleen olla Yhdysvaltain lääkeviranomaisen (FDA) nopeimmin hyväksymä lääke: ensimmäinen potilas hoidettiin maaliskuussa 2013, ja lääke hyväksyttiin keuhkosyövän hoitoon marraskuussa 2015.

Jänne, Gray ja Eck kehittivät myös allosteerisia EGFR:n estäjiä, jotka johtavat erittäin harvoin selektiopaineen alla lääkeresistenssiin (4). Lääkekehitystyö on käynnissä näidenkin löydösten pohjalta, ja kliiniset kokeet alkanevat lähiaikoina. Parantaakseen EGFR:n estäjien toimintaa Jänteen ryhmä on myös selvittänyt EGFR-mutanttien syöpäsolujen eloonjäämisen mekanismeja ja sen mahdollista estämistä (5).

EGFR:n biologiaan kohdistuneiden tutkimusten lisäksi Jänteen ryhmä on selvittänyt laajasti muidenkin signaaliereittien (muun muassa RET, NTRK1, ALK ja KRAS) mutaatioiden merkitystä ei-pienisoluisissa keuhkosyövässä ja tehnyt merkittäviä löydöksiä sekä laboratoriossa että potilaiden hoidossa.

Jänne syntyi Helsingissä vuonna 1967. Perhe muutti New Yorkiin, kun hän oli 12-vuotias, ja hän kävi koulunsa siellä YK:n kansainvälisessä koulussa. Kouluaikanaan Jänne osallistui lukioalaisten tiedekilpailuun (Westinghouse Science Talent Search 1986) ja oli yksi kilpailun finalistista. Hän suoritti MD, PhD -tutkinnon Pennsylvanian yliopistossa vuonna 1996. Sisätautien erikoislääkärikoulutuksen hän sai Harvardin Brigham and Women's Hospitalissa ja syöpätautien erikoislääkärikoulutuksen Dana-Farber Cancer Institutessa Bostonissa. Hän on nykyisin Harvard Medical Schoolin professori ja johtaa Lowe Center of Thoracic Oncologya ja Belfer Center for Applied Cancer Sciencea.

Jänne on aikaisemminkin saanut palkintoja ja tunnustuksia. Hän sai esimerkiksi AACR:n myöntämän Richard ja Hinda Rosenthalin muistopalkinnon vuonna 2010 (6) ja Science of Oncology Awardin (American Society of Clinical Oncology) vuonna 2020 sekä tuli valituksi syövänhoidon jättiläisiin (Giants in Cancer Care) vuonna 2021. Jänne on myös erinomainen lääkäri, ja Boston Magazine on jatkuvasti nimennyt hänet alueen parhaiden lääkäreiden ryhmään. Jänne on kouluttanut ryhmässään useita suomalaisia tutkijoita ja toimii muun muassa Suomen molekyyli- ja lääketieteen instituutin (FIMM), HUS:n Syöpäkeskuksen ja iCAN-lippulaivahankkeen tieteellisissä neuvostoissa. ■

TOMI MÄKELÄ, professori, johtaja
Kansallinen syöpäkeskus FICAN, HUS ja Helsingin yliopisto

KIRJALLISUUTTA

1. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, ym. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497–500.
2. Toimitus. Pasi Jänne: »Jos ei pidä apurahojen hakemisesta, ei kannata tehdä tiedettä» *Duodecim* 2017;133:614–5.
3. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, ym. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039–43.
4. Zhou W, Ercan D, Chen L, ym. Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M. *Nature* 2009;462:1070–4.
5. To C, Beyett TS, Jang J, ym. An allosteric inhibitor against the therapy-resistant mutant forms of EGFR in non-small cell lung cancer. *Nat Cancer* 2022;3:402–17.
6. Kurppa KJ, Liu Y, To C, ym. Treatment-induced tumor dormancy through YAP-mediated transcriptional reprogramming of the apoptotic pathway. *Cancer Cell* 2020;37:104–22.e12.
7. Saksela E. Translationaalinen syöpätutkimus palkittiin. *Duodecim* 2010;126:1527–8.