



**Akseli Hemminki**

# **KUOLEMAN LAAKSO**

**Voiko syöpää  
hoitaa  
kokeellisilla  
menetelmillä?**

# KUOLEMAN LAAKSO

VOIKO SYÖPÄÄ  
HOITAA  
KOKEELLISILLA  
MENETELMILLÄ?

Akseli Hemminki



Nomerta Kustannus

Nomerta Kustannus Oy  
Turku  
2016

Copyright © Akseli Hemminki 2016.

Nomerta Kustannus Oy  
PL 219  
20101 Turku  
www.nomerta.net  
info@nomerta.net

Kansi ja layout: Perttuli.

Valokuvat ja graafiset ideat: Akseli Hemminki.

Hemminki, Akseli.  
Kuoleman laakso.  
Voiko syöpää hoitaa kokeellisilla menetelmillä?

ISBN 978-952-7018-07-1.

Painopaikka: Painosalama Oy, Turku.

*Omistettu kanssataistelijoilleni: potilaille, lääkäreille, hoitajille ja tutkijoille.*

*Hippokrateen ajoista asti lääkärit kaikkialla maailmassa ovat kokeilleet lukemattomissa tutkimuksissaan kaikkea luonnosta löytyvää aina viattomimmasta lääkkeestä vahvimpaan myrkkyyneen, niin mineraali- kuin kasvikunnastakin, tulematta kuitenkaan yhtään viisaammiksi.<sup>1</sup>*

*(William Burrows, 1767)*

*Sopivassa asemassa olevien henkilöiden tulisi väsymättä etsiä sellaista lääketta; mikään ei voisi olla vähemmän filosofista kuin päätyminen siihen tulokseen, ettei lääketta ole, koska sitä ole vielä löydetty.<sup>2</sup>*

*(Walter Hayle Walshe, 1846)*

*Jokaisessa tulevaisuuteen johtavassa risteyksessä on 10 000 perinteiden asettamaa vartiomiestä vahtimassa menneisyyttä.*

*(Maurice Maeterlink, 1862-1949) .*

*Syövän parantaminen on mahdollista 5–10 vuodessa.<sup>3</sup>*

*(Nobelisti James Watson, 2011)*

# Sisällysluettelo

Esipuheet	i
Lyhenteet ja termit	ix
Syövän hoidon aikajana	xii
Käyttöohje	xiv
Johdanto	1
Geenit -> proteiini -> funktio	2
Mutaatiot geneeissä aiheuttavat syöpää	4
Kohti tohtorin tutkintoa	7
Geenivirhe löytyy	12
Geenin löytyminen paljastaa tiedeyhteisön synkän puolen	14
Ensiaskleet kliinikkona	18
Geeniterapia	19
Geeniterapian historia	27
Väitöskirjan jälkeinen tutkimusvaihe	32
Geeniterapia tappaa	35
Ekspertit julistavat: Geeniterapia ei toimi	38
Sota syöpää vastaan	42
Syöpää hoitavat flunssat, onkolysaatit ja muut oudot klassikot	51
Rationaalisesti suunnitellut onkolyttiset virukset	59
Onkolyttiset virukset: epäonnistuneiden projektien hautausmaa?	64
Geeniterapia aiheuttaa syöpää	68
Siperia opettaa	71
Taistelu oman tutkimusryhmän pystyttämiseksi	73
CGTG – Syövän geeniterapiaryhmä syntyy	78
Onko Kuoleman laaksoa olemassa?	82
EU:n Kliiniset tutkimukset -direktiivistä <b>tai</b>	
Miksi syöpää ei ole parannettu?	85
Mikä on ”näyttöön perustuvaa” syövän hoidossa?	92

Lisääntyneen sääntelyn vaikutus akateemiseen kliiniseen tutkimukseen	98
Kliinistä tutkimusta julkisin varoin	104
Yhteistyötä bioteknologiayrityksen kanssa	106
Hoitoa kliinisen tutkimuksen sijasta	109
Julkinen ja yksityinen	119
Ensimmäinen potilas	129
Viroterapia alkaa näyttää immunoterapialta	133
Onkolyttisesta terapiasta yksilöllisiin syöpärokotteisiin	139
Immunoeditointi	147
GMCSF-aseistettut onkolyttiset adenovirukset	151
GMCSF-aseistettut virukset potilaissa	153
Lisää transgeenejä koodittavia viruksia	157
Potilastarinoita	162
Yliopistoelämää	172
Julkaise tai tuhoudu	177
Oncos Therapeutics perustetaan	182
Kuinka tuottaa viruksia ihmisten käyttöön	184
Puhtaita viruksia likaisiin kasvaimiin	190
Advanced Therapy Access Programin, ATAP-hoito-ohjelman loppu	193
Lyödyn lyöminen jatkuu	203
Pohjalla	207
Rajoittaako liiallinen sääntely potilaiden pääsyä uusiin hoitoihin?	208
Yksilöllisten, pitkälle kehitettyjen terapioiden tulevaisuudennäkymät Suomessa	209
Hoito vastaan tutkimus käräjäoikeudessa	212
Epilogi	219
Kiitokset	225
Viitteet	227
Lähteet	237

## Syövän hoidon aikajana

1896	Syöpäsolujen vähentymistä kuvataan "flunssapotilaassa".
1896	Syövän hoito sädehoidolla alkaa.
1896	Syövän hormonaalinen hoito alkaa.
1910–1930	Länsi-Niilin virusta, raivotautivirusta, hepatiittivirusta ja influenssavirusta kokeillaan syövän hoidossa.
1940-luku	Sytostaatteja keksitään ja niiden käyttö alkaa.
1950-luku	Adenovirusta käytetään syövän hoidossa.
1970–1980	Sytostaattien valtakausi. Yhä uusia sytostaatteja löydetään luonnosta. Sytostaatteja opitaan yhdistelemään ja niiden haittoja hoitamaan.
1991	Onkolyytiset virukset keksitään uudelleen syövän hoitomuotona. Ensimmäisten joukossa hyödynnetään adeno-, vaccinia- ja herpesviruksia.
1990-luku	Molekulaarisesti kohdennetut lääkkeet (kinaasi-inhibiittorit ja monoklonaaliset vasta-aineet) tulevat syövän hoitoon.
1990-luku	Ensimmäiset rationaalisesti suunnitellut (verrattuna luonnossa esiintyviin variantteihin) onkolyytiset virukset rakennetaan.
1999	Ensimmäinen kliininen tutkimus onkolyytisellä adenoviruksella ( <i>Onyx-015</i> ) julkaistaan.
2000-luku	Useita eri onkolyyttisiä viruksia tutkitaan laboratoriossa ja kliinisissä tutkimuksissa lupaavin tuloksin: reovirus, parvovirus, coxsackievirus, Newcastlel tautia aiheuttava virus jne.
2001	Onkolyyttistä adenovirusta kehittävä ONYX-yhtiö tekee yhteistyötä Pfizerin kanssa, mutta virusta ei viedä vaiheen 3 kliiniseen tutkimukseen.
2004	Ensimmäinen adenovirukseen pohjautuva lääke <i>Gendicine</i> hyväksytään Kiinassa.
2005	Ensimmäinen onkolyyttiseen adenovirukseen pohjautuva lääke <i>Oncorine</i> hyväksytään Kiinassa.

Syövän hoidon aikajana

2010	Vaiheen 3 satunnaistettu hoitokoe <i>Cerepro</i> -aivosyöpälääkkeellä (muokattu adenovirus) antaa positiivisen tuloksen, mutta Euroopan lääkevirasto, EMA ei myönnä myyntilupaa.
2010	Ensimmäinen syövän soluterapialääke hyväksytään Yhdysvalloissa ( <i>sipuleucel-T</i> ).
2011	Ensimmäinen suunnitelmallisesti rakennettu syövän immunoterapialääke hyväksytään USA:ssa ja EU:ssa ( <i>ipilimumab</i> ).
2012	Ensimmäinen geeniterapialääke hyväksytään EU:ssa ( <i>Glybera</i> ).
2013	Globaali vaiheen 3 tutkimus onkolyttisellä viruksella osoittautuu myönteiseksi melanooman hoidossa ( <i>T-Vec</i> , GMCSF-koodittava herpesvirus).
2014	Pariakymmentä onkolyttistä virusta testataan kliinisissä tutkimuksissa.
2015	Yhdysvaltain lääkeviranomainen, FDA ja Euroopan lääkevirasto EMA hyväksyvät Amgenin <i>T-Vec</i> -viruksen myyntilupa-anomuksen.



Helsingin yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa oli osoitettu, että kromosomitason instabiliteetin lisäksi genomi voi olla epätasapainoinen pienemmässä mittakaavassa. Polymeraasi on keskeinen proteiini DNA:n jakautumisessa, mutta se voi ”liukastella” sellaisissa kohdissa, joissa on paljon toistojaksoja. ”Jalansija” voi olla epävarmaa toistoalueilla – aivan kuten leijonallakin on vaikeuksia saada laumassa juoksevan seepran kaulasta kiinni, koska joukon toistuva raitakuvio vaikeuttaa yksittäisen seepran havaitsemista. Yleensä toistojaksoihin kertyvät virheet saadaan korjattua, mutta jos jossakin korjausentsyymiä koodittavassa geenissä on mutaatio, virheitä saattaa jäädä. Vuonna 1993 ei kuitenkaan tiedetty, muistuttavatko nämä geenit tuumorisuppressorigeneeniä, toisin sanoen tarvitaanko geenin kummankin parin (toinen isältä toinen äidiltä) mutaatio vai riittääkö yksi, kuten onkogeneeseissä.

Syövän synnyn eli karsinogeneesin kannalta oleelliset geenit ja niiden virheet voidaan jakaa kahteen luokkaan. Yksi mutaatio riittää aktivoimaan onkogeenin, kun taas tuumorisuppressorigeenin kummankin parin eli alleelin on oltava inaktiivinen, jotta karsinogeneesi voi edetä. Vuonna 1993 oli tiedossa kaksi periytyvälle paksusuolisyövälle altistavaa geeniä, joilla on rooli mainittujen toistojaksovirheiden korjaamisessa. Eräänä aamuna hampaita pestessään Lauri sai idean tutkia, voisivatko nämä geenit muistuttaa tuumorisuppressoreita; tarvitaanko kummankin alleelin mutaatio syövän syntymiseksi. Ajatus testattaisiin tutkimalla sellaisten henkilöiden kasvainnäytteitä, joiden suvussa oli kliinisesti todettavissa periytyvä paksusuolisyöpä.

## **Kohti tohtorin tutkintoa**

*Laurin* ideoima projekti oli huikea menestys. Olin vierailut *Albertin* toimistossa joulukuussa 1993, aloittanut laboratoriossa tammi-kuussa 1994, ja saman vuoden joulukuussa tulokset oli jo julkaistu *Nature Genetics* -lehdessä, joka on alan parhaita julkaisusarjoja.<sup>4</sup>

Tämä oli kuitenkin ensimmäinen seriini-treoniinikinaasi, josta todettiin periytyviä mutaatioita, joten löydös oli mielenkiintoinen. Aika pian olimme löytäneet kaikista Peutz–Jeghers -perheistämme kyseisen geenin mutaation, ja kun yhtään mutaatioita ei löytynyt terveistä verrokeista, olimme valmiita julkaisemaan löydöksen.

## **Geenin löytyminen paljastaa tiedeyhteisön synkän puolen**

Olimme avoimesti ja innostuneesti jakaneet kaiken informaation kansainvälisen tutkimuskonsortiomme sisällä, mutta kävi ilmi, että tieto ei pysyisi pitkään vain ryhmän sisällä. Eräs yhteistyökumppani oli lukenut meilejä tarkasti, ja yritti sitten julkaista löydöksen ikään kuin omanaan, ilman projektin muita ryhmiä. Hän teki kuitenkin virheen siinä, että hän pyysi yhtä konsortion jäsenistä kanssakirjoittajakseen, mutta tämä ei suostunut pettämään yhteistyökumppaneitaan, vaan paljasti suunnitelman meille muille. Näin saimme selville senkin, mihin lehteen kollegamme oli lähettämässä kirjoitustaan. Olimme yhteydessä lehden päätoimittajaan, mutta hän ei halunnut puuttua asiaan. Olin järkyttynyt tilanteen epärealiteudesta, mutta nyt, kaksikymmentä vuotta myöhemmin, tuntuu ymmärrettävämmältä, että editorin oli ehkä vaikeaa tulkita, mitä todellisuudessa oli tapahtunut. On helppo arvata, että entisellä yhteistyökumppanillamme oli oma selityksensä. Yhteistyö muuttui nyt kilpajuoksuksi siitä, kuka saisi julkaistuksi artikkelinsa ensimmäisenä. Toiseksi sijoittuneen tutkimusselostus ei enää kiinnostaisi parhaimpia tiedelehtiä.

Aiheesta ei ole tilastoja, mutta on mahdollista, että tällaista tapahtuu usein tiedejulkaisutoiminnassa. Oikeudenmukaisuudella ei välttämättä ole niin ratkaisevaa merkitystä, kun tavoitteena on myydä lehteä niin paljon kuin mahdollista. Puritaaniset tiedemiehet eivät välttämättä muista, että kustantamot ovat liiketoimintaa, ja yritysten toiminnan tavoitteena on aina tuottaa voittoa. Tiede-

Kuva 1. Mitä on geeniterapia?



- Potilaan genejä ei yleensä muokata.
- Geenejä käytetään proteiinin tuotantoon.
- Proteiinit välittävät terapeuttisen vaikutuksen.
- Ituradan geenien muokkaaminen on kiellettyä eli vaikutukset eivät periydy.
- Geenien viemiseen kohteeseen tarvitaan kuljetin eli vektori.
- Virusvektorit ovat selvästi tehokkaimpia.

heillä ole varaa hoitaa syöpäpotilaitaan kalliilla ja heikkotehoisilla lääkkeillä kuten lännessä, varsinkaan siinä vaiheessa, kun tupakointi ja saasteet alkavat niittää satoa kaupunkilaistuneen väestönsä keskuudessa. Kiinalaisten miesten tupakointiluvut ovat maailman korkeimpia. Kiinan valtiojohtoisessa järjestelmässä on luultavasti arvioitu, että geeniterapiaan pohjautuvat lääkkeet voivat olla hinnaltaan ja teholtaan kilpailukykyisiä, ja siksi niitä on edistetty tehokkaasti.

## Geeniterapian historia

Yleinen, esimerkiksi Wikipediasta löytyvä mielipide on, että geeniterapiaa ehdottivat ensimmäisinä *Ted Friedmann* ja kumppanit vuonna 1972.<sup>24</sup> Idea on kuitenkin paljon vanhempaa perua. Esimerkiksi *Sinclair Lewis* kuvasi upeassa romaanissaan *Arrowsmith*<sup>25</sup> vuodelta 1925 bakteriofaagien (”bakteerin syöjä”) eli bakteerien virusten käyttöä ruton hoidossa. Virukset ovat geeninsiirtovälineitä, joten tämän lähestymistavan voi katsoa geeniterapiaksi. Kuten monet mukaansatempaavat fiktiot, tälläkin on juurensa todellisuudessa, sillä bakteriofaageja käytettiin laajasti bakteeri-infektioiden hoidossa ennen antibioottien aikakautta. Faagien tarina ei suinkaan ole päättynyt, vaan niitä on uudelleen alettu tutkia bakteeri-infektioiden hoidossa antibioottiresistenssien lisääntyessä vuosi vuodelta.

*Arrowsmith* oli paljon aikaansa edellä ja pyrki suorittamaan satunnaistetun kliinisen kokeen osoittaakseen faagiterapian toimivuuden. Rutto uhkasi Karibian meren saaren väestöä. *Arrowsmith* suunnitteli hoitavansa puolet saaren asukkaista faageilla ja määrittävänsä kuolleisuuden epidemian hellitettyä, verrattuna saaren toiseen puoliskoon joita ei hoidettaisi. Vaikka satunnaistettuja kokeita ei juurikaan käytetty *Sinclair Lewisin* aikaan, idean isänä pidetään *James Lindiä*, lääkäriä, joka jakoi merimiehiä eri hoitoryhmiin kerpukin estämiseksi vuonna 1753.<sup>26</sup>

taloudelliset, lainopilliset, uskonnolliset ja tieteelliset esteet sekä ennakkoluulot. Geeniterapia muuttui näiden tutkimusten myötä tieteiskirjallisuudesta oikeaksi tieteeksi, ja vielä siten, ettei tutkijoiden ura päättynyt kokeellisten hoitojen vuoksi.

*French Andersonin* ura kuitenkin päättyi viisitoista vuotta myöhemmin neljäntoista vuoden vankilatuomioon työkaverinsa lapsen hyväksikäytöstä.<sup>36</sup> *Mike Blaese* sen sijaan jatkoi menestyksestä tutkijan ja luennoitsijan uraansa, ja hän vieraili meillä Suomessakin erään opiskelijani vastaväittäjänä vuonna 2005. *Rosenbergin* ura jatkui jyrkästi nousujohteisena, ja nykyisin hän on yksi maailman siteeratuimmista tutkijoista syöpätutkimuksen ja immunologian alalla. Hän on ollut käynnistämässä geeniterapian ja immunoterapian tutkimusaloja, ja hänellä on ollut keskeinen rooli erityisesti adaptiivisten soluhoidojen aloittamisessa.<sup>37</sup>

Soluterapian jättiläiset *Rosenberg*, *Carl June* ja *Malcolm Brenner* ovat muuntaneet immunologian alan perustutkimuksen kliiniseksi immunoterapiaksi, ja alalla on nähty useita läpimurtoja viime vuosina.<sup>38</sup> *Carl June* ja kumppanit saavuttivat täydellisen hoitovasteen 90 prosentissa potilaita, joilla oli muille hoidoille vastustuskykyinen leukemia. Verestä otettiin valkosoluja, joihin siirrettiin geeniterapian menetelmin lentiviruksen avulla kimeerinen antigeenireseptori. Se tunnisti CD19-nimisen molekyylin syöpäsoluista.<sup>39</sup>

Paranneltuaan ja muokattuaan lähestymistapaa jo kolme vuosikymmentä, *Rosenberg* ja kumppanit saavuttavat nykyään säännöllisesti vasteita yli puolella potilaista hoitaessaan etäpesäkkeistä melanoomaa, ihosyöpää, tuumoria infiltroivilla lymfosyyteillä (TIL).<sup>40</sup> TIL tarkoittaa hoitomuotoa, jossa kasvaimesta kerätään sinne haikutuneita valkosoluja. Ne monistetaan laboratoriossa miljardiker- taisesti ja palautetaan samaan potilaaseen ikään kuin elinsiirteenä. On ällistyttävää, että iso joukko potilaita, jotka hoidettiin epätoivoisessa ja välittömästi henkeä uhkaavassa tilanteessa useita vuosikymmeniä sitten, on edelleen elossa ja hyvässä kunnossa. Koko onkologian historian aikana ei juuri millään lääkehoidoilla ole pystytty samaan. Tarkkaan ottaen TIL-hoidot eivät ole geeniterapiaa,

*Coley, Pasteur* ja *Semmelweis* lääketieteessä. Kaikki skuupit eivät kuitenkaan ole yhtä suurta huomiota herättäviä kuin Watergate, mutta asuntolainan lyhennykset pitää jotenkin maksaa, deadline lähestyy, päätoimittaja hiillostaa, joten joskus artikkelit heijastavat näitä paineita. Jos toimittajalle käy joskus niin, ettei hän ole ensimmäisenä raportoimassa jotakin tarinaa, hän voi kaivaa esiin sen toisen puolen, toisen näkökulman tai sitten jotakin taustoittavaa lisäinformaatiota, ja näin uutisointi alkaa elättää itse itseään.

## **Onko Kuoleman laaksoa olemassa?**

Ennen kuin ryhdyn käsittelemään kliinisten tutkimusten sääntelyä, ja niihin liittyviä likaisia yksityiskohtia, tarkastelen ensin kysymystä, onko olemassa paikkaa, Kuoleman laaksoa, johon translaationaaliset (laboratoriosta klinikkaan) projektit menehtyvät? Tiedemiehen kuivan kommentin mukaan aiheesta ei ole olemassa tieteellistä faktaa. Ei ole yksinkertaisesti keinoja mitata hankkeita, joita ei ole koskaan aloitettu, jotka ovat jääneet kesken, joita koskeneet suunnitelmat ovat muuttuneet, tai joissa asianosaiset ovat uupuneet byrokratian alle. Eräänä päivänä mökillä keräsin kuitenkin huvikseni numeroita *PubMed*-tietokannasta,<sup>102</sup> tärkeimmästä lääketieteellisten julkaisujen tietokannasta ja *clinicaltrials.gov*-tietokannasta,<sup>103</sup> laajimmasta kliinisten tutkimusten tietokannasta. Kumpaakin ylläpitää Yhdysvaltain liittovaltio (Kuva 8).

Tällaisessa pinnallisessa analyysissä on monta virhelähdettä. Moni laboratoriprojekti tähtää vain tieteellisen tiedon lisäämiseen, eikä ollenkaan pyri tulosten hyödyntämiseen potilastyössä. Hyvänä esimerkkinä tästä on perinteinen perustutkimus, jossa tutkijat työskentelevät usein eksoottisten mallien, kuten banaani-kärpäsen, sammakon, sukkulamadon ja seeprakalan, kanssa. Tällaiset projektit eivät johda kliinisiin tutkimuksiin, vaan ajatuksena on tuottaa tietoa, jota joku muu voisi sitten aikanaan hyödyntää.

Ei myöskään ole helppoa verrata toisiinsa eri vaiheen kliinisiä

## Syövän kantasolut

Syövän hoidon suhteen erityisen ongelmallisia ovat syövän alkuun panevat solut eli syövän kantasolut. Ne muistuttavat normaalikudosten kantasoluja siinä mielessä, että ne pystyvät pumppaamaan ulos monenlaisia myrkyjä, mukaan lukien useimmat syöpälääkkeet.<sup>115</sup> Nämä solut ovat resistenttejä myös sädehoidolle, sillä niiden DNA-korjausmekanismit ovat hyperaktiivisia.

Mielenkiintoinen piirre onkolyttisissä viruksissa – erityisesti adenoviruksissa, joiden pintaa on muokattu – on niiden kyky tappaa näitä soluja.<sup>116</sup> Ei tunneta tarkalleen, kuinka tärkeä merkitys tällä on virusten kokonaisvaikutuksen kannalta, mutta teoriassa ilmiöllä voi olla suuri kliininen merkitys.

solutyyppejä, joista osa on vastustuskykyisiä mille tahansa sytostaattianokselle. Syövän kantasolut kuuluvat tällaiseen solutyyppiin. Ne pystyvät pumppaamaan myrkyjä ulos, eivätkä ole herkkiä ohjelmoidulle solukuolemalle. Kun kasvaimet joutuvat valintapaineen alle, esimerkiksi sytostaattihoidon aikana, kasvaimesta valikoituu hoidolle resistenttejä solupopulaatioita.

Väärinkäsitysten välttämiseksi ja toisin kuin mitä internetistä voidaan lukea (haku termillä "chemotherapy doesn't work" tuottaa mielenkiintoisia tuloksia...), sytostaatteja eli solunsalpaajia käytetään sen vuoksi, että ne toimivat. Ne voivat piehentää monia kasvaimia, mo-

net potilaat elävät kauemmin, syövän aiheuttamat oireet voivat vähentyä, ja jotkut potilaat voivat jopa parantua. Tosin sytostaateilla ei yleensä saavuteta parantumista enää siinä vaiheessa, kun kyseessä on "kiinteä kasvain" eli muu kuin leukemia tai lymfooma, ja jos etäpesäkkeitä on todettavissa.<sup>117</sup> Muutamia kiinteitäkin kasvaimia voidaan kuitenkin kokonaan parantaa pelkällä solunsalpaajahoidolla. Niihin kuuluvat kivessyöpä ja jotkut lasten syövät.<sup>118</sup>

Suurin kansanterveydellinen hyöty sytostaateista on saatu käyttämällä niitä liitännäishoidoissa. Niitä annetaan tilanteessa, jossa näkyviä etäpesäkkeitä ei kirurgian jälkeen ole, mutta ennustetekioiden perusteella on pelättävissä, että pieniä määriä syöpäsoluja lymyilee jossakin.<sup>119</sup> Koska sytostaattihoido ei tapa syövän kanta-

menettely on edelleenkin käytössä monissa maissa, varsinkin EU:n ulkopuolella.

Euroopan unionin kliinisiä tutkimuksia sääntelevä direktiivi on tuotantotason suhteen ristiriitainen, sillä yhtäältä se edellyttää GMP-tasoa kaikissa tutkimuksissa, mutta toisaalta toteaa, ettei akateemiseen tutkimukseen saisi soveltaa täsmälleen samoja sääntöjä kuin myyntilupaan tähtäävään teolliseen tutkimukseen. Kansalliset viranomaiset pystyvät siten tekemään omat linjauksensa niin kuin parhaaksi katsovat. Joissakin maissa direktiiviä luettiin kuin piraamattua, tekemällä tiukimmat mahdolliset säännökset, kun taas toisissa maissa kansallisten ohjeiden motiivi oli kliinisten tutkimusten mahdollistaminen.

Sääntöjen tiukkenemista on vaikeaa vastustaa, sillä viranomaisten ensimmäinen kommentti on, että etusijalla on aina potilasturvallisuus. Tietenkin on. Sitä ei tarvitse potilaita hoitaville lääkäreille selittää. Turvallisuuden vetoaminen voi olla kuitenkin helppo argumentti, jonka taakse viranomaiset voivat piiloutua, silloin kun heillä ei ole tosiasiallista halua luoda olosuhteita, joissa potilaita voitaisiin auttaa tieteellisen tutkimuksen keinoin.

Perustelu ei myöskään nojaa näyttöön, sillä ei ole mitään viitteitä siitä, että se GMP-taso, jota käytettiin esimerkiksi onkolyyttisten virusten tuotannossa vuonna 2000, olisi johtanut useammin haittoihin potilaille kuin vuoden 2015 vaatimustaso, joka on huomattavasti korkeampi ja kalliimpi. Monissa kliinisissä syöpätutkimuksissa potilaille tulee oireita ja havaitaan löydöksiä, kuten poikkeavia veriarvoja, joista suurin osa johtuu lääkkeen vaikuttavasta aineesta, tai sitten jostakin perussairaudesta. Joissakin tapauksissa lääkkeen apuaineet, joihin lääke on liuotettu tai pakattu, voivat aiheuttaa oireita. Viime vuosikymmeninä on ollut äärettömän harvinaista, että potilaalle olisi tullut oireita sen vuoksi, että lääkkeen tuotantomenetelmä olisi ollut kehittymätön, ja että valmistuksessa olisi sen vuoksi tuntemattomia komponentteja. Tuotantovaatimusten tiukentaminen perustuu pelkoon siitä, että näin voisi käydä, ei evidenssiin siitä, että näin olisi käynyt, tai todistusaineistoon siitä, että vaati-



§ 37 Jos näyttöön perustuvia toimenpiteitä ei ole tai muut tunnetut toimenpiteet ovat olleet tehottomia, lääkäri voi asiantuntijaa konsultoituaan ja potilaan tai hänen laillisesti valtuutetun edustajansa suostumuksella käyttää yksittäisen potilaan hoidossa toimenpiteitä, jotka eivät perustu näyttöön, jos näiden toimenpiteiden käyttö voi lääkärin arvion mukaan tarjota mahdollisuuden pelastaa potilaan henki, palauttaa tämän terveys tai vähentää kärsimystä. Tällaisten toimenpiteiden turvallisuus ja tehokkuus on seuraavaksi arvioitava tieteellisin tutkimuksin. Kaikissa tapauksissa uudet tiedot on tallennettava ja jos mahdollista, saatettava julkisesti saataville.

Lähde: <https://www.laakariliitto.fi/liitto/etiikka/helsingin-julistus/>

Huom! Helsingin julistuksen pykälän numero ja myös sen sisältö on jonkin verran on vuosien aikana muuttunut. Sen sisältö vuonna 2008 oli:

”§ 35 Jos näyttöön perustuvia toimenpiteitä ei ole tai muut tunnetut toimenpiteet ovat olleet tehottomia, lääkäri voi asiantuntijaa konsultoituaan ja potilaan tai hänen laillisesti valtuutetun edustajansa suostumuksella käyttää yksittäisen potilaan hoidossa toimenpiteitä, jotka eivät perustu näyttöön, jos näiden toimenpiteiden käyttö voi lääkärin arvion mukaan tarjota mahdollisuuden pelastaa potilaan henki, palauttaa tämän terveys tai vähentää kärsimystä. Tällaisten toimenpiteiden turvallisuus ja tehokkuus on mahdollisuuksien mukaan pyrittävä arvioimaan tieteellisin tutkimuksin. Kaikissa tapauksissa uudet tiedot on tallennettava ja jos mahdollista, saatettava julkisesti saataville.

## Tekstikehys 2. Maailman lääkariliiton Helsingin julistuksen pykälä 37.

Tämä julistus on lääketieteen ammattilaisten keskeisin eettinen ohje globaalisti, ja sen tärkein tavoite on määrittää potilaan oikeudet lääketieteellisessä tutkimuksessa.

Helsingin julistuksen pykälä 37 esittää, että mikäli mahdollista, kokeelliset hoidot voisi toteuttaa kliinisissä tutkimuksissa. Mikäli se ei ole kuitenkaan mahdollista, lääkärin pitäisi silti yrittää auttaa potilastaan. Useimmat käytännön lääkärit lienevät sitä mieltä, että

alan yritysten kanssa ja *Big Pharmed* Suomen toimistojen kanssa. Kovan työn ja pitkään kestäneen viestittelyn jälkeen onnistuin jopa järjestämään muutaman henkilökohtaisen tapaamisen lääkeyritysten globaalin tason tutkimusjohtajien kanssa, mutta lopulta uskoa uuteen teknologiaan ei ollut tarpeeksi kliinisen tutkimuksen aloittamiseksi. Annoin siis patenttihakemuksen raueta. Tämä oli kuitenkin hyödyllinen harjoitus yliopistotutkimuksen kaupallistamista ajatellen, ja ensimmäinen kontaktini Helsingin yliopiston innovaatiokeskuksen ihmisiin, joista oli korvaamaton apu patentoinnin opettelussa.

Yhtään kiveä ei jätetty kääntämättä kliinisen tutkimuksen tekemiseksi Helsingissä. Yritin jopa työskennellä erään yhdysvaltalaisen yrityksen kanssa, joka pyrki käyttämään varsin perinteistä strategiaa Li-Fraumeni-oireyhtymää sairastavien potilaiden hoitamiseksi. Tämä syndrooma johtuu periytyvistä mutaatioista p53-geenissä, joka on klassinen tuumorisuppressorigeeni.<sup>138</sup> Firman suunnitelmana oli käyttää adenovirusvektoria terveeseen p53-geenin viemiseksi kasvaimiin, joita näille potilaille vääjäämättä kehittyy.<sup>139</sup> En ole varma, uskoinko menetelmän toimimiseen, sillä lähestymistapa oli kovin perinteinen ja ei-jakaantuvien (ei-onkolyttisten) virusvektoreiden rajoitteet kiinteiden kasvaimien hoidossa tiedettiin jo tuossa vaiheessa huomattaviksi. Järjestin silti tilat ja keskustelin näitä potilaita hoitavien klinikoiden kanssa. Jonkin ajan päästä sähköposteihini ei kuitenkaan enää vastattu, ja myöhemmin syyksi selvisi yrityksen konkurssi.<sup>140</sup>

## **Hoitoa kliinisen tutkimuksen sijasta**

Vaikka yhteydenpito FIMEA:n kanssa ei ollut vielä johtanut siihen, että Suomessa olisi aloitettu ainoatakaan kliinistä tutkimusta onkolyttisellä viruksella, olin oppinut jotakin mielenkiintoista eräessä keskustelussa. Kesällä 2006 FIMEA:n osastopäällikkö *Ali Bardy* oli ehdottanut minulle: ”*Jos haluat vain hoitaa potilaita etkä tehdä lää-*

*kekehitystä, miksi et anna virusta hoitona tutkimuksen sijaan.”*<sup>141</sup> En tuossa vaiheessa tuntenut toimintaa rajoittavia säännöstöjä kovin tarkkaan, joten kysyin häneltä, olisiko sellainen täysin laillista. Hän vastasi: *”Potilaille voi syöttää vaikka rautanauvoja, jos lääkäriellä on kokemukseensa tai tieteelliseen informaatioon perustuen käsitys siitä, että se voisi auttaa.”*<sup>142</sup> Hänen kommenttinsa viittasi aiemmin mainittuun Maailman lääkäriiliiton Helsingin julistukseen ja lääkäreiden yleisiin eettisiin velvollisuuksiin, jotka edellyttävät, että potilaalle tulee tarjota kokeellisia hoitoja siinä vaiheessa, kun rutiinihoidot on käyty läpi tai ne eivät ole olleet tarpeeksi tehokkaita. Vaikka suunnitelmissani ei ollut rautanauvojen käyttö, ehdotus kuulosi joka tapauksessa mielenkiintoiselta ja selvittämisen arvoiselta.

Sillä välin kun Jennerexin kanssa suunnitteilla ollut tutkimus oli hitaasti, mutta varmasti osoittautumassa liian isoksi palaksi FIMEA:lle, eikä lisärahoitusta ollut löytynyt Yhdysvaltain valtion tukemaan hankkeeseen Ad5/3-D24 -viruksen tutkimiseksi Suomessa, eikä Ad5-D24-pK7 -patentti ollut herättänyt tarpeeksi kiinnostusta, aloin kiinnostua enemmän ja enemmän ajatuksesta potilaiden yksilöllisestä hoitamisesta. Hoidot eivät voi korvata tutkimuksia, sillä ainoastaan tutkimus voi tuottaa luotettavaa lääketieteellistä tietoa, mutta ajattelin, että pystyisimme auttamaan joitakin potilaita viruksillamme, jotka olivat tyhjän panttina pakastimissa.

Kun ottaa huomioon, että *Ali Bardy* oli kliinisten lääketutkimusten osastopäällikkö FIMEA:ssa, ja siten myös se henkilö, joka oli vastuussa *vaccinia*-virusanomuksistamme FIMEA:ssa, pidin itsestään selvänä, että hän tietää, mikä on tutkimusten ja hoitojen välinen ero. Kun asiaan palattiin esitutkinnassa vuonna 2012 ja oikeussalissa vuonna 2013 (ks. kappale *Lyödyn lyöminen jatkuu* s. 203), hän ei alkuun muistanut antaneensa tällaisia neuvoja. Onneksi osa keskusteluistamme löytyi sähköpostin pätkistä, jotka muodostavat osan 499 sivun mittaisesta poliisin esitutkinta-aineistosta.<sup>143</sup> Esitutkinta käynnistettiin *Ali Bardyn* seuraajan, *Esko Nuoton* pyynnöstä. Tähän asiaan palataan tuonnempana.

Tuossa vaiheessa mielessäni ei suinkaan ollut poliisitutkinnan

tutkimusten välille.

Potilaita hoitavat lääkärit ovat toki varsin tietoisia hoidon ja tutkimuksen eroista (Taulukko 1), mutta on ollut järkyttävää huomata, etteivät nämä erot olleet FIMEA:n kliiniset lääketutkimukset yksikön uuden päällikön tiedossa.

**Taulukko 1. Kliinisten tutkimusten ja kokeellisen hoidon välinen ero.**

<b>Kliininen tutkimus</b>	<b>Hoito</b>
Ennakolta määrätty protokolla.	Suunnitellaan yksilöllisesti
Tiukat sisäänottokriteerit.	Ei mitään ehdotonta sisäänottokriteeriä.
Joskus käytetään lumetta.	Ei lumehoitoja.
Usein tehdään toimenpiteitä, jotka eivät hyödytä potilasta, kuten tutkimusnäytteet.	Vain sellaisia toimenpiteitä suoritetaan, jotka ovat olennaisia hoidon kannalta.
Tutkimuksella on yleensä rahoittaja, jolla on kaupallinen intressi.	Hoidon maksavat potilas, Kela, kunta, sairaanhoitopiiri tai vakuutus.
Kliinistä tutkimusta säännellään tiukasti, mikä tekee siitä kallista.	Vähäinen sääntely, vain laki terveydenhuollon ammattihenkilöistä (559/1994, 15§ ) ja EU:n asetus <i>Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä</i> (EC/1394/2007).
Voi hyödyttää yhteiskuntaa ja tuloksena voi olla lääke, joka auttaa miljoonia ihmisiä.	Rajallinen hyöty yhteiskunnalle.
Voi auttaa tai olla auttamatta tutkimuspotilasta.	Hoidon ainoa tavoite on potilaan auttaminen.

Asiaa pohdittuani päädyin siihen, että kokeellinen hoito EU:n

on vaihtoehto. Erityisesti sille kasvavalle joukolle potilaita, joilla on vakuutus, isommankin hoitokokonaisuuden saaminen yksityisesti voi olla realistista. Docrateen roolin voi nähdä myös julkisen puolen kirittäjänä. Viestikapulaa kuljettavat potilaat, jotka käyvät pyytämässä toisen mielipiteen yksityiseltä. Näin kaikkien suomalaisten syöpäpotilaiden hoito paranee, kun laatua varmistetaan ikään kuin ulkopuolisen toimesta, ja syntyy pientä kilpailua. Toisen mielipiteen pyytäminen on arkipäivää monissa maissa, ja kun on kyse vakavista sairauksista, hoitava lääkäri hankkii sen melkein automaattisesti. Jotkut vanhemman polven suomalaiset lääkärit saattavat närkäsyttyä, jos potilas toimii näin, mutta heidän olisi syytä asettua egonsa yläpuolelle ja nähdä asia potilaan näkökulmasta.

## **Ensimmäinen potilas**

Heti ensimmäisessä keskustelussamme Docrateen perustajan, yllilääkäri *Timo Joensuun* kanssa, tuli ilmeiseksi, että yhteistyömme olisi win-win -tilanne. Tunsin *Timon* hyvin HYKS:n syöpäklinikan ajoilta, ja olin jo silloin arvostanut hänen potilaskeskeistä lähestymistapaansa. Hänen tavoitteenaan oli, että uuden sairaalan kaikki toiminnot suunniteltaisiin potilaan, ei järjestelmän näkökulmasta. Tämä oli täsmälleen se ajatusmaailma, johon näin yksilöllisen virus-hoidonkin sijoittuvan.

Ensimmäinen viruserämme oli tuotettu ja turvallisuustestattu. Olin vuosien mittaan saanut sadoittain soittoja ja sähköposteja, joissa potilaat halusivat päästä kokeilemaan uutta teknologiaa. Nyt kun olimme valmiit aloittamaan, vastasin muutama tuoreimpaan ja kerroin, että onkolyttinen virushoito olisi nyt saatavilla kokeellisena hoitona, jos he olisivat edelleen kiinnostuneita siitä.

Heti ensimmäinen virushoitoarviossa ollut potilas antoi viitteitä siitä, millaista draamaa tulevat vuodet toisivat tullessaan. Kyseessä oli 3-vuotias poika, jolla oli pitkälle edennyt sarkooma eli sidekudossyöpä. Papereidenkin perusteella tilanne vaikutti vaike-

niissäkin translaatio kilpailee resursseista perus- ja klinisen tutkimuksen kanssa. Helppoa ei ole missään.

## **Onkolyttisestä terapiasta yksilöllisiin syöpärokotteisiin**

Potilashoitojen edetessä oli helppo todeta, että onkolyysi aiheutti huomattavia immunologisia vaikutuksia potilaissa. Siitä nousi kysymys, herättääkö virus myös kasvainimmunitettä, toisin sanoen saadaanko elimistön puolustusjärjestelmä tunnistamaan myös niitä soluja, joissa virusta on. Jos onkolyysi herättää kasvainimmunitetin tai murtaa syövän aiheuttaman immunologisen toleranssin tai johtaa molempiin, seurauksena voisi olla pitkäkestoisia hyötyjä potilaalle. Kasvainimmunitetin edistämiseksi muokkasimme seuraavan sukupolven viruksia, joissa oli nyt mukana immunostimulatorinen aseistusmolekyylä. Onkolyysin lisäksi virukset tuottavat proteiinia, joka kannustaa elimistön puolustusjärjestelmiä taistelemaan syöpäsoluja vastaan. Silloin kun mietitään potilaiden hoitamista, turvallisuus on aina etusijalla. Siksi ei ollut mielekäästä aseistaa viruksia uusimmalla ja jännittävimmällä sytokiinillä, joka oli juuri löydetty, sillä sen potilasturvallisuus olisi tuntematon. Sen sijaan valitsimme ”vanhan ja tylsän” GMCSF-molekyylin (engl. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), jota oli käytetty laajasti 1980-luvulla sen valkosoluja stimuloivan vaikutuksen vuoksi. Kliinisessä rutiinikäytössä GMCSF on sittemmin korvaantunut GCSF-molekyylillä, joka on paremmin siedetty kuin GMCSF ja yhtä tehokas sytostaattihoidojen valkosoluromahduksen estämisessä.

GMCSF:llä on kuitenkin immunologinen komponentti, joka GCSF:stä puuttuu. Sillä on joitakin välittömiä vaikutuksia synnynäiseen (engl. *innate*) immunitettiin. Se pystyy esimerkiksi aktivoimaan luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja). Nämä solut ovat nimensä mukaisesti tehokkaita syöpäsolujen tappami-

keneväiseksi pakoiluun. Prosessia kutsutaan on immunoeditoinniksi.

## Syövän tyyppiominaisuudet

Kullakin aikakaudella syöpää on määritelty omalla tavallaan, ja kukin versio on oman aikansa lapsi. Samaa pimeässä huoneessa olevaa elefanttia on hiplattu vuoroin hännän, vuoroin kärsän puolelta. Vuosi 2000 oli molekyylibiologien valtakautta.<sup>181</sup>

Syövän määrittäviksi ominaisuuksiksi katsottiin: 1) itseriittoisuus kasvusignaalien suhteen, 2) välinpitämättömyys kasvua säätelevistä signaaleista, 3) kyky välttää ohjelmoitu solukuolema eli apoptoosi, 4) rajoittamaton kyky jakaantua ja lisääntyä, 5) epänormaali verisuonimuodostus, 6) kyky invasoida eli kasvaa rakenteiden läpi ja lähettää etäpesäkkeitä. Ehkä uutena oivalluksena *Hanahan* ja *Weinberg* esittivät, että kaikilla kasvaimilla on kaikki nämä ominaisuudet.

Vuonna 2010 listaa täydennettiin lisäämällä siihen 7) säätelemätön energiankäyttö, 8) kyky välttää immuunipuolustus, 9) perimän instabiilius, 10) krooninen tulehdus. Molekyylibiologien soluviljelyn värittämään maailmankatsomukseen oli mahtunut tällä kertaa immuunijärjestelmäkin, ja peräti puolet listan täydennyksistä liittyivät sen rooliin.<sup>182</sup>

Immunologi saattaisi niputtaa lukuisat molekyylibiologiset yksityiskohdat yhteen ”rajoittamaton kasvu” -otsakkeen alle ja käsittelee sen jälkeen immunologisia poikkeavuuksia. Kyse on aina katsantokannasta.

## GMCSF-aseistetut onkolyttiset adenovirukset

Palatakseni *Tähtien sota* -esimerkkiini, GMCSF:n tärkein ominaisuus syövän immunoterapian kannalta voi olla sen kyky rekrytoida *Jabba* ja kumppanit (dendriittisolut) kasvaimen lähistölle, ja maturaoida eli muokata niitä toimintakykyisiksi ja -haluisiksi.<sup>193</sup> Kaikilla sytokiineillä on pimeä puolensa, mutta hyvä asia vanhassa kunnan GMCSF-molekyylissä uusimpaan ja jännittävimpään sytokiiniin verrattuna on se, että sen huonot puolet tunnetaan ainakin pääosin. GMCSF houkuttelee paikalle myös myeloidisia suppressorisoluja, tärkeitä immunosuppressiivisia soluja, joilla on samankaltaisia vaikutuksia kuin regulaattori-T-soluilla.<sup>194</sup> Nämä syövän hoidon kannalta haitalliset vaikutukset ovat erityisen selviä, kun GMCSF-molekyyliä annostellaan isoina annoksina elimistön laajuisesti, esimerkiksi suonensisäisesti tai ihonalaisesti, kuten tyypillisessä lääkkeiden annostelussa. Jos GMCSF -molekyyliä tuotettaisiin onkolyttisestä viruksesta vain kasvaimessa, saataisiin voimakas paikallinen vaikutus dendriittisoluihin, mutta haitalliset systeemiset vaikutukset jäisivät ehkä vähäisiksi.<sup>195</sup>

Näitä asioita pohdittuamme muokkasimme seuraavan sukupolven viruksia, jotka nämä aseistettiin GMCSF-molekyylillä. Transgeenituotannon rajaamiseksi vain kasvainkudokseen GMCSF sujautettiin virusgenomiin muutaman adenovirusgeenin tilalle, jolloin sen ilmentyminen saatiin kytkettyä viruksen jakaantumiseen.<sup>196</sup> Virus ikään kuin luuli tuottavansa omia proteiinejaan, vaikka tuloksena olikin ihmisen GMCSF-tuotanto. Koska onkolyttiset virukset jakaantuvat lähinnä kasvaimissa, saatiin transgeenituotantokin rajattua sinne, mikä vahvistettiin sekä laboratorio- että eläinkokeissa.<sup>197</sup> Uusien virusten rakentaminen kuulostaa ehkä scifiltä, mutta nykyisellä molekyylibiologian ja virologian ymmärtämyksellä se ei ole itse asiassa ole kovin vaikeaa.

Tärkeä asia uusien virusten suunnittelussa on bioturvallisuuden huomiointi. Kaikki mahdolliset kauhuskenaariot, joiden myötä virus



lekyyliin, jolla on keskeinen rooli kasvaimien immunosuppressiossa.<sup>230</sup> Lääke ei varsinaisesti tuota mitään uutta immunitettä, vaan ainoastaan vähentää suppressiota. Hoidon hyödyt perustuvat jo olemassa oleviin, kasvaimen tunnistaviin T-soluihin. Jos immuunijärjestelmä olisi auto, tämäntyyppiset lääkkeet vapauttaisivat ainoastaan käsijarrun. Tämän ryhmän lääkkeet ovat olleet ehkä yllättävänkin tehokkaita melanooman ja muidenkin syöpien hoidossa. Ongelmana on enemmänkin haittavaikutukset, sillä esimerkiksi *ipilimumabi* vapauttaa käsijarrut elimistössä niin laajasti, että seurauksena on monenlaisia autoimmuunioireita, joista osa on jopa kuolemaan johtavia. Tämä ei ole täysin yllättävää biologisesti arvioiden, sillä immunosuppression luonnollinen tehtävä on suojella elimistöä liialliselta immunitetilta, autoimmunitetin välttämiseksi. *Ipilimumabi* havainnollistaakin sen, miten paljon elimistössä on jatkuvasti autoimmunitettä, eli olisimme ilman immunosuppressiomekanismeja pulassa. Kasvaimet vain kaappaavat tämän ominaisuuden kierosti käyttöönsä.

Jos vasta-ainetta voitaisiin tuottaa paikallisesti, päästäisiin ehkä eroon autoimmuunioireista, sillä ne tapahtuvat muualla kuin kasvaimessa. Sen tuottaminen onkolyttisestä viruksesta toisi mukanaan myös ”kaasun painamisen”, sillä onkolyysi pystyy luomaan uutta immunitettä kasvainta kohtaan, kuten edellä on kuvattu. Rakensimme tällaisen viruksen, mutta se ei päätenyt hoito-ohjelmaan. Ohjelma oli jo alkanut tuhota itseään, tai oikeastaan kyse oli siitä, että perustukset, joille ohjelma oli rakennettu, eivät olleet vaakaat, ja rakennelma oli jo alkanut luhistua. Ei kuitenkaan tieteellisten, lääketieteellisten tai eettisten vaan kaupallisten syiden vuoksi.

## **Potilastarinoita**

ATAP-hoito-ohjelmassa (*Advanced Therapy Access Program*) oli kyse potilaista, vain ja ainoastaan potilaista. Mukaan otettiin vain