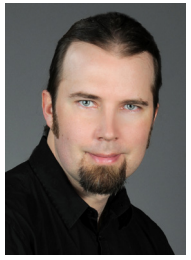


LT Akseli Hemminki

muutti lääkäriksi valmistumisensa jälkeen Yhdysvaltoihin työskentelemään ja syventämään osaamistaan syövän geeniterapiasta ja onkolyyttisistä viruksista. Yhdysvalloista palattuaan hän erikoistui syöpätauteihin Helsingin yliopistossa.

Vuonna 2007 hän perusti uraauurtavan, ATAP-ohjelman (*Advanced Therapy Access Program*), jossa syöpää hoidettiin kokeellisesti onkolyyttisillä viruksilla yksilöllisesti räätälöiden. Vaikka ATAP -hoitokokeilu oli menestys, se jouduttiin lakkauttamaan. *Hemminki* ja hänen lähin työtoverinsa päätyivät syytettyjen penkille käräjäoikeudessa.

Nykyisin Helsingin yliopiston onkologian professorina toimivalla *Akseli Hemmingillä* on yli 20 vuoden kokemus laboratorion ja käytännön hoitojen välisen kuilun ylittävästä, translationaalisesta tutkimuksesta. Hän on julkaissut yli 200 tieteellistä artikkelia, perustanut kaksi biotekniikkayritystä ja toiminut tutkijana yli kymmenessä kliinisessä lääketutkimuksessa.

Lääketieteellisen tutkimuksen ja käytännön hoitotoimenpiteiden välinen ammottava kuilu, ns. Kuoleman laakso on vaikeaa ylittää. Vielä vaikeammaksi se muodostuu, kun valvovan viranomaisen mielestä kuolemansairaiden kokeelliset syöpähoidot ovat laittomia lääketutkimuksia.

Kansainvälisesti arvostettu onkolyyttisten virusten huippututkija, *professori Akseli Hemminki* paljastaa kirjassaan edistyneiden syöpähoitojen aiheuttamia pelkoja ja ongelmia, mutta asialleen omistautuneena tiedemiehenä hän myös valaa toivoa siitä, että syöpä voitaisiin jonakin päivänä selättää.

"

Hemminki tarjoaa kirjassaan harvinaisen näköalapaikan onkolyyttisten virusten kehittämiseen. Nuoresta iästään huolimatta hän on kuulunut alan johtajiin lähes kahden vuosikymmenen ajan ja kertoo alan historian sisäpiirin näkökulmasta. Kirjasta käy ilmi monia syitä, joiden vuoksi näiden lääkkeiden käyttöönotto on ollut luultua hitaampaa.

Hemmingillä on harvinainen kyky pelkistää monimutkaiset ja teknis-tieteelliset käsitteet helposti ymmärrettäväksi ja mukaansatempaavaksi tarinaksi lukijoille, jotka eivät ole alan asiantuntijoita.

"

Carl June, LT
Immunoterapian pioneeri
Richard W Vague immunoterapian professori, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

ISBN 978-952-7018-07-1
www.nomerta.net
info@nomerta.net

AKSELI HEMMINKI KUOLEMAN LAAKSO

Nomerta

Akseli Hemminki

KUOLEMAN LAAKSO

Voiko syöpää hoitaa kokeellisilla menetelmillä?

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 myrkkyyn, niin mineraali- kuin kasvikunnastakin, tulematta kuitenkaan yhtään viisaammiksi.[1]
(William Burrows, 1767)

Sopivassa asemassa olevien henkilöiden tulisi väsymättä etsiä sellaista lääkettä; mikään ei voisi olla vähemmän filosofista kuin päätyminen siihen tulokseen, ettei lääkettä ole, koska sitä ole vielä löydetty.[2]
(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.[3]
(Nobelisti James Watson, 2011)

Sisällysluettelo

Esipuheet	i
Lyhenteet ja termit	ix
Syövän hoidon aikajana	xii
Käyttöohje	xiv
Johdanto	1
Geenit -> proteiini -> funktio	2
Mutaatiot geeneissä aiheuttavat syöpää	4
Kohti tohtorin tutkintoa	7
Geenivirhe löytyy	12
Geenin löytyminen paljastaa tiedeyhteisön synkän puolen	14
Ensiaskeleet 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 onkolyyttiset virukset	59
Onkolyyttiset 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 ***tai*** 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
Onkolyyttisestä terapiasta yksilöllisiin syöpärokotteisiin 139
Immunoeditointi 147
GMCSF-aseistetut onkolyyttiset adenovirukset 151
GMCSF-aseistetut 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
Viiteet 227
Lähteet 237

Esipuheet

Professori *Akseli Hemminki*, yksi Suomen lahjakkaimmista syöpätutkijoista, osaa kirjoittaa suomeksi aiheesta, josta ei suomenkielisiä tekstejä ole ennestään juuri olemassa. Kieli on rikasta, ja vaikeat asiat taipuvat helposti ymmärrettäviksi. Hemminki kertoo geeni- ja onkolyyttisen terapian kehityskaaresta, tutkimuksen viranomaissäätelystä ja omasta kasvuprosessistaan tutkijana ja kliinikkona. Hän osaa virittää ja herättää; kirjasta kehkeytyy jännityskertomus, jossa otetaan vahvasti kantaa tiedeyhteisön kilpailuun ja rahanjakoon, viranomaishallinnon osaamattomuuteen syövän hoidon ja kliinisen tutkimuksen ymmärtämisessä. Tarina huipentuu oikeudenkäyntiin, jossa vastakkain ovat viranomaisten ja potilaita hoitavien lääkäreiden näkemykset.

Syöpä on solujen sotaa. Myös *Hemminki* on ollut sodassa. Hän on taistellut, voittanut, haavoittunut, hävinnyt, ja lopulta todettu tuomarin toimesta taistelun voittajaksi, vaikka kyseessä olikin Pyrrhoksen voitto. Takaiskutkin kestää, vaikka löysässä hirressä, kun tietää tehneensä oikein. Kirjassaan *Hemminki* on avoin, rohkea, piikikäs, kriittinen, katkerakin, mutta vaikuttaa säilyttäneen inhimillisyyden ja lämmön. Kirjassa kerrotun tarinan myötä hänestä on kasvanut tutkijalääkäri, lääkäritutkija parhaasta päästä.

Inkeri Elomaa
Professori, osastonylilääkäri (eläkkeellä)
HYKS, Syöpätautien klinikka

Syövän hoidossa on paljon hyödyntämättömiä mahdollisuuksia. Virukset muuttuvat elollisiksi vasta isäntäsoluissaan. Sanana virus tarkoittaa myrkkyä, mutta viruksia voidaan myös hyödyntää syövänhoidossa, myrkkynä syövälle. Onkolyyttiset virukset herättävät ihmisten oman immuunivasteen taistelemaan kasvainta vastaan, minkä lisäksi ne jakaantuvat syöpäsoluissa, jolloin syöpäsolut kuolevat mutta normaalisolut säästyvät. Koska kyseessä ei ole perinteinen pillerituotanto vaan vaikeasti teollistettava hoitomuoto, jo sata vuotta käytössä ollut lähestymistapa ei ole vielä johtanut kaupallisiin myyntilupiin Euroopassa, vaikka hoitoja on annettu useissa maissa.

Akseli Hemminki kertoo kirjassaan onkolyyttisten virusten historian osana syöpälääketiedettä. Samalla Hemminki avaa tiedemaailman haasteita, kilpailu on kovaa tuloksista ja viime kädessä tutkimuksen mahdollistavasta rahoituksesta, on sitten kyse akateemisesta perustutkimuksesta tai lääketeollisuuden omasta lääkkeiden kehitystyöstä. Tutkimus sukeltaa yhä syvemmälle, syövänhoidosta on tullut entistä monimutkaisempaa ja samalla viranomaiset ovat luoneet huikean määrän vaatimuksia ja vaikeasti tulkittavaa lakitekstiä niin että nähtävissä on ollut todellinen uhka siitä, että potilaiden ensisijainen etu ei sittenkään pääse toteutumaan, vaikka sen pitäisi olla kaiken lähtökohta ja perusta.

Suomessa vuosina 2007–2012 käynnissä ollut kokeellinen hoito-ohjelma oli vallankumouksellinen yritys valjastaa tiede syöpäpotilaiden auttamiseksi, mutta samalla ohjelman kohtaamat hankaluudet muodostivat kivuliaan esimerkin siitä, mitä esteitä ihminen voi itse asettaa oman hyvinvointinsa toteutumiselle. Tuona aikana pelkästään Suomessa syöpään kuoli 68 017 ihmistä (Suomen Syöpärekisteri 7.2.2015). Tiedemiehelle haasteita riittää.

Timo Joensuu, dosentti,
syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri,
Docrates Syöpäsairaalan perustaja

Geeniterapiassa on valtavasti potentiaalia, mutta aiemmat tapahtumat ovat myös osoittaneet sen mahdolliset riskit. Epätavallinen hoitomuoto houkuttelee epätyypillisiä ihmisiä, joihin tri Hemminkikin kuuluu. Vaikka *Hemmingin Advanced Therapy Access Program* -hoito-ohjelmalla on omat kriitikkonsa, monet alan asiantuntijat arvostavat potilaskeskeistä lähestymistapaa ja sitä, että hoitojen tulokset on saatettu tiedeyhteisön tietoon. *Hemminki* kertoo kolme toisiinsa kietoutuvaa tarinaa: onkolyyttisten virusten historian, kokeellisen hoito-ohjelman vaiheet, siihen liittyvän viranomaissääntelyn ja sen merkityksen lääketieteen kehitykselle sekä oman tarinansa tasapainoilusta potilaiden, yliopiston, sijoittajien, yritysten, jatko-opiskelijoiden, perheen ja tiedeyhteisön välillä. Tarina saa lukijan haukkomaan henkeään mutta myös muistuttaa, miten paljon enemmän saisimme yhteiskuntana aikaan, jos pystyisimme tulemaan paremmin toimeen keskenämme.

Malcolm Brenner, LL, LT
T-soluterapisti ja geeniterapian alan innovaattori
Professori, Department of Pediatrics,
Baylor College of Medicine, Houston, TX

Immuunijärjestelmä on monimutkainen ja tehokas puolustusjärjestelmä, jolla on paljon muitakin tehtäviä kuin pelkkä puolustautuminen taudinaiheuttajia vastaan. Runsas tieteellinen näyttö osoittaa, että sillä on keskeinen merkitys myös syövän hallinnassa ja ennen kaikkea sen leviämisen ehkäisyssä. Syövän etäpesäkkeet aiheuttavat 90 prosenttia syöpäkuolemista. Immuunijärjestelmän T-solut yhdessä vasta-aineiden ja muiden immuunijärjestelmän molekyylien kanssa ovat teoriassa erinomaisia syövän hoitomuo-

toja.

Syövän immunoterapia on jo vakiintunut osa monien syöpien hoitoa. Sen tavoitteena on saada aikaan voimakas tuumorispesifinen vaikutus vahvistamalla kasvainimmuniteettia tai vähentämällä kasvaimien aiheuttamaa immunosuppressiivisuutta. Vakiintuneet immunoterapian muodot ovat luuydinsiirto, luovuttajan valkosolujen käyttö, immuunivasteen tehostajat, sytokiinit, kasvaimia tai immuunivasteen säätelymolekyylejä vastaan kohdistuvat monoklonaaliset vasta-aineet ja syöpärokotteet. Lähitulevaisuuden immunoterapiat voivat olla tehokkaampia, niiden haittavaikutukset voivat olla vähäisempiä ja ne voivat olla kustannustehokkaampia kuin nykyiset syövän hoidot. Työkalupakista löytyy muun muassa adaptiivisia T-soluhoitoja ja onkolyyttisiä viruksia, jotka ovat tämän kirjan aiheena.

Syövän immunoterapiassa tyypillinen haaste on “tyypin 2 translaatio”, joka liittyy teknologian käyttöönottoon tiedeyhteisössä ja sairaaloissa. Tilanne muistuttaa luuydinsiirteiden alkuvaihetta, jolloin keskeisenä ongelmana oli siirteen käänteishyljintä eli luovuttajan solujen haitalliset vaikutukset potilaan normaalikudoksiin. Ongelman ratkaisemiseen tarvittiin pieni, pitkälle erikoistuneiden kliinikoiden joukko, joka opetteli käänteishyljinnän hoitamisen. Nyt tarvittaisiin samankaltaista erikoisjoukkoa, joka ottaisi onkolyyttisten virusten kaltaiset yhdistelmäimmunoterapiat rutiinikäyttöön.

Syövän immunoterapian tie keksinnöstä lääkkeeksi on ollut pitkä. Esimerkiksi monoklonaaliset vasta-aineet keksittiin vuonna 1975, ja niitä käytettiin imusolmukesyövän hoidossa 1980, mutta ensimmäinen lääke kaupallistettiin vasta vuonna 1996. Dendriittisolut kuvattiin vuonna 1973 ja niitä testattiin kliinisissä tutkimuksissa 1990-luvun alussa, mutta ensimmäinen kaupallinen sovellus oli valmis vasta vuonna 2010. Syyt immunoterapian hitaaseen käyttöönottoon liittyvät yhtäältä immuunijärjestelmän monimutkaisuuteen ja toisaalta lääketeollisuuden haluttomuuteen tarttua uudenlaiseen teknologiaan. Soluhoitojen ja onkolyyttisten virusten ei ole katsottu sopivan alan perinteiseen ansaintamalliin, ja siksi viive laboratoriovaiheen ja ratkaisevien kliinisten tutkimusten välillä (*Hemmingin* kuvaama ”Kuoleman laakso”) on ollut pidempi kuin perinteisemmillä syövän hoitomuodoilla.

Syövän immunoterapiaa ehdotettiin ensi kerran yli vuosisata sitten. Muutamia poikkeuksia lukuun ottamatta hoitotulokset ovat kuitenkin olleet pettymyksiä. Vasta viime vuosina perustutkimusten tuottamat kliiniset tulokset ovat johtaneet läpimurtoihin. Aiemmat epäonnistumiset ovat johtuneet puutteellisesta syövän biologian ja immunologian ymmärryksestä. Viimeaikaiset edistysaskeleet viittaavat kuitenkin siihen, että tieteellinen ymmärrys alkaa olla sellaisella tasolla, joka mahdollistaa kliiniset onnistumiset. Edistysaskeleita tulee siis vääjäämättä lisää.

Hemminki tarjoaa kirjassaan harvinaisen näköalapaikan onkolyyttisten virusten kehittämiseen. Nuoresta iästään huolimatta hän on kuulunut ollut alan johtajiin lähes kahden vuosikymmenen ajan ja kertoo alan historian sisäpiirin näkökulmasta. Kirjasta käy ilmi monia syitä – muun muassa alan rahoitusvaikeudet, tieteellinen kilpailu yhteistyön sijasta sekä erityisesti liiallinen viranomaissääntely – joiden vuoksi näiden lääkkeiden käyttöönotto on ollut luultua hitaampaa. Hemmingillä on harvinainen kyky pelkistää monimutkaiset ja teknis-tieteelliset käsitteet helposti ymmärrettäväksi ja mukaansatempaavaksi tarinaksi lukijoille, jotka eivät ole alan asiantuntijoita. Kirja tarjoaa samalla tiekartan, jota seuraamalla onkolyyttiset virukset tulevat muodostamaan keskeisen, ”suorituskykyä parantavan” lääkeryhmän syövän hoitoon.

Carl June, LT
Immunoterapian pioneeri
Richard W Vague immunoterapian professori,
University of Pennsylvania,
Philadelphia, PA

Lääketieteellisen tutkimuksen sääntely ja valvonta on vahvasti byrokratisoitunut . Uusista sääntelyistä päättävät laajalti virkamiehet ja poliitikot, joilta puuttuu asiaan tarvittava substanssiosaaminen. Tämä koskee erikoisesti uusien hoitojen kehittämistä.

Tulin mukaan biolääketieteelliseen tutkimukseen noin viisikymmentä vuotta sitten, alanani elinsiirrot. Elinsiirtojen immunologiaan perehdyin Yhdysvalloissa kirurgiaan ja potilaan hoitoon Suomessa ja yhdistämällä laboratoriotutkimuksen klinikkaan syntyi translationaalinen tutkimus.

Eliniirrännäiseen kohdistuva koepaloihin perustuva diagnostiikka ja uusien lääkkeiden kehittäminen, joiden avulla pyrimme parantamaan tuloksia, kohtasivat jatkuvaa vastustusta. Kun kirurgikollegoitteni kanssa aloitimme ohutneulabiopsiat munuaisensiirteiden seurannassa, nefrologikollegamme uhkasivat oikeustoimilla. Vuosina 1978–1979 saimme *Jean Borelilta* (Sandoz, Basel) kokeiltavaksemme mielenkiintoisen yhdisteen, OL27-400 , joka oli vahvasti immunosuppressiivinen useissa eri eläinmalleissa. *Borel* toimitti meille valkoista jauhetta kirjekuoressa , jota sotkimme erilaisiin lipideihin ja annoimme sekoitusta ensin rotille ja sitten potilaille. Tulokset olivat mahtavia. Tänään yhdiste tunnetaan syklosporiinina, ja se on edelleenkin ensisijainen lääke ihmisille siirrettyjen elinten hyljinnän estämisessä.

Silloin, yli neljäkymmentä vuotta sitten ei lupia juuri kyselty. Kliiniseen kokeeseen riitti ilmoitus; eläinkokeeseen tarvittiin sentään muutama rivi tekstiä. Tutkijan päämääränä oli toimia uuden tiedon lisäämiseksi ja potilaan parhaaksi.

Elinsiirtolääketiede edistyi suurin harppauksin. Kun vuonna 1972 minulle delegoitiin vastuu munuaisensiirroista Helsingin kirurgisessa sairaalassa, vain kolmannes siirteistä toimi vuoden kuluttua siirrosta. Kymmenen vuotta myöhemmin luku oli yli 90%. Elinsiirroista on sittemmin tullut työkyvyn palauttava hoito useisssa vaikeisssa sairauksissa.

Akseli Hemminki ei hyppinyt omalla tieteenalallaan sen kummemmin aitojen yli kuin mekään; uuden tekeminen oli silloin yhtä

vaikeaa kuin nykyäänkin. Onkolyyttisiin viruksiin perustuvan geenihoidon tuominen Suomeen, tässä tapauksessa malignien tautien hoitoon, oli aivan uusi tieteenala maassamme. Alkuun pääseminen, tilojen ja tutkijaryhmän rakentaminen ja rahoitus olivat merkittäviä ongelmia. Onneksi saatoin jossain määrin auttaa *Akseli Hemminkiä* näissä asioissa. Tutkimusilmasto verrattuna Alabaman Birminghamiin taisi olla koko lailla erilainen.

Vaikeampi vastus olikin tutkimuksen valvonta ja sääntely. Kun neljäkymmentä vuotta sitten saatoin viitata kintaalla moisille asioille, nyt tilanne oli täysin erilainen. *Akseli Hemminki* on älykäs, tarmokas ja suunnattoman tehokas. Kirjassaan hän kuvaa osuvasti, miten vaikeaa on viedä yliopistotutkimusta eteenpäin kohti potilaita. Perinteinen laboratoriosta klinikkaan prosessi, joka on tuottanut upeimmat lääketieteelliset keksinnöt, ei enää ole juuri mahdollinen, ja yliopistossa pystytään tekemään lähinnä perustutkimusta tai puhtaasti kliinisiä projekteja lääketehtaiden tuella.

Tämä kirja on pysäyttävä tarina kokeellisesta translationaalisesta hoito-ohjelmasta, joka ei mennytkään aivan niinkuin piti. Mutta samalla kirja valottaa myös muita lääketieteen kehittymisen ongelmia.

Pekka Häyry, LT
Yhdysvaltain kirurgiyhdistyksen kunniajäsen
Transplantaatiokirurgian and immunologian
emeritusprofessori, Helsingin yliopisto
Ylilääkäri, emeritus, Helsingin yliopistollinen keskussairaala

Vuonna 2007 *tri Akseli Hemminki* aloitti ainutlaatuisen ja rohkean hoito-ohjelman, joka tähtäsi syövän yksilölliseen hoitoon kiehtovan uuden teknologian, onkolyyttisten virusten, avulla. Hänen tavoitteenaan oli auttaa yksittäisiä potilaita, joiden tauti oli edennyt siihen pisteeseen, ettei rutiinihoidoista ollut enää apua. Onkolyyttisiin viruksiin intohimoisesti suhtautuvina tiedeyhteisön jäseninä odotimme innokkaina, kuinka hoidot toimisivat, mitä niiden avulla voitaisiin saavuttaa ja mitä ei, mutta hoito-ohjelma aiheutti silti kiistaa niin Euroopassa kuin Yhdysvalloissakin. Jännittävässä kirjassaan tri Hemminki kertoo syvällisesti omista näkemyksistään ja valaisee geeniterapian ja viroterapian historiaa. Viroterapiassa hyödynnetään jakautumiskykyisiä viruksia, yhtä luonnon tuhovoimaisimmista ilmiöistä, syöpäsolujen tuhoamisessa. *Hemminki* käyttää hoito-ohjelmaa esimerkkinä ja nostaa esiin monia ongelmia, joita translationaalista tutkimusta tekevät tutkijat nykyään kohtaavat tavoitellessaan laboratoriotulosten muuttamista kliiniseksi edistykseksi. Tarina tuo esille myös joitakin toiveita, haasteita ja mahdollisuuksia, joita yksilöllinen lääketiede on kohtaamassa matkalla kliiniseksi realiteetiksi.

Kirja etenee kuin trilleri monine yllättävine käänteineen, joissa uskomattominta on se, että kaikki on totta.

Eva Galanis, LL, LT
Syöpätautien erikoislääkäri ja translationaalinen tutkija
Mayo Clinic, Rochester, MN

Lyhenteet ja termit

Ad	adenovirus.
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome, hankittu immuunipuutosoireyhtymä.
ATAP	Advanced Therapy Access Program, Suomessa vuosina 2007–2012 käynnissä ollut kokeellinen syövän hoito-ohjelma.
CAR	coxsackie-adenovirus receptor, keskeinen adenovirusreseptori.
CD	cluster of differentiation, immuunijärjestelmän kannalta relevantteja solun pintarakenteita.
CGTG	Cancer Gene Therapy Group, syövän geeniterapian tutkimusryhmä Helsingin yliopistossa.
CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, keskeinen immuunivastetta säätelevä molekyyli.
Denriittisolut	immuunijärjestelmää koordinoivia soluja, jotka ovat erityisen tärkeitä syövän immunoterapiassa. Tekstissä näitä nimitetään paikoin leikillisesti Hutt Jabban soluiks.
DNA	deoxyribonucleic acid, deoksyribonukleiinihappo, josta perimä muodostuu.
EGFR	epidermal growth factor receptor, epidermaalinen kasvutekijä.
EMA	European Medicines Agency, Euroopan lääkevirasto.
FDA	Food and Drug Administration, Yhdysvaltain lääkeviranomainen.
FIMEA	Finnish Medicines Agency, Suomen lääkeviranomainen. Vuoteen 2009 asti FIMEA:n nimi oli Lääkelaitos, mutta käytetään kirjassa kauttaaltaan FIMEA-termiä selvyyden vuoksi.

GMCSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factor, granulosyyttejä ja makrofageja stimuloiva tekijä.
GCSF	granulocyte colony stimulating factor, granulosyyttejä stimuloiva tekijä.
GMP	good manufacturing practices, lääkevalmistuksen teollinen standardi.
Her2	human epidermal growth factor receptor 2, ihmisen epidermaalinen kasvutekijä 2.
HUS	Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri.
Immuno-terapia	hoitomuoto jossa aktivoidaan ihmisen omaa puolustusjärjestelmää hoitovaikutuksen aikaansaamiseksi.
Jabba	ks. dendriittisolut yllä.
Kliininen tutkimus	ihmisillä tehtävä tutkimus, joka tähtää lääketieteellisen tiedon lisäämiseen.
Kokeellinen hoito	potilaan hyötymiseen tähtäävä lääketieteeseen perustuva hoitomuoto, josta ei ole yhtä laajaa kokemusta tai tieteellistä informaatiota kuin rutiinihoidoista.
LT	lääketieteen tohtori.
Mikrobi	pieneliö, esimerkiksi virukset, bakteerit ja sienet.
NIH	National Institutes of Health, Yhdysvaltain kansanterveyslaitos.
NK	Natural Killer cells, luonnolliset tappajasolut.
Onkolyyttinen virus	virus joka tartuttaa ja hajottaa syöpäsoluja valikoivasti. Antiikin kreikaksi oncos tarkoittaa syöpää ja lysis hajottamista.
PAMP	pathogen associated molecular pattern, mikrobeille ominainen rakenne.

Pitkälle kehitetyt hoidot	geeniterapia, myös onkolyyttiset virukset sekä kantasoluhoidot.
PSA	prostate specific antigen, prostataspesifinen antigeeni, käytetään eturauhassyövän diagnostiikassa ja hoidon seurannassa.
RAID	rapid advancement of innovative disease interven tions, Yhdysvaltain kansanterveyslaitoksen, NIH:n ohjelma, joka tuki akateemisia tutkimuksia uusilla lääkkeillä.
RNA	ribonucleic acid, ribonukleiinihappo, keskeinen molekyyli proteiinituotannossa.
SCID	severe combined immunodeficiency syndrome, kombinoitu immuunipuutosoireyhtymä.
TIL	tumor infiltrating lymphocyte, tuumoria infiltroiva lymfosyytti, kasvaimeen hakeutuneita valkosoluja.
TNF	tumor necrosis factor, tuumorinekroosifaktori, tiettyjen valkosolujen tuottama molekyyli jolla on kyky tappaa syöpäsoluja ja aktivoida immuunijärjestelmä kasvainta kohtaan.
Translatio-naalinen tutkimus	tieteellisten edistysaskelien siirtäminen laboratorioista potilaiden hoitamiseen.
T-solu	tärkeä immuunipuolustuksen valkosolu, ”tappajasolu”.
TUKIJA	valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta.
T-Vec	talimogene laherparepvec, onkolyyttinen herpes virus joka tuottaa GMCSF molekyyliä.
Viroterapia	virusten käyttö syövän hoidossa.

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	Onkolyyttiset 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) onkolyyttiset virukset rakennetaan.
1999	Ensimmäinen kliininen tutkimus onkolyyttisellä adenoviruksella (*Onyx-015*) julkaistaan.
2000-luku	Useita eri onkolyyttisiä viruksia tutkitaan laboratoriossa ja kliinisissä tutkimuksissa lupaavin tuloksin: reovirus, parvovirus, coxsackievirus, Newcastlen 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 *Gendicine* hyväksytään Kiinassa.
2005	Ensimmäinen onkolyyttiseen adenovirukseen pohjautuva lääke *Oncorine* hyväksytään Kiinassa.

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

Käyttöohje

Kirjassa on kolme eri juonnetta: onkolyyttisten virusten sekä geeniterapian historia, syöpähoitojen viranomaissäätely ja kokeellisen hoito-ohjelman tarina. Juonteet kiertyvät toistensa ympärille muodostaen kolmiulotteisen kokonaisuuden, joten parhaimman käyttäjäkokemuksen saa lukemalla koko kirjan alusta loppuun järjestyksessä. Kuitenkin sääntelystä kertovat kappaleet voivat kuitenkin olla joillekin lukijoille puuduttavia, ja toisaalta syöpäimmunologia voi mennä paikoin melko monimutkaiseksi, joten kirjaa voi käyttää myös oppikirjatyyppisesti hyppimällä joitakin kappaleita yli. Osa kappaleista toimii itsenäisinäkin kokonaisuuksina.

Johdanto

Syöpätutkimus on kehittynyt valtavaa vauhtia viime vuosikymmeninä. Joitakin poikkeuksia lukuun ottamatta etäpesäkkeitä lähettäneet kasvaimet ovat kuitenkin yhtä vaikeita parantaa kuin sata vuotta sitten. Miksi näin on? Alaa seuranneita ei yllätä, ettei mikään yksi tekijä selitä asiaa; levinnyt syöpä on monisyinen ongelma, lievää ilmausta käyttääkseni. Syöpätutkijat ovat löytäneet useita lupaavia keinoja syövän hoitamiseksi laboratoriossa ja päätyneet siihen, että seuraavaksi asiaa pitäisi tutkia ihmisillä. Samanaikaisesti kuitenkin kliinisten tutkimusten suorittaminen on tullut koko ajan vaikeammaksi ja kalliimmaksi.

Kun aloitin syöpägenetiikkaa käsittelevän väitöskirjani tekemisen vuonna 1992, luulin, että olemme lähestymässä hetkeä, jolloin “syöpä on parannettu”. Vuosikymmen myöhemmin, kun aloitin erikoistumisen syöpätauteihin ja sädehoitoon, tutustuin nykyiseen käytännön syövän hoitoon. Katsoin tuhansia potilaita ja heidän omaisiaan silmiin sekä selitin heille heidän tautinsa luonteen ja ennusteen. Sitten aloitin runsaasti haittavaikutuksia aiheuttavia hoitoja, jotka usein auttoivat vain vähän, mutta silti joitakin potilaita jopa kuoli hoitojen haittoihin.

Siitä huolimatta, että laboratorio ja klinikka sijaitsevat usein fyysisesti lähellä toisiaan, niiden välillä on valtava organisatorinen, regulatorinen ja henkinen juopa, Kuoleman laakso, paikka, johon useimmat potilaiden auttamiseen tähtäävät lähestymistavat kuolevat. Myös potilaita menehtyy tuossa laaksossa, koska he eivät olisi kuolleet syöpäänsä, jos käytettävissä olisi ollut parempia hoitomuotoja ja jos tiede ja syöpätutkimus olisi saatu valjastetuksi paremmin potilaiden hyödyksi.

Minkä vuoksi potilaiden hyötyyn tähtäävä tutkimus – translationaalinen eli laboratoriosta klinikkaan tähtäävä tutkimus – on niin vaikeaa? Suurin osa esteistä on itse pystyttämiämme. Me valitsimme poliitikot, jotka hyväksyivät lait ja direktiivit tai nimittivät tut-

kimusta sääntelevät virkamiehet. Tämän kirjan tarkoitus on tuoda esille ne yhteiskunnan monet tekijät, jotka hidastavat lääketieteen kehitystä. Tilanne olisi kuitenkin mahdollista korjata. Vaikka olenkin menettänyt paljon naiiviudestani ja osan optimististani, en ole kokonaan menettänyt toivoa, että jonakin päivänä tiede voisi auttaa potilaita enemmän ja nopeammin. Monia muutoksia kuitenkin tarvittaisiin tämän unelman saavuttamiseksi.

Historia on aina kiehtonut minua, ja syöpätautien hoidon eli onkologian historia on erinomaisen mielenkiintoinen, vaikkakin lyhyt. Aiheesta on kirjoitettu monia hyviä kirjoja, joten en toista niiden viestiä tässä. Sen sijaan keskityn geeniterapian ja onkolyyttisten virusten historiaan, käyttäen *Advanced Therapy Access Program*, ATAP-ohjelmaamme, konkreettisena esimerkkinä siitä, miten tieteellinen edistys voisi parhaimmillaan siirtyä välittömästi potilaiden hyödyksi. ATAP:n tarina kertoo myös sen, miksi kaikki ei mene aina suunnitelmien mukaan. Syöpätautien hoidon kehitystä hidastaa moni yhteiskunnallinen rakenne, joista osa on Euroopan tai maailmanlaajuisia. Lisäksi Suomessa on erityisiä ongelmia kliinisen tutkimuksen sääntelyssä, kuten ATAP-ohjelman tarina osoittaa. Kirjan tavoitteena on tuoda esille näitä ongelmakohtia siinä toivossa, että ne saataisiin jonakin päivänä korjattua.

Geenit -> proteiini -> funktio

Lääketiedettä opiskellessani minua kiinnosti eniten genetiikka eli perinnöllisyystiede, joka oli nopeassa murroksessa 1990-luvun alussa. Molekyylibiologia oli kehittynyt nopeasti, ja yhtäkkiä käsillä oli työkaluja perinnöllisten sairauksien ja ominaisuuksien kartoittamiseksi, minkä arveltiin johtavan niiden parempaan ymmärtämiseen ja lopulta hoitoihin.

Tiivistääkseni ihmisgenetiikan perusteet: Geenit ovat pätkiä DNA-ketjusta, joka muodostaa kromosomeja. Ihmisellä on 23 kromosomiparia, joista 22 on nimetty 1–22:ksi ja 23. X:ksi ja Y:ksi. Kaikki kro-

mosomit yhdessä muodostavat genomin eli perimän, joka sijaitsee solujen tumassa. Ihmisen genomiprojekti (*Human Genome Project*) saatiin pääosin valmiiksi vuonna 2000, minkä jälkeen tunnettiin ihmisen perimän 20 000 geeniä. Kaikissa soluissa on kaikki geenit, ja suurin osa niistä on kahtena kappaleena, toinen isältä toinen äidiltä – paitsi sukusolut, joissa on tasan puolet eli vain yhdet kappaleet kutakin geeniä. Geenien ilmentyminen, toisin sanoen se, ovatko ne aktiivisia vai ei, on erilaista eri soluissa, mikä selittää valtavan vaihtelun eri kudostyyppien välillä. Perimä sisältää sekä proteiineja koodaavia (eksoneita) että ei-koodaavia (intronit) alueita. Perinteinen ajatus on, että eksonit ovat tärkeämpiä, sillä niillä on selkeä rooli proteiinituotannossa, mutta intronien merkitystä on myös alettu ymmärtää paremmin viime aikoina. Genomi koostuu neljästä eri emäksestä: adenosiini, tymidiini, guanosiini ja sytidiini, joiden järjestys määrittää mitä proteiinia muodostuu. Emäkset muodostavat kolmikoita, joista kukin määrittää yhden aminohapon. Aminohappojen järjestys määrittää proteiinin kolmiulotteisen rakenteen, joka puolestaan on määrittää proteiinien ominaisuudet. Lisäksi tietyt emäskolmikot määrittävät proteiinin alku- ja loppukohdan.

Yksinkertaistaen voi sanoa, että suurin osa elävien organismien toiminnoista ja tapahtumista on proteiinien aikaansaamaa tai säätelemää, ja että geenien päätehtävä on proteiinituotanto. Elämän vuokaavio on oikeastaan aika yksinkertainen: geenit -> proteiinit -> funktio. Minkä tahansa proteiinin tuotanto voi olla käynnissä tai pysähtynyt, ja eri proteiinien ilmentyminen eri soluissa vaihtelee, mikä saa aikaan kaiken biologiassa todettavissa olevan variaation. On oikeastaan uskomatonta, että samat 20 000 geeniä ovat vastuussa niinkin erilaisista kudoksista kuin vaikka sukusolut, hermosolut ja valkosolut. Kaikki erot johtuvat siitä, että osa geeneistä on aktiivisia ja osa ei. Tietenkin perinnöllisyystieteen yksityiskohdista löytyy monenlaisia pieniä poikkeuksia ja erikoistilanteita, jotka pitävät tutkijoiden mielenkiintoa yllä, mutta suurin osa solujen biologiasta on hämmentävän yksinkertaista.

Geeneissä voi olla tautia aiheuttavia mutaatioita, jotka voivat

periytyä tai syntyä elämän aikana. Periytyviä mutaatioita etsitään paikantamalla ne ensin kromosomitasolla. Sen jälkeen keskitytään kromosomin osiin ja lopulta yksittäisten emästen tasolle. Tällainen systemaattinen lähestymistapa on tosin jäämässä historiaan sekvensointimenetelmien ja tietokoneiden kapasiteettien kehittyessä. Yhä yleisempää on, että tietokoneita ja robotteja vain pyydetään tarkastelemaan koko genomi ja raportoimaan eroavaisuudet verrattuna referenssisekvensseihin. Vuonna 1993 oltiin kuitenkin vasta tilanteessa, jossa ensimmäiset periytyviä tauteja aiheuttavat mutaatiot oli kuvattu sekvenssitasolla. Perinnöllisyystieteen kultakausi oli vasta alkamassa, mutta alusta lähtien ajatus oli, että sairauksien molekyylitason ymmärtäminen antaisi heti työkaluja hoitojen kehittämiseen. Avainsana oli translationaalinen lääketiede eli löydösten ja havaintojen vieminen laboratoriosta klinikkaan potilaiden hyödyksi.

Mutaatiot geeneissä aiheuttavat syöpää

Helsingin yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa toimi useita perinnöllisyystieteen tutkimusryhmiä, joista eniten minua kiinnosti periytyvää syöpää tutkiva ryhmä. Tutkijat olivat paikantaneet periytyvää paksusuolisyöpää aiheuttavia geenivirheitä, joiden lisäksi he olivat tutkineet ilmiötä nimeltä “replication errors” tai ”mismatch repair deficiency”, syöpäsolujen perimässä ilmenevää tarkastusluennan häiriötä. Jo aiemminkin oli ymmärretty, että kasvaimet ovat geneettisesti epävakaita, jolloin kromosomit saattavat järjestäytyä uudelleen mitä monimutkaisemmalla tavalla. Näitä oli osattu tutkia klassisella karyotyyppauksella, jossa kromosomit värjätään tietyllä värillä, ja valokuvataan, jonka jälkeen päätellään, mikä kromosominpätkä on poikkeavasti liittynyt minnekin. Joitakin syöpätyyppejä, erityisesti joitakin leukemioita, voidaan tarkasti luokitella hoidon kannalta olennaisiin ryhmiin karyotyyppauksella.

Syöpäkasvaimissa saattaa olla satoja kromosomitason poikkeavuuksia. Vaikka pikaisesti voisi päätellä, että tällaiset poikkeavuudet ovat syöpäsoluille haitallisia, itse asiassa mutaatioihin johtava geneettinen instabiliteetti on tärkeä karsinogeneesin eli syövän synnyn ja kehittymisen mekanismi. Syöpäkasvaimien synty on evoluutiota pikakelauksella. Eliölajien synty vaatii tuhansien vuosien evoluution, kun kasvaimissa kaikki tapahtuu kymmenessä tai viidessätoista vuodessa tai jopa nopeammin. Lajien evoluution mekanismi tarkoittaa muutoksia geeneissä. Muutoksia nimitetään mutaatioiksi, jos ne ovat tautia aiheuttavia. Sairauksia aiheuttamattomat muutokset ovat puolestaan polymorfioita.

Suurin osa geenimuutoksista ei aiheuta yhtään mitään organismin tasolla. Joskus harvoin ne voivat kuitenkin olla hyödyksi, esimerkiksi muuttuvissa elinolosuhteissa. Kun ihmiset muuttivat Afrikasta pohjoisemmaksi, vaaleaa ihoa aiheuttavat geenimuutokset olivat hyödyllisiä D-vitamiinituotannon kannalta. Biologiassa kaikki tapahtuu sattumalta, ja siksi mutaatiot voivat olla haitallisia tietyissä olosuhteissa ja hyödyllisiä taas toisissa. Esimerkiksi vaaleasta ihosta on haittaa lähellä päiväntasaajaa, sillä riski sairastua ihosyöpiin on suurentunut.

Toisenlainen esimerkki periytyvästä ominaisuudesta, joka voi olla hyödyllinen tai haitallinen, on sirppisoluanemiaa aiheuttava muutos. Yhden sairautta kantavan geenin periminen suojaa malarialta, kun taas isältä tai äidiltä saatu viallinen geeni aiheuttaa sirppisoluanemiaa. Vaikka sekä isä että äiti olisivat sirppisoluanemiamutaation kantajia, piirteestä saattaa silti olla suvun säilymisen kannalta etua, jos perhe asuu malaria-alueella. Laskennallisesti 25 % lapsista perii kaksi geenivirhettä ja sairastuu sirppisoluanemiaan, 50 % perii vain yhden ja on suojassa malarialta, 25 % ei peri yhtään mutaatiota ja on siten samassa malariariskissä kuin muukin väestö. Parhaiten menee toki perheissä, joissa vain toinen vanhemmista on mutaation kantaja, sillä silloin puolet lapsista on suojassa malarialta, eikä kukaan sairastu sirppisoluanemiaan.

Geenimuutokset voivat olla siis hyödyllisiä tai haitallisia. Peittyvästi periytyvät eli resessiiviset sairaudet edellyttävät geeniparin

kummankin kappaleen mutaatiota, kun taas vallitsevissa eli dominanteissa taudeissa yksi mutaatio riittää. Jos esimerkiksi kummallakin vanhemmalla on yksi viallinen ja yksi ehjä *xeroderma pigmentosum* -geeni, heidän lapsillaan on 25-prosenttinen riski saada kummaltakin mutatoitunut geeni ja sairastua mainittuun tautiin. Tällaisissa peittyvästi periytyvissä oireyhtymissä yhden geenivirheen kantaminen ei johda mihinkään, mutta kun sekä isältä että äidiltä peritty geeni on viallinen, potilaalla todetaan periytyvä sairaus, tässä tapauksessa alttius ihon kasvaimiin.

Syöpägenetiikassa yleisempiä ovat kuitenkin vallitsevasti periytyvät oireyhtymät, joissa sairastumisalttiuteen riittää yhden geeniparin periytyvä mutaatio; terve kopio mutatoituu potilaan elämän aikana. Tällaisissa perheissä puolet lapsista perii viallisen geenin vanhemmaltaan. Tällaisia oireyhtymiä on esimerkiksi familiaalinen adenomatoottinen polypoosi, Li-Fraumenin oireyhtymä, Lynchin oireyhtymä, periytyvä rinta- ja munasarjasyöpä, von Hippel-Lindau -oireyhtymä ja monet muut, jotka yhdessä saattavat aiheuttaa noin 5–10 % kaikista ihmisten syöpätapauksista.

Periytyvä syöpäoireyhtymä voi siis johtua yhdestä ainoasta mutaatiosta, mutta kliinisesti ilmentyvissä kasvaimissa eli syövissä, jotka todetaan – olipa taustalla periytyvä oireyhtymä tai ei – mutaatioita on satoja. Luultavasti kuitenkin kaikki kasvaimet alkavat siitä, että jokin mutaatio antaa solulle jonkin kasvuedun. Useimmissa tapauksissa perimän korjausmekanismit korjaavat virheen tai, jos tämä ei onnistu, solu todetaan vialliseksi ja sen itsetuhojärjestelmä käynnistyy. Joskus mutaatio voi kuitenkin jäädä havaitsematta, ja normaaleja soluja nopeammin kasvavaan solujoukkoon eli klooniin voi tulla lisämutaatioita. Uudet mutaatiot lienevät pääosin haitallisia niiden sattumanvaraisuuden vuoksi, jolloin immuunijärjestelmä havaitsee ja hävittää kloonin. Joskus kuitenkin lisämutaatiot antavat kloonille hyödyllisiä lisäominaisuuksia. Kyseessä on täsmälleen sama prosessi kuin eliölajien evoluutiossa, mutta se on valtavan paljon nopeampi.

Albert de la Chapellen, *Lauri Aaltosen* ja muiden kollegojen työ

Helsingin yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa oli osoittanut, 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 tuumorisuppressorigeenejä, toisin sanoen tarvitaanko geenin kummankin parin (toinen isältä toinen äidiltä) mutaatio vai riittääkö yksi, kuten onkogeeneissä.

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 vieraillut *Albertin* toimistossa joulukuussa 1993, aloittanut laboratoriossa tammikuussa 1994, ja saman vuoden joulukuussa tulokset oli jo julkaistu *Nature Genetics* -lehdessä, joka on alan parhaita julkaisusarjoja.[4]

Tämä täytti ja ylitti tiedekunnan vaatimukset syventävät opinnot -opintojaksolle , jota olin suorittamassa. Työ oli ollut mukavaa, joten kysyin *Laurilta*, olisiko mitään muuta, mitä voisin tehdä. Hän kertoi, että on perheitä, joissa esiintyy Peutz-Jeghersin polypoosi -niminen oireyhtymä. Siihen liittyy suurentunut syöpäriski, mutta sen geneettistä taustaa ei tunnettu. Hän ehdotti, että käyttäisin uutta menetelmää (vertaileva genominen hybridisaatio) 18 polyypin eli kasvaimen tutkimiseksi, jotka oli kaikki kerätty yhdestä potilaasta. Polyypit eivät ole syöpäkasvaimia, vaan ”hyvänlaatuisia” kasvaimia, mutta Laurin näkemyksen mukaan ne olivat kuitenkin esiastekasvaimia siinä mielessä, että niistä voitaisiin todeta mutaatioita. Lähtökohtana oli, että toistaiseksi tuntematon geeni muistuttaisi tuumorisuppressorigeenejä siten, että toisessa alleelissa olisi periytyvä mutaatio ja toinen alleeli olisi inaktivoitunut potilaan elämän aikana. ”Kahden osuman hypoteesin” kehitti *Carl O. Nordling* vuonna 1953,[5] ja sen teki tunnetuksi *Alfred G. Knudson* vuonna 1971.[6]

Opeteltuani menetelmän ja analysoituani näytteet, kävi ilmi että suurin osa esiastekasvaimien perimästä oli aivan normaalia, mutta kromosomin 19:n lyhyt käsivarsi puuttui osassa polyypeistä. Löydös ei ollut erityisen dramaattinen, eikä käyttämäni menetelmä ollut erityisen hyvä sen analysoimiseen, joten ymmärrettävästi *Lauri* ja *Albert* eivät ymmärrettävästi olleet vakuuttuneita. Heidän ehdotuksestaan pyrin varmistamaan tuloksen samalla menetelmällä, jota olin käyttänyt ensimmäisessä projektissani. Ymmärtääksemme paremmin, mikä osa polyypistä sisälsi mutaatioita, olimme yhteydessä University of Southern California -yliopiston tutkijaan, joka oli kehittänyt *Selective Ultraviolet Radiation Fractionation* (SURF) -menetelmän. Mies oli innokas surffaaja, mikä oli varmasti innoittanut häntä nimen valinnassa. Kyseisellä menetelmällä oli mahdollista eristää DNA vain muutamasta sadasta solusta, ja siten keskittyä vain tiettyyn solutyyppiin sellaisissa kudoksissa, joissa on useita erilaisia alueita.Työskentelin muutaman viikon hänen laboratoriossaan Los Angelesin pahamaineisella East Sidella, ja pystyimme

tarkentamaan geenivirheiden sijaintia sekä kudos- että kromosomitasolla.

Heti Suomeen palattuani tein kytkentäanalyysin Peutz–Jeghers -perheillemme, ja pari päivää myöhemmin olin löytänyt ensimmäisen syöpää aiheuttavan geenini. Artikkeli aiheesta julkaistiin *Nature Genetics* -lehdessä [7] seuraavana vuonna, mutta pian ymmärsin, että työ oli vasta alkanut. Genetiikan kulta-aika oli jo käynnissä, ja menetelmät geenivirheiden yksilöimiseksi ja määrittelemiseksi olivat olemassa. Koska olimme heti julkaisseet geenin sijainnin, tiesimme että monet ryhmät maailmalla tulisivat kilpailemaan geenin tunnistamisessa ja oireyhtymän aiheuttavien mutaatioiden kuvaamisessa. Geenin sijainnin tietämisestä on pitkä matka mutaatioiden tunnistamiseen. Asiaa voisi verrata siihen, että kytkentäanalyysillä voidaan selvittää talon sijainti jossakin kaupungissa. Tarvitaan vielä paljon työtä, jotta rakennus paikannetaan kaupunginosaan, jollekin kadulle, ja selvitetään talon numero. Puhumattakaan siitä, jos halutaan selvittää, kuinka monta huonetta talossa on, kuka siellä asuu ja mitä asukkaat tekevät. Tämä urakka oli vielä edessäpäin.

Tautia aiheuttavien mutaatioiden osoittaminen, niiden kulkeminen sairauden mukana sukupuussa ja mutaatioiden puuttuminen terveistä ihmisistä olisi lopullinen osoitus siitä, mistä oireyhtymä johtuu. Ihmisen jokainen solu sisältää kaikki 23 kromosomiparia, joissa on 20 000 geeniämme. Keskimäärin geenejä on siis 1000 per kromosomi, joskin kromosomien koko vaihtelee. Kromosomi 1 on isoin kun taas pienessä Y:ssä on vain joitakin geenejä, vaikka juuri se tekeekin osasta meistä miehiä. Myös geenien tiheys vaihtelee. Eniten geenejä on kromosomien päissä. Kromosomin 19 lyhyen käsivarren pää, johon geenimme oli paikantunut, on yksi geenitiheimmistä alueista genomissa, joten geenivirheiden metsästys ei tulisi olemaan helppoa.

Periytyvät syövät ovat väestön tasolla melko harvinaisia ja selittävät yhteensäkin ehkä vain joka kymmenennen syöpätapauksen. Tiedemiehet ja -naiset ovat kuitenkin erittäin kiinnostuneita niistä, sillä on käynyt ilmi, että samat geenit ovat tärkeitä myös ei-periyty-

vissä eli sporadisissa syöpätapauksissa. Periytyvät syndroomat ovat auttaneet löytämään merkittävän osan syöpägeeneistä, jotka yleisimmin mutatoituvat ihmisen elämän aikana ja aiheuttavat ”tavallisia” ei-periytyviä syöpä. Jos kuitenkin mutaatioita sattuu ituradan soluissa eli siittiöissä tai munasoluissa, tai alkiokehityksen aikana, ne voivat siirtyä seuraaville sukupolville.

Toiveissa oli myös se, että geenivirheiden identifiointi olisi voinut nopeastikin johtaa lääkkeiden kehittämiseen, kuten monet prekliiniset tutkimukset ovat antaneet ymmärtää. Tämä ei ole kuitenkaan toteutunut syistä, joita käydään läpi tässä kirjassa. Periytyvien oireyhtymien tutkiminen on kuitenkin auttanut ymmärtämään syöpägeenien normaalia ja epänormaalia toimintaa paljon enemmän kuin mitä aluksi olisi voitu uskoa. Tärkeää on ollut myös neuvonta ja syövän esiasteiden seuranta, jota on voitu toteuttaa näissä riskiperheissä. On myös yhä enemmän näyttöä siitä, että seurannasta ja seulonnasta on sukujen jäsenille todellista hyötyä, sillä kuolleisuus ja sairastuvuus ovat vähentyneet. Esimerkiksi periytyvää paksusuolen polypoosia sairastavan potilaan paksusuoli voidaan poistaa, jolloin paksusuolisyöpä estyy. Periytyvää rintasyöpägeeniä kantavan potilaan rintarauhaskudos voidaan korvata implantilla, jolloin rintasyöpä voidaan välttää. Monet riskisukujen jäsenet pelkäävät syöpää, vaikka he eivät ole geenivirheen kantajia. Geenitestauksella näiden ihmisten huolta voidaan vähentää ja tarpeettomat seulonnat lopettaa.

Kun olin nuori ja innokas, en osannut pelätä kivenkovaa kilpailutilannetta, joten jatkoin tutkimusryhmämme päätutkijana geeninmetsästystä. Aluksi tutkimme Peutz-Jeghers -perheitä mahdollisimman tarkasti kaventaaksemme kromosomin 19p kriittistä aluetta. Tutkimusyhteistyön avulla alue pilkottiin pienempiin palasiin, joita oli helpompi tutkia laboratoriossa. Menetelmässä käytettiin bakteerien ja hiivan keinotekoisia kromosomeja, mikä kuulostaa eksoottiselta, mutta tarkoittaa vain sitä, että ihmisen genomin osia kasvatettiin näissä eliössä, joita on helppo manipuloida molekyylibiologian keinoin. Ihmisen genomiprojektin kiihtyessä täyteen vauhtiinsa, käyttöön tuli myös proteiineja koodittavien DNA-fragmenttien kirjastoja. Lyhyessä ajassa melkein kaikista ihmisen geeneistä oli olemassa pätkiä näissä kirjastoissa, mikä mahdollisti geenin monistamisen mutaatioanalyysiä varten. Konsortiomme koko kasvoi nopeasti 25 henkilöön kuudesta eri maasta ja kolmesta maanosasta. Ison tutkijajoukon koordinointi on kovaa työtä, mutta siinä apuna oli uusi teknologia nimeltään sähköposti. Jälkikäteen on järkyttävää huomata, kuinka nopeasti sähköinen viestintä on muuttanut maailmaa; tuolloin sähköposti oli tuolloin vasta tulossa laajempaan käyttöön, ja suurin osa ihmisistä pärjäsi mainiosti ilman sitä.

Tehdessäni väitöskirjaa opintojen ohessa, pystyin yleensä pysymään muiden opiskelijoiden tahdissa siedettävin arvosanoin. Epäilen, etteivät arvosanani olisi olleet sen parempia, vaikka en olisikaan viettänyt iltojani ja viikonloppujani labrassa. En uskonut silloin enkä usko nytkään, että hyväksi lääkäriksi oppii loputtomalla pänttäämisellä. Saattaa tietenkin olla niinkin, että yritän vain järkeistää laiskuuttani. On selvää, että tietyt teoreettiset asiat pitää oppia voidakseen toimia olla lääkärinä, sillä lääketiede perustuu luonnontieteisiin. Itse asiassa pelkästään lääketieteen perusteissakin on aika paljon oppimista. Suurin osa tenttikysymyksistä on kuitenkin nippelitietoa, joka muuttuu ajan kuluessa ja on helposti tarkistettavissa jostain; aikoinaan tarkistettiin oppikirjasta, nykyään internetistä. Opinnoissani olin erityisen kiinnostunut patologiasta, genetiikasta ja onkologiasta, ja pian ymmärsin, että jos päätyisin tekemään jonkinlaista kliinistä työtä, se olisi syöpätautien parissa.

Syöpätaudeissa kiehtovaa on niiden haastavuus, ja se, että niissä on lääketieteen isoista osa-alueista eniten uusien hoitojen tarvetta. Siten myös yhden ihmisen panos voi olla merkittävämpi kuin joidenkin yksinkertaisempien ongelmien ratkaisussa. Kuten *Tuntemattoman sotilaan Rokka* toteaa: *”Kuule, Vänskä. Mis sie tarvitset oikei hyvvää miestä? Täs siul on sellane.”*[8]

Olin järkyttynyt syöpään liittyvistä numeroista.[9] Samalla kun sydän- ja verisuonitautikuolleisuus, ja infektioihin liittyvä kuolleisuus olivat nopeassa laskussa, ja ihmisten keskimääräinen elinikä nou-

sussa, syövästä oli jo 1990-luvulla kehittynyt huomattava kansanterveysongelma, joka on sittemmin vain pahentunut. Joidenkin arvioiden mukaan jopa puolet nykyään elossa olevista ihmisistä tulee sairastumaan syöpään jossakin vaiheessa elämäänsä, ja jopa kolmannes meistä kuolee syöpään.[10] Suomessa todettiin vuonna 2012 yli 30 000 syöpätapausta, kun syntyneitä lapsia oli noin 60 000.[11] Samana vuonna yli 12 000 suomalaista kuoli syöpään, kun yhteensä kuolleita oli noin 51 000. Tällä hetkellä joka kolmas ”syöpäiässä” oleva suomalainen sairastuu, ja syöpä on kuolinsyy lähes neljänneksellä kuolleista. Koska syöpään sairastutaan yleensä varttuneella iällä, nykyään elossa olevien ihmisten syöpätapauksista suurin osa on vielä edessäpäin, mikä selittää yhä synkkenevät sairastumis- ja kuolleisuusluvut.

Syövän hoidon osuus terveydenhuollon kokonaiskustannuksista on pystytellyt alle viidessä prosentissa, vaikka syöpätapausten lukumäärä ja niiden aiheuttama kuolleisuus on noussut nopeasti. [12] Syövän hoito oli, ja on edelleen huomattavan aliresurssoitua. Minun oikeustajuni mukaan resursoinnin pitäisi olla suhteessa taudin vakavuuteen, sen aiheuttamaan henkiseen ja fyysiseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen. Mitä vakavammasta sairaudesta on kysymys, sitä enemmän tutkimukseen ja sairauden hoitoon pitäisi satsata. Ja mikään tauti ei ole vakavampaa kuin syöpä.

Geenivirhe löytyy

Se oli kiireistä aikaa. Tyypillinen päiväni alkoi lääkiksen luennoilla tai ryhmäopetuksissa, ja jossain vaiheessa iltapäivää livahdin laboratorioon, jossa viivyin usein kahdeksaan, toisinaan kymmeneen tai yli puolenyön. Ei ollut lainkaan harvinaista, että kello läheni kolmea, kun hyppäsin fillarin selkään ja poljin kotiin nukkumaan. Viikonloppuisin pyrin osallistumaan kaikkiin mahdollisiin juhliin, mutta aikainen herätys ja paluu töihin labraan ei ollut tuohon aikaan minkäänlainen ongelma. Ja illalla seuraaviin bileisiin ja sitten sun-

nuntaina taas töihin. Tietyssä vaiheessa työskentelin laboratoriossa yli kolmenasatana perättäisenä päivänä, muutamaa ulkomaantai kotimaanmatkaa lukuun ottamatta. Jos tulossa oli tentti, yritin lukea muutaman tunnin joka päivä, sillä aikaa kun kokeet olivat muhimassa labrassa. Usein koko yön mittaisiin pänttäyssessioihin oli kuitenkin tarpeen tankata kofeiinia ja glukoosia, mentävä sitten tenttiin ja tentistä suoraan sänkyyn. Geeninmetsästyksen kiihtyessä otin kuitenkin vuoden vapaata opinnoista keskittyäkseni tavoitteen saavuttamiseen.

Syksyllä 1997 kollegani *Stina Roth* oli määrittänyt kandidaattigeenien emäsjärjestystä potilasnäytteistä, mutta ei ollut ehtinyt analysoida tuloksia ennen kuin lähti kurssille Sestri Levanteen Italiaan. Ohjaajamme *Lauri Aaltonen* huomasi sekvenssiprintit *Stinan* pöydällä ja pyysi minua vilkaisemaan niitä, sillä ne näyttivät jännittävällä tavalla oudoilta. Osassa tulosteista emäsjärjestyksiä näytti oleva kaksi päällekkäin, ikään kuin silmät olisivat nähneet kaksoiskuvan. Genetiikassa tällainen ilmiö voi johtua siitä, että geenin emäsparit eivät olekaan identtisiä, vaan toisesta puuttuu jotain, jolloin emäsjärjestys sekoittuu, jos sekvenssit laitetaan alkamaan samasta kohdasta. *Lauri* toi paperinipun minulle ja pyysi minua selvittämään emäsjärjestyksen ja siitä seuraavan proteiiniketjun. Muutaman minuutin jälkeen totesin: *”Stop kodoni!”* Kodoni on kolmen emäksen rykelmä eli proteiinin koodi, ja stop kodoni tarkoittaa emäskolmikkoa, joka antaa loppusignaalin. Epänormaalissa paikassa sijaitseva stop kodoni johtaa siihen, ettei kyseistä proteiinia synny, tai se on viallista. Tällaisen löydöksen tulkinta on erinomaisen helppoa, koska sillä on niin selvä vaikutus proteiinin ominaisuuksiin.

Olimme löytäneet sen! Muutaman minuutin jälkeen pinon printeistä löytyi mutaatioita muistakin suvuista, ja kaikki sijaitsivat geenissä nimeltä LKB1. Geeni oli tuttu jo entuudestaan, ja sen proteiinituote kuului kinaasien ryhmään. Kinaaseilla on keskeinen merkitys solujen sisäisessä tiedonkulussa ja proteiinisynteesissä, joten niillä voidaan helposti otaksua olevan rooli melkein missä sairaudessa tahansa, mukaan lukien monenlaisten syöpäkasvaimien synnyssä.

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 epäreiluudesta, 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-

kustantamot eivät eroa tässä suhteessa mitenkään muista. Käytössä tuntuu olevan kaksi eri standardia, sillä julkaisuhalukkaita tutkijoita koskee monet eri säännökset ja vaatimukset, kun taas lehdillä ja niiden päätoimittajilla on vain vähän rajoituksia.

Monia tiedemiehiä on pitkään harmittanut tiedekustantamoiden harjoittama tutkijayhteisön hyväksikäyttö. Tutkijat esimerkiksi tekevät julkaistavaksi lähetettyjen artikkeleiden vertaisarvion ilmaiseksi, kun taas kustantamot tavoittelevat voiton tekemistä. Tulot kerätään kolmesta eri suunnasta, lehtien tilausmaksuista, mainoksista ja julkaisumaksujen keräämisestä kirjoittajilta. Eikö ole jotain omituista siinä, että työskentelemme ilmaiseksi lehden hyväksi, mutta kun on aika lähettää oma artikkelimme lehteen, joudumme maksamaan sen julkaisemisesta? Yleensä maksu on sivuperusteinen, esimerkiksi parisataa euroa per sivu, mutta värikuvista ja normaalia pidemmistä artikkeleista maksetaan ylimääräistä, vaikka vaatimus ylimääräisen datan tuottamiseen tulisikin lehden suunnasta. Joissakin lehdissä kirjoittajia laskutetaan jo siitä, että lehti suostuu vastaanottamaan artikkelin arvioitavaksi. Jos artikkeli hyväksytään, tekijänoikeus siirtyy useimmiten lehdelle.

Perinteisesti suurin osa kustantamoiden voitoista on syntynyt tilausmaksuista. Tieteellisten kirjastojen on käytännössä pakko tilata keskeisimmät julkaisusarjat, jotta tutkijoilla on pääsy artikkeleihin, joten kustantamot voivat hinnoitella ne mielensä mukaan. Julkaisusarjojen tilaukset myydään paketteina, joissa voi olla jopa satoja eri julkaisusarjoja. Silloin kirjastojen ei ole mahdollista ostaa vain haluamiansa lehtiä, vaan niiden on samalla on pakko ostaa saman kustantamon sadat muutkin lehdet. Oleellinen tekijä tilausmaksun hinnoittelussa on lehden impaktifaktori, vaikuttavuuskerroin, joka tarkoittaa lehden artikkeleihin kohdistuvien viittausten keskimääräistä vuosittaista lukumäärää julkaisua seuraavan kahden kalenterivuoden aikana. Mitä korkeampi kerroin on, sitä korkeammaksi lehden tilausmaksun voi hinnoitella, ja sen enemmän huippujulkaisusarjaan voi koplata vähemmän kiinnostavia lehtiä. Yksittäiset henkilöasiakkaat tilaavat tiedelehtiä vain harvoin, joten kustanta-

moiden voitot kääritään itse asiassa lähinnä verovaroista tai säätiöiden rahastoista.

Avoin julkaisu, *open access,* on mielenkiintoinen konsepti. Se tarkoittaa sitä, ettei lehdillä ole tilausmaksua, vaan artikkeleiden lukeminen verkon kautta on kaikille ilmaista. Tämä on merkittävä edistysaskel tiedon avoimuuden kannalta, mutta esiin on tullut uusia ongelmia. Osa ensimmäisistä *open access* -lehdistä ei tavoitellut voittoa, mutta siitä huolimatta julkaiseminen niissä maksoi 1000– 3 000 euroa. Maksajina olivat taas tutkijat, tai siis itse asiassa veronmaksajat ja säätiöt. Sittemmin kustantamot ovat vainunneet ansaintamahdollisuuden, ja voittoa tavoittelevia *open access* -lehtiä on ilmaantunut tuhansittain.

Ansaintalogiikka perustuu siihen, että *open access* -lehden perustamiskulut ovat minimaalisia. Tiedejulkaisun perustamista ei säännellä millään tavalla, joten kuka tahansa voi perustaa sellaisen ja ryhtyä kustantajaksi. Toimitustyöhön sisältyvät palvelut voidaan ostaa halvalla Aasiasta, ja jokaisesta julkaistusta artikkelista voidaan laskuttaa tutkijaa. Vertaisarviointi voi viedä aikaa ja pahimmillaan johtaa artikkelin hylkäämiseen, jolloin rahat artikkelistakin jäävät saamatta. Sen vuoksi jotkut *open access* -lehdet minimoivat tämän vaiheen. Oleellisin asia on saada tukijat lähettämään artikkelinsa juuri tähän lehteen eikä johonkin sadoista muista mahdollisista *open access* -lehdistä. Julkaisuja markkinoidaan sähköpostikampanjoilla, harhaanjohtavilla verkkosivuilla, tekaistuilla toimituskuntalistauksilla ja valitsemalla lehdille nimiä, jotka ovat hyvin lähellä arvostettujen, asemansa jo vakiinnuttaneiden julkaisujen nimikkeitä. On usein vaikeaa erottaa, mikä on luotettava julkaisufoorumi ja mikä ei. Tutkijan on perehdyttävä lehtiin perinpohjaisesti välttyäkseen tulemasta höynäytetyksi.

Vaikka ns. avoimeen julkaisemiseen liittyy ongelmia, on todennäköistä, että se tulee kuitenkin syrjäyttämään perinteisen, tilausmaksuihin perustuvan tiedejulkaisemisen. Aivan samalla tavalla kuin muiden ohella Napster, iTunes ja Spotify mullistivat musiikkiteollisuuden. *Open access* -toiminnan johtava kriitikko on *Jeffrey Beall*,

joka kirjoittaa blogia ja pitää mustaa listaa kustantamoista ja lehdistä, joita hän pitää huonolaatuisina.[13]

Palatakseni Peutz–Jeghers -geenin etsintään, kilpajuoksu julkaisemisen suhteen päättyi tasapeliin. Entinen kumppanimme julkaisi *Nature Genetics* -lehdessä,[14] ja me julkaisimme samalla viikolla *Nature*-lehdessä,[15] jotka ovat kummatkin erinomaisia julkaisusarjoja. Vaikka olimme onnistuneet niukasti välttymään suurelta pettymykseltä, kokemus oli raskas. Kollaboraattorimme oli junaillut itselleen ensimmäisen kirjoittajuuden – mikä tarkoittaa biotieteissä henkilöä, joka on suorittanut suurimman osan työstä – hyödyntäen ison konsortion tuottamaa tietoa. Tutkimuskonsortiomme oli ollut olemassa jo ennen kyseisen henkilön liittymistä siihen, joten valtaosa datasta oli sellaisten henkilöiden tuottamaa, joita hän ei ottanut mukaan kirjoittajiksi. Ellemme olisi sattumalta kuulleet hänen julkaisusuunnitelmistaan, emme ehkä olisi ehkä ehtineet julkaista omaa artikkeliamme samaan aikaan. Artikkelimme arvokkaassa lehdessä olisi voinut jäädä kokonaan julkaisemattakin, sillä toisia palkintoja ei tieteessä jaeta. Tieteen pelisäännöt perustuvat totuttuihin käytäntöihin ja historiallisiin traditioihin. Toimintaa sitovia lakeja tai asetuksia ei juurikaan ole.

Tästä kokemuksesta opin ainakin sen, että kukaan ei omista tietoa, jota tiedeprojekteissa syntyy. Vaikka voitaisiin todistaa, että yhteistyökumppanimme hyödynsi meidän muiden generoimaa dataa ja julkaisi löydöksen omanaan (on toki muistettava, että hänellä saattaa olla oma versionsa tapahtumien kulusta), kyseessä ei ole varkaus lain tarkoittamassa mielessä. Ei siitäkään huolimatta, että julkaisut vaikuttavat oleellisesti tutkijoiden mahdollisuuksiin saada jatkorahoitusta tutkimushankkeilleen sekä työtilaisuuksia ja virkoja yliopistoissa. Tutkijoiden toimeentulo riippuu lähes suoraan julkaisuista ja niiden vaikuttavuudesta, joten tavallaan informaation varastamisella on samat seuraukset kuin perinteisemmällä varkaudella. Jälkimmäisestä kuitenkin saa rangaistuksen, kun taas edellä mainitusta palkitaan. Asiasta ei ole tietenkään olemassa tilastoja, mutta kahvipöytäkeskustelujen perusteella tällaiset tapahtumasar-

jat eivät ole harvinaisia.

Tässä vaiheessa minulla oli riittävän monta julkaistua artikkelia väitöskirjaani varten, joten hyvästelin ohjaajani ja palasin lääkikseen vielä viimeiseksi vuodeksi ja päätin ryhtyä kliinikoksi.

Ensiaskeleet kliinikkona

Tohtorin tutkinnon suoritettuani työskentelin ensimmäisessä kliinisessä kesätyöpaikassani ja nautin siitä. Huomasin kuitenkin kyseleväni koko ajan *”miksi”* ja yrittäväni ymmärtää, miksi potilaita hoidettiin niin kuin hoidettiin. Kliinisessä lääketieteessä on useita sukupolvia ylittäviä perinteitä, jotka siirtyvät eteenpäin mestari–kisälli-menetelmällä, eikä kaikkiin toimintatapoihin ole tieteellisiä syitä, vaan ne perustuvat ainoastaan totuttuun käytäntöön. Lääketiede on vain osin tiedettä ja loput on taidetta. Huomasin kesän aikana, että sisätaudit, joissa taiteella ja perinteillä on erityisen suuri rooli, eivät olleet minun juttuni. Lääkiksen viimeiset kuusi kuukautta olivat tuolloinkin harjoittelujaksoja. Työskentelin harjoittelijana kuukauden syöpätautien klinikalla. Tämä kokemus vahvisti käsitystäni siitä, että jos ryhtyisin kliinikoksi, alani olisi syöpätaudit.

Olin ollut puoli vuotta poissa laboratoriosta, loppuun palamiseni oli ohi, joten aloin tuntea vetoa takaisin. Halusin kuitenkin tehdä jotakin kliinisempää, joten keräsin tiedot siitä, miten periytyvää paksusuolisyöpää sairastavat potilaat olivat reagoineet sytostaattihoitoihin. Projekti oli mielenkiintoinen, ja sitä koskeva julkaisu oli onnistunut,[16] mutta siltikään ei vielä tuntunut siltä, että työlläni oli tarpeeksi merkitystä. Tuloksien kerääminen muiden tekemästä työstä ei tuntunut tarpeeksi palkitsevalta. Selatessani erästä tiedejulkaisua törmäsin lyhyeen artikkeliin geeniterapiasta. Pidin ajatuksesta heti, sillä kyseessä oli täysin erilainen syövän hoitomuoto. Kuukauden kokemuksellani syöpätautien klinikalta tiesin jo, että levinneitä kiinteitä kasvaimia ei ollut mahdollista parantaa nykyisillä hoidoilla. Mielestäni oli ilmiselvää että tarvittaisiin myös täysin eri

tavalla vaikuttavia hoitoja.

Geeniterapia

Toisin kuin nimestä voisi ehkä päätellä, geeniterapiassa tavoitteena ei yleensä ole potilaan geenien muokkaus, vaan geeninsiirto terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi (Kuva 1, 2). Useimpien geenien tarkoitus normaalissa elimistössä on proteiinien tuotanto. Geeniterapia voidaankin nähdä yksinkertaisimmillaan proteiiniterapiana. Ainoa ero rutiininomaiseen proteiiniterapiaan, esimerkiksi hoitoon insuliinilla, interferonilla, erytropoietiinilla, vasta-aineilla jne. on, että geeniterapiassa käytetään proteiinia koodittavaa geeniä korkean paikallisen ja matalan systeemisen, elimistönlaajuisen proteiinipitoisuuden aikaansaamiseksi (Kuva 3). Koska geeni ei ”kulu”, vaan voi tuottaa rajoittamattoman määrän proteiinia, saadaan aikaan pitkäkestoinen vaikutus.

Geenejä voidaan käyttää esimerkiksi kinaasien tai entsyymien tuottamiseen, sillä kummatkin ovat proteiineja. Edellä mainitut säätelevät lähes kaikkia solun sisäisiä tapahtumia, kun taas jälkimmäiset säätelevät monia elimistön toiminnan kannalta tärkeitä biokemiallisia prosesseja. Proteiinit ja pienet proteiinit, peptidit, säätelevät myös solujen rakennetta ja toimintaa, sekä solujen välistä kommunikaatiota. Ei ole ollenkaan liioittelua todeta, että proteiineilla voidaan ohjata ja säädellä mitä tahansa elimistön prosessia. Siten geeniterapiaa voidaan käyttää melkein mihin tahansa lääketieteelliseen tarkoitukseen, ja toki moniin muihinkin tarkoituksiin. (Kuva 1).

Keskeinen konsepti geeniterapiassa on vektorin eli geeninkuljettimen käsite. Geenit rakentuvat DNA:sta, mutta ”alaston” DNA ei siirry soluihin kovin helposti. Lisäksi elimistössä on mekanismeja, jotka hävittävät vapaan DNA:n. Jotta DNA voi käskyttää solun proteiinituotantoon, se on saatava solun tumaan. Synteettiset geeninkuljettimet, kuten plasmidit, jotka ovat itse asiassa bakteereiden

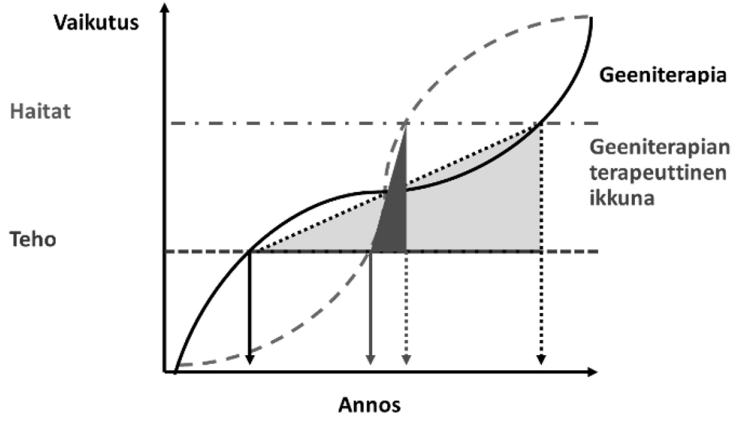
kromosomeja, ja siten stabiileja ja helppokäyttöisiä molekyylibiologian työkaluja, siirtyvät kohtuullisen hyvin soluihin laboratorio-olosuhteissa, kun voidaan käyttää elektroporaatiota (lyhyitä sähköiskuja) tai kemiallisia tehosteaineita. Ihmisissä plasmidivälitteinen geeninsiirto on kuitenkin varsin tehotonta.

Käytännössä kaikki tällä hetkellä toimivat geeninsiirron muodot hyödyntävät viruksia. Virukset ovat luonnon omia geeninsiirtovälineitä, sillä niiden ainoa tarkoitus on siirtää omia geenejään kohdesolujen tumaan. On mielenkiintoinen filosofinen kysymys, ovatko virukset elossa vai eivät, sillä ne eivät pysty lisääntymään itsenäisesti, vaan tarvitsevat isäntäsoluja. Virukset toimivat siten, että ne siirtävät geeninsä isäntäsoluun – yleensä tumaan, silloin kun on kyse DNA-viruksista – ja käskevät solua tuottamaan geeneistä viruksen proteiineja. Virus käskee solua myös monistamaan viruksen perimän, ja lopulta pakkaamaan perimät proteiinirakenteiden sisään. Lopputuloksena on tuhansia tai kymmeniä tuhansia täsmälleen samanlaisia viruksia kuin ne, jotka alun perin siirsivät omat geeninsä isäntäsoluun. Joidenkin virusten jakaantumisen viimeinen vaihe on solun hajoaminen, lyysaantuminen, mitä hyödynnetään esimerkiksi onkolyyttisten virusten suunnittelussa.

Geeniterapian aikaisimmissa toteutuksissa virusten jakaantuminen estettiin korvaamalla kriittisiä virusgeenejä transgeeneillä, virukselle vierailla geeneillä, joita hyödynnettiin terapeuttisen proteiinin tuotantoon. Kun viruksesta oli poistettu ne geenit, joita olisi tarvittu viruksen jakaantumiseen, geeniterapiaan valjastettu solu ei tuottanut uusia viruksia vaan transgeenin tuotetta. 1990-luvun lopulle tultaessa yleisimpiä transgeenejä syövän geeniterapiassa olivat mm. p53-tyyppiset molekyylit. P53-proteiinilla on tärkeitä tehtäviä solujen kasvun säätelyssä, minkä vuoksi p53 on yleisesti mutatoitunut eli viallinen syöpäkasvaimissa – itse asiassa kyseessä on yksi yleisimmistä syöpään liittyvistä mutaatioista. Jos syöpäsolussa p53 on mutatoitunut, ja siihen tuodaan tervettä p53-proteiinia vaikkapa adenoviruksen avulla, se voi tappaa syöpäsolun, tai ainakin herkistää sen sytostaatille tai sädehoidolle.

Kuva 1. Mitä on geeniterapia?

- **Potilaan geenejä 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.**



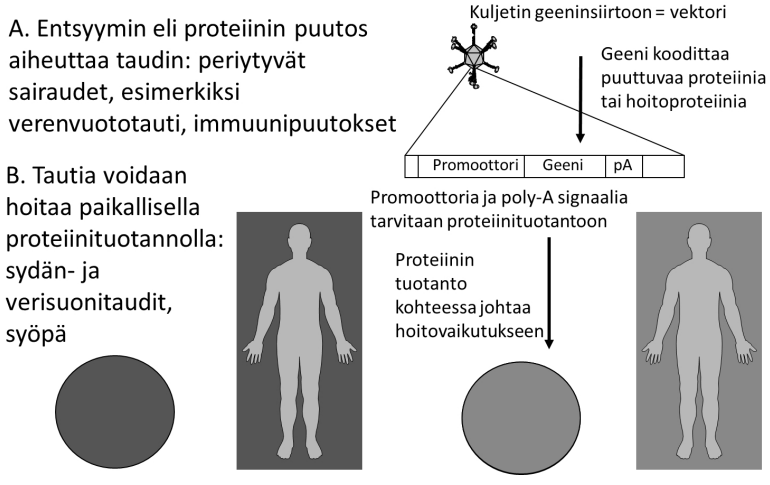
Kuva 2. Mitä terapeuttinen ikkuna tarkoittaa?
Yksinkertaistaen geeniterapia voidaan nähdä hoitomuotona, jossa pyritään lisäämään proteiinipohjaisen hoidon terapeuttista ikkunaa. Kullakin tehoavalla lääkkeellä on olemassa pitoisuus, jossa toivottuja vaikutuksia saadaan (katkoviiva). Annoksen kasvaessa teho voi kasvaa, mutta jossain vaiheessa tulee haittavaikutuksiakin (pisteviiva). Vektoria eli geeninkuljetinta käyttämällä saadaan aikaan proteiinintuotanto paikallisesti, jolloin normaalielimistön lääkepitoisuudet jäävät vähäisemmiksi. Teho voi kasvaa, ilman että haitat lisääntyvät, eli terapeuttinen ikkuna kasvaa (harmaa kolmioalue).

Kiinalaiset saivat ensimmäisinä valmiiksi geeniterapiaan liittyvän kolmannen vaiheen satunnaistetun kliinisen tutkimuksen, mikä johti *Gendicine*-nimisen lääkkeen myyntilupaan Kiinassa.[17] Samanlaisia tuloksia saatiin myös Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa, ja erityisen selviä hoidon hyödyt olivat sellaisten kasvaimien hoidossa, joissa p53:n mutanttia proteiinia ei ollut soluissa suuria määriä. Jos p53 oli mutatoitunut, ja sitä oli suuria määriä, hyöty oli vähäisempi, sillä mutantti p53-proteiini pystyy ”korruptoimaan” terveen p53-proteiinin ilmiössä, jonka tieteellinen nimi on dominantti nega-

tiivinen. Alkuperäisessä yhdysvaltalaisessa tutkimussuunnitelmassa oli tavoiteltu myyntilupaa koko potilaspopulaatiolle, välittämättä tästä tunnetusta ilmiöstä, ja koska tilastollinen merkitsevyys saavutettiin vain mainitussa alaryhmässä, lääke ei saanut myyntilupaa, ja yritys meni konkurssiin.[18]

Toinen klassinen lähestymistapa on hyödyntää entsyymejä, jotka voivat aktivoida esiasteläkkeitä. Esimerkiksi herpesviruksesta voidaan lainata tymidiinikinaasi-nimistä geeniä, jonka proteiinituote aktivoi *gansikloviiri*-nimisen herpeslääkkeen. Herpesviruksen geeni voidaan laittaa esimerkiksi adenovirukseen transgeeniksi, tehdä geeninsiirto kasvaimeen, ja antaa potilaalle sen jälkeen herpeslääkettä, joka tappaa adenovirusta sisältävät syöpäsolut. Tämä lähestymistapa on edellä mainittua tehokkaampi. Myös ”sivustakatsojat”, toisin sanoen lähistöllä olevat syöpäsolut, kuolevat, sillä tymidiinikinaasin aktivoima myrkyllinen *gansikloviiri* voi kulkeutua soluvälilliitosten kautta syöpäsolujen välillä.

Tätäkin lähestymistapaa on tutkittu satunnaistetussa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa. Sen tulos oli myönteinen, mutta tälläkään kertaa myyntilupaa ei myönnetty. Tutkimus on mielenkiintoinen senkin takia, että suomalaisilla oli siinä merkittävä rooli. *Seppo Ylä-Herttuala* Kuopiosta on Suomen johtava geeniterapiavaikuttaja, ja maailmanlaajuisestikin hän on alan johtavia tutkijoita sekä syövän että verisuonisairauksien geeniterapiassa. Hän on perustanut Ark Therapeutics -nimisen geeniterapiayrityksen englantilaisten kollegojensa kanssa. Ark teki useita tutkimuksia aivosyövän eli gliooman hoitamiseksi tymidiinikinaasia koodittavalla adenoviruksella, joka on kauppanimeltään *Cerepro*. Tärkein tutkimus oli kolmannen vaiheen satunnaistettu koe, jossa hoidettiin 250 aivosyöpäpotilasta joko standardihoidolla tai standardihoidon ja geeniterapian yhdistelmällä. Yhdistelmä pidensi aikaa tutkimuksen päätemuuttujaan, joka oli uusintahoidon tarve tai kuolema.[19] Lääketuotanto Ark:n tutkimuksia varten toteutettiin Kuopion yliopistokampuksella sijaitsevissa tuotantolaitoksissa, joten kyseessä oli varsin suomalainen hanke.



Kuva 3. Klassinen geeniterapia voidaan nähdä proteiiniterapiana.
Periytyvät sairaudet johtuvat geenivirheestä, joka johtaa jonkin tietyn proteiini puutumiseen tai virheelliseen toimintaan (A). Tällaisia sairauksia voidaan hoitaa tuottamalla puuttuvaa proteiinia geeniterapialla. Nämä sairaudet ovat melko harvinaisia, mutta monia yleisiäkin sairauksia voidaan hoitaa geeniterapialla (B). Vaikka nämä sairaudet eivät johdukaan yhden proteiinin puuttumisesta, jonkin proteiinin tuotanto paikallisesti voi johtaa hoitovaikutuksiin. Halutun proteiinin tuotanto saadaan aikaiseksi sijoittamalla proteiinin geeni vektoriin promoottorin ja poly-A signaalin väliin. Vektori vie geenin kohdesoluihin joissa proteiinituotanto käynnistyy geenin käskytyksen mukaisesti.

Ark:n lähestymistapa aivosyöpään, yhteen kaikkein vaikeimmista syöpätyypeistä, oli rationaalinen monessakin mielessä. Tuumori leikattiin kasvainmassan minimoimiseksi, ja virusta ruiskutettiin leikkausontelon seinämiin. Gliooman ongelma eivät ole etäpesäkkeet, vaan uusiutuminen muutaman sentin päässä leikkausalueesta. Aivo-

ja ei voi mielin määrin leikellä, mutta niihin voi ruiskuttaa turvallisesti adenovirusta. Tutkimuksen päätemuuttujat oli sovittu Euroopan lääkeviranomaisen, EMA:n kanssa ennen tutkimuksen alkua, ja ne saavutettiin tilastollisesti merkittävällä marginaalilla. Siitä huolimatta *Cerepro* ei saanut myyntilupaa.[20]

Cerepron tarina yhdessä *Glybera*-farssin kanssa, josta kerrotaan myöhemmin lisää, voi herättää kysymyksen, ollaanko EMA:ssa turhan pelokkaita uusien teknologioiden suhteen. Ainakaan eurooppalaisten bioteknologiayritysten sijoittajat eivät ole olleet riittävän kärsivällisiä ja syvätaskuisia vastatakseen EMA:n lisävaatimuksiin. Sekä Ark Therapeutics että *Glyberan* kehittänyt Amsterdam Molecular Therapeutics menivät konkurssiin EMA:n vaadittua lisätutkimuksia siitä huolimatta, että myyntilupaan tähdänneet tutkimukset olivat onnistuneet. Mielestäni EMA:n toiminta oli epäjohdonmukaista. Se sopi tutkimuksen sponsorin, toisin sanoen rahoittajan kanssa tutkimuksen päätemuuttujasta, mutta sitten kun se saavutettiin suunnitellusti, myyntilupaa ei myönnettykään. Julkisesti saatavilla olevista asiakirjoista päätellen EMA:ssa käytiin *Cereprosta* ilmeisen pitkät keskustelut.[21] Aivosyöpä, gliooma, on vaikea sairaus, jonka hoitoon tarvittaisiin kipeästi uusia lääkkeitä.

Tutkimuksen tulokset on julkaistu *Lancet Oncology* -lehdessä vuonna 2013,[22] mutta myös julkaisemattomat tiedot ovat mielenkiintoisia. Euroopan lääkeviraston, EMA:n, huolenaiheet liittyivät hoidon riski/hyöty -suhteeseen, tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden lukumäärään, verrattuna joihinkin aikaisempiin isompiin tutkimuksiin, ja siihen että geeniterapian saaneilla oli enemmän haittavaikutuksia. EMA:n suositus oli, että tehtäisiin uusi tutkimus. Neuvo oli varmasti hyvä ja turvallinen, mutta sijoittajat eivät olleet samaa mieltä: firmalta loppuivat rahat, tuli konkurssi, ja uusintatutkimus jäi tekemättä. Aivosyöpäpotilaat eivät saaneet uutta lääkettä. Sittemmin huhut kertovat, että jokin toinen yritys olisi ostanut lääkkeen immateriaalioikeudet, joten pientä toivonripettä on vielä olemassa.

Tekstikehys 1. Kliinisen tutkimuksen vakiintuneet vaiheet.[23]

Vaihe I: Haittavaikutukset ja turvallisuus. Muissa kuin syöpälääkkeissä hyödynnetään usein terveitä vapaaehtoisia, mutta onkologiassa hoidettavat ovat yleensä potilaita. Yleensä potilaita on pieni määrä, esimerkiksi 15–20.

Vaihe II: Alustava näyttö tehosta. Homogeenisempi potilaspopulaatio kuin ensimmäisessä vaiheessa, enemmän potilaita, tuloksia vertaillaan yleensä "historiallisiin kontrolleihin" eli aiempiin aineistoihin. Usein joitakin kymmeniä potilaita.

Vaihe III: Tehon ja turvallisuuden osoitus. Tyypillisesti hyödynnetään satunnaistamista eli tutkimukseen mukaan otetut potilaat sijoitetaan sattumanvaraisesti joko kokeelliseen tai standardihoitoon. Yli 90 % lääkekehityksen kustannuksista syntyy kolmannen vaiheen tutkimuksista tiukkojen viranomaisvaatimusten ja suuren potilasmäärän vuoksi. Potilaita voi olla satoja tai tuhansia. Keskimääräinen kokonaiskustannus uuden lääkkeen hyväksytyksi saamiseksi oli liki viisi miljardia euroa vuonna 2013.

Perinteisten vaiheiden 1–3 tutkimusten lisäksi on vähemmän hyödynnettyjä tutkimusasetelmia: N=1, Vaihe 0 ja Vaihe IV.

Kiinan kiistämätön johtajuus geeniterapiassa on oma mielenkiintoinen keskustelunaiheensa, mutta mitään yllättävää siinä ei ole, sillä sama maa dominoi useimpia muitakin globaalin talouden osa-alueita 2010-luvulle tultaessa. Jos verrataan geeniterapian alan kliinisten tutkimusten tuloksia Kiinassa ja länsimaissa, voidaan havaita, ettei niissä ole eroa: kiinalaisten syöpä reagoi samalla lailla kuin ei-kiinalaistenkin, eikä tutkimusten suoritustavassakaan ole ollut eroa. Erona länsimaihin kiinalaiset ovat vieneet tutkimuksiaan varsin päättäväisesti eteenpäin kolmanteen vaiheeseen asti, sillä uuden hoidon teho voidaan osoittaa luotettavasti ainoastaan satunnaistamalla. Ehkäpä Kiinan viranomaiset ovat vähemmän ennakkoluuloisia geeni-sanan suhteen, tai kenties Kiinassa on laskettu, ettei

heillä ole varaa hoitaa syöpäpotilaitaan kalliilla ja heikkotehoisilla lääkkeillä kuten lännessä, varsinkaan siinä vaiheessa, kun tupakointi ja saasteet alkavat niittää satoa kaupunkilaistuneen väestönosan 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.[24] Idea on kuitenkin paljon vanhempaa perua. Esimerkiksi *Sinclair Lewis* kuvasi upeassa romaanissaan *Arrowsmith* [25] 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 keripukin estämiseksi vuonna 1753.[26]

Arrowsmithin kliininen koe epäonnistuu. Rutto, eli *yersinia pestis* –bakteeri, leviää saarella niin nopeasti, että lähes koko väestö sairastuu ennen kuin *Arrowsmith* pystyi hoitamaan puolta saaresta faagillaan. Jossain määrin samantyyppinen tilanne vallitsee nykyisessä globaalissa syöpäepidemiassa, joka tappaa kaikissa maissa, kaikissa ikäryhmissä ja sosiaalisissa ryhmissä. Onkologiassa on valtava hoidon tarve ja paljon lupaavia teknologioita, mutta laboratorion ja klinikan välissä ammottava Kuoleman laakso tappaa useimmat projektit.

Tällä vuosituhannella yleisimmin mainittuja syitä satunnaistettujen tutkimusten puuttumiseen tai epäonnistumiseen ovat rahoitusvaikeudet ja liian tiukat viranomaismääräykset. Väittäisin kuitenkin, että paljon enemmän tutkimuksia jää tekemättä loppuun asti – tai itse asiassa niitä ei edes aloiteta – sen vuoksi, että kliinisiin tutkijoihin kohdistuu kohtuuton määrä vaatimuksia, joita asettavat byrokraatit, sääntely- ja hallintovirkamiehet, lakimiehet, toimittajat, säätiöiden edustajat, tyytymättömät jatko-opiskelijat, verovirkailijat, ärtyneet puolisot ja bioteknologiapyrkyrit. Vain todella poikkeuksellisen kärsivällisillä ihmisillä on energiaa yrittää pystyttää kliinistä tutkimusta, ja iso osa heistäkin viisastuu asiaa kerran kokeiltuaan.

Arrowsmithin geeninsiirtoväline oli muokkaamaton bakteerien virus, mutta geenitekniikan kuvasi ehkä ensimmäisenä *Jack Williamson* kirjassaan *Dragon's Island* vuonna 1951.[27] Sekä *Williamsonin* että *Lewisin* kirjat ovat lämpimästi suositeltavaa luettavaa geeniterapiasta ja sen historiasta kiinnostuneille. Kuten klassikoille on ominaista, aika ei juuri ole vaikuttanut teosten ja niiden sisältämien ideoiden toimivuuteen. Kumpikin kirja on edelleen jännittävää lukemista, ja niiden viestitkin ovat jopa ajankohtaisempia kuin kirjoittamishetkellä. Jää nähtäväksi, kohteleeko aika yhtä lempeästi *Will Smithin* elokuvaa *I Am Legend* vuodelta 2007. *Richard Mathesonin* vuonna 1954 ilmestyneeseen kirjaan[28] perustuvassa elokuvassa onkolyyttinen tuhkarokkovirus – jota nykyäänkin tutkitaan syövän hoitomuotona – parantaa syövän maapallolta, mutta pian

tulee esille haittavaikutus. Parantuneet muuttuvat ihmisiä ahmiviksi zombeiksi. *Apinoiden planeetan synty* on toinen tuore elokuva, jonka juoni perustuu siihen, että geeniterapia toimii aluksi hienosti, mutta sitten ilmenee yllättäviä haittavaikutuksia.[29] Enteellisesti *Matheson* ja kumppanit tuntuivat aavistavan, että myös oikeassa elämässä geeniterapia voisi aiheuttaa vakavia haittoja, kuten tässä kirjassa tullaan kertomaan. Zombeja ei vielä ole sentään syntynyt.

Vaikka ajatus geeniterapiasta oli jo esitetty fiktiossa, ensimmäiset tieteelliset sovellukset alkoivat ilmaantua vasta 1980-luvulla. Molekyylibiologia alkoi olla siinä pisteessä, että synteettisiä geneettisiä rakenteita oli mahdollista koota laboratoriossa. *Martin J. Cline* kuului alan pioneereihin onnistuttuaan siirtämään hiiren luuytimeen transgeenin.[30] Tienraivaajille ominaiseen tapaan hän halusi jatkaa hiirikokeista ihmisten hoitamiseen, ja kun hänen oma yliopistonsa Kaliforniassa ei antanut siihen lupaa, hän matkusti vuonna 1980 Italiaan ja Israeliin ja hoiti kummassakin yhden beetatalassemiasta kärsivän potilaan. Kyseinen sairaus johtuu peittyvästi periytyvästä häiriöstä punasolujen hemoglobiinin komponentissa.

Tri Cline keräsi potilaiden luuydintä ja pyrki geeninsiirtoon lisäämällä soluille plasmidin, joka kooditti viallisen geenin tervettä versiota ja palautti solut potilaisiin. Tuloksia ei tiettävästi ole julkaistu, mutta ilmeisesti hoidot olivat turvallisia. Sen perusteella, mitä plasmidivälitteisestä geeninsiirrosta nykyään tiedetään, on epätodennäköistä, että geenivirhettä saatiin korjattua kovinkaan suuressa osassa luuytimen soluja. Tieto hoidoista oli kuitenkin levinnyt Yhdysvaltoihin, ja palattuaan maahan *Cline* joutui kovan kritiikin kohteeksi. Kateelliset kollegat, menestyvien tutkijoiden ikuinen riesa, väittivät hoitoihin liittyvän suuria eettisiä ongelmia. Tapausta tutkiva komitea oli närkästynyt siitä, että *tri Clinella* ei ollut Yhdysvaltain viranomaisten ennakkolupia hoidoille, vaan ainoastaan Italian ja Israelin viranomaisten ja potilaiden luvat. Lääketieteellistä tutkimusta Yhdysvaltain rahoittava kansanterveyslaitos, *National Institutes of Health (NIH)*, keskeytti *Clinen* apurahat, ja polemiikki johti ilmeisesti hänen tutkijanuransa päättymiseen.[31]

Tämä episodi saattoi viilentää translationaalisten geeniterapiatutkijoiden intoa seuraavaksi vuosikymmeneksi. Seuraavat kliiniset edistysaskeleet otettiin vasta 1990-luvulla, tällä kertaa Yhdysvaltain arvostetuimmalla foorumilla, kansanterveyslaitos NIH:n kampuksella Marylandin Bethesdassa. *Steve Rosenberg* ja kumppanit leimasivat T-soluja siirtämällä niihin neomysiiniresistenssigeenin, joka mahdollisti solujen seurannan potilaissa. *Rosenbergia* kollegoineen kiinnosti päätyvätkö T-soluhoidossa annetut solut kasvaimeen, ja näin todettiin tapahtuvan.[32]

Kuva 4. Steve Roseberg, geeniterapian, immunoterapian ja soluterapian pioneeri kirjoittajan kanssa toukokuussa 2014.

Toinen tärkeä tutkimus – ensimmäinen *Martin Clinen* jälkeen – jossa geeniterapiaa pyrittiin käyttämään hoidolliseen tarkoitukseen, tehtiin samalla kampuksella. *French Anderson*, *Mike Blaese*, *Steve Rosenberg* ja muut[33] käyttivät retrovirusta korvatakseen viallisen adenosiinideaminaasigeenin kahden lapsen valkosoluissa. Tämän geenin viallisuus aiheuttaa perinnöllisen ADA–SCID-immuunipuutosoireyhtymän. Hoito vaikutti onnistuneelta, ja lapset olivat elossa useita vuosia myöhemmin. Toinen heistä, *Ashanti DeSilva*,[34] on ollut usein myös julkisuudessa. Pitkässäkin seurannassa hoitogeeniä löytyi potilaiden valkosoluista, mikä osoitti hoidon vaikuttaneen. Täyttä varmuutta geeninsiirron hoidollisesta tehosta ei kuitenkaan saatu, sillä puuttuvaa entsyymiä annettiin potilaille myös suonensisäisesti. Geeniterapiaan yksinään ei uskallettu luottaa.[35] Näiden tutkimusten tärkein saavutus oli siinä, että ne ylipäätään saatiin tehtyä. Tutkijat pystyivät siis ylittämään kaikki regulatoriset,

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.[36] *Mike Blaese* sen sijaan jatkoi menestyksekästä 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 soluhoitojen aloittamisessa.[37]

Soluterapian jättiläiset *Rosenberg*, *Carl June* ja *Malcolm Brenner* ovat muuntaneet immunologian alan perustutkimuksen kliiniseksi immunoterapiaksi, ja alalla on nähty useita läpimurtoja viime vuosina.[38] *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.[39]

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).[40] TIL tarkoittaa hoitomuotoa, jossa kasvaimesta kerätään sinne hakeutuneita valkosoluja. Ne monistetaan laboratoriossa miljardikertaisesti 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,

sillä soluja ei muokata geneettisesti. Ne vain kasvatetaan laboratoriossa interleukiini-2 -nimisellä kasvutekijällä.

Malcolm Brenner ja kumppanit ovat saavuttaneet upeita tuloksia kohdentamalla valkosoluja esimerkiksi neuroblastoomaan assosioituvaan molekyyliin tai Epstein–Barr-viruksen osiin,[41] sillä tämä virus myötävaikuttaa joidenkin imusolmukesyöpien syntyyn ja kasvuun.[42]

Palataksemme Bethesdaan ja 1990-luvulle, *Rosenbergin* ja hänen ryhmänsä pioneerityötä seurasi useita kiinnostavia tutkimuksia. Koska geeniterapia on erittäin looginen lähestymistapa, ja toimii niin hyvin laboratoriossa, ongelmaksi nousi liiallinen optimismi kliinisten tulosten suhteen. Solulinjoista ja eläinmalleista on useimmiten varsin pitkä matka siihen vaiheeseen, että potilaat hyötyvät. Useimmissa 1990-luvun tutkimuksissa hyöty jäi rajalliseksi tai sitä ei saavutettu lainkaan. Yleinen ongelma oli, että mekanismeja ja vuorovaikutuksia ei selvitetty kunnolla. Oltiin ylioptimistisia ja ajateltiin, että jos potilaat paranevat, niin mekanismeilla ei ole merkitystä. Valitettavasti potilaat eivät kuitenkaan parantuneet, ja koska biologisten muuttujien seuraaminen oli laiminlyöty, ei tutkimuksista edes opittu juuri mitään. Oli vain ajan kysymys, milloin ekspertit, nuo tiedemaailman inkvisiittorit ja pyövelit, tulisivat siihen johtopäätökseen, ettei geeniterapia toimi. Hehkutus ja hypetys vaihtuivat toiseen ääripäähän *Jesse Gelsingerin* kuoleman myötä vuonna 1999, josta kerrotaan lisää myöhemmin.

Väitöskirjan jälkeinen tutkimusvaihe

Törmättyäni geeniterapiaan loppuvuodesta 1998 päätin antaa tiedemaailmalle uuden mahdollisuuden. Aloin etsiä tutkimusryhmää, jossa voisin toteuttaa väitöksen jälkeisen tutkimusvaiheen eli postdoc -vaiheen. On uskomatonta, miten nopeasti kommunikaatio on muuttunut reilussa vuosikymmenessä. Toki tiedekin on edistynyt, mutta informaatioteknologia on siirtynyt kävelyvauhdista valon

nopeuteen todella nopeasti. Internet oli olemassa vuonna 1998, mutta sitä ei juuri kukaan käyttänyt, koska sitä ei voinut käyttää juuri muuhun kuin yhdysvaltalaisten yliopistojen kurssiluettelojen selaamiseen. Opetin vanhemmalle kollegalleni *Medlinen* (johtava lääketieteellisten artikkeleiden tietokanta) hakuja ja muistan, miten ällistynyt hän oli niiden helppoudesta verrattuna perinteisiin *Index Medicus* -kirjojen selaamiseen. Sähköposti oli jo olemassa, mutta faksit ja perinteinen posti olivat puhelimen ohella edelleen pääasialliset kommunikaation muodot.

Nykyään olisi helppoa löytää minkä tahansa alan parhaat tutkimusryhmät googlettamalla puoli tuntia, mutta tuohon aikaan tarvittiin pikemminkin salapoliisin taitoja. Hiippailin kirjastossa selailemassa alan lehtiä, lähettelin fakseja saadakseni käsiini alan kokousten ohjelmia ja yritin saada neuvoja kokeneemmilta kollegoilta. Lopulta parhaaksi lähteeksi osoittautui tuoreen geeniterapiakokouksen puhujaluettelo. Tein *Medlinella* hakuja puhujien nimillä ja intuition perusteella arvioin, mitkä aiheet voisivat olla kiinnostavia, kun asiantuntemusta ei ollut.

Pääsin perille noin neljästäkymmenestä ryhmästä, joiden tutkimuskohteena oli syövän geeniterapia. Halusin mennä Yhdysvaltoihin, sillä minulle oli jäänyt sieltä lämpimiä muistoja lapsuuteni ajoilta – vanhempani olivat työskennelleet siellä ollessani 4-, 8- ja 14-vuotias. Vielä tärkeämpi syy oli tietenkin se, että USA oli ja on edelleen ylivoimaisesti johtava maa tieteessä. BTA-faktori (*Been To America*) on edelleen keskeinen tutkijoiden urakehityksessä, vaikka nykyään Euroopassakin on hyviä ryhmiä. Valitsin parikymmentä kiinnostavinta ryhmää ja lähetin niille faksit. Ehkä kymmenen niistä vastasi, ja keskustelujen jälkeen sain lyhennettyä listan kahteen: *Savio Woon* ryhmä New Yorkissa ja *David Curielin* ryhmä Alabaman Birminghamissa. Vierailin kummassakin paikassa ja keskustelin ryhmänjohtajien ja senioritutkijoiden kanssa. New York on mukava paikka vierailla kerran tai pari, mutta en ollut varma halusinko asua siellä. Alabamassa en ollut aikaisemmin vieraillut, mutta huomasin pitäväni kaupungista ja etelän tunnelmasta muutenkin. Päätös siir-

tyä Birminghamiin syntyi kuitenkin lähinnä tieteellisin perustein.

David oli esitellyt minulle onkolyyttiset virukset syövän hoitomuotona, ja pidin ajatuksesta välittömästi. Hänen iso ryhmänsä – luultavasti maailman suurin tuohon aikaan – oli keskittynyt kokonaisuudessaan adenoviruksen käyttöön geeniterapian menetelmänä. Monia muitakin viruksia oli ja on käytössä, ja niillä kaikilla on omat hyvät ja huonot puolensa. Syövän geeniterapiaan adenovirus tuntui sopivan kuitenkin erinomaisesti neljästä yksinkertaisesta syystä: 1) Adenovirusta on helppo tuottaa valtavan paljon, ja tuotanto skaalautuu helposti teollisiin mittoihin. 2) Virus on stabiili, toisin sanoen ei ole odotettavissa, että se muuttuu tuotantoprosessin aikana tai potilaissa. 3) Viruksen biologia ymmärrettiin jo 1990-luvun lopussa melko hyvin, paremmin kuin minkään muun geeniterapiassa käytössä olleen viruksen, mikä mahdollisti virusten muokkauksen geeniterapian käyttöön. 4) Adenoviruksella saadaan aikaan tehokas geeninsiirto ja korkea transgeenin ilmentyminen kohdesoluissa. Toisin sanoen adenovirus on tehokkain geeniterapian väline useimpien kudosten suhteen. Adenoviruksen etuihin voitaisiin lisätä viides kriittinen seikka, joka ei aikoinaan tullut kenellekään mieleen. 5) Adenovirus on erittäin immunogeeninen virus, eli se kykenee herättelemään ihmisen puolustusjärjestelmän syöpäkasvaimen tunnistamiseksi.

Tiedemiehinä emme useinkaan arvosta tuotannon ja tuotettavuuden merkitystä lääkekehityksessä. Saatuani kokemusta biotekнologiayrityksistä ja nähtyäni koko polun laboratoriosta potilaaseen arvostan kahta ensin mainittua ominaisuutta aivan toisella tavalla. Adenovirusta voidaan tuottaa biljoona (10^{12}) kappaletta helposti, tuhat biljoonaa (10^{15}) hiukan yrittämällä, ja huhujen mukaan prosessin voi skaalata triljoonaan (10^{18}) partikkeliin.

Matematiikalla on merkitystä. Periaatteessa oikein tehokasta ja turvallista onkolyyttistä adenovirusta voidaan käyttää minkä tahansa kiinteän kasvaimen (siis muiden kuin leukemian ja lymfooman) hoitamiseen. Vuonna 2013 maailmassa oli noin 15 miljoonaa syöpätapausta, ja jos yksi 6,6 x10^{10} partikkelin injektio olisi riittävä

hoidollisen vaikutuksen aikaansaamiseen, voisimme hoitaa kaikki maailman syöpäpotilaat viruksella, joka saadaan yhdestä tuotantoerästä. Erän tuottamiseen kuluu pari viikkoa, ja jos huomioidaan valmistelut ja laadunvalvonta, kaikille maailman syöpäpotilaille voitaisiin valmistaa syöpälääkettä parissa kuukaudessa. Tämä on tietenkin puhdasta spekulaatiota, mutta kuvastaa sitä, että adenovirusgeeniterapia skaalautuu erittäin hyvin lääketuotantoon. Luvuista voi myös päätellä, ettei adenoviruspohjaisten lääkkeiden hinta tule juurikaan riippumaan tuotantokuluista, jotka ovat vähäiset sitten kun päästään suuriin yksikkökokoihin, vaan viranomaisvaatimusten aiheuttamista kustannuksista.

Jos huomioidaan yllä mainitut adenoviruksen myönteiset ominaisuudet, se on paras vektori käytettäväksi syövän geeniterapiassa.

Geeniterapia tappaa

Tiedonvälitys oli kovin toisenlaista 1990-luvulla, ennen internetin tunkeutumista kaikille elämänalueille, sillä *Jesse Gelsinger* -episodi syyskuussa 1999 oli mennyt minulta kokonaan ohi.[43] Geeniterapian ensimmäinen tuleminen päättyi surullisiin tapahtumiin. *Jesse* oli 18-vuotias mies, jolla oli periytyvä puutos ornitiini transkarbamylaasiksi kutsutussa entsyymissä. Tämä geenivika johtaa maksan pettämiseen kaikissa potilaissa ennemmin tai myöhemmin. *Jessellä* oli jo jonkin verran maksan vajaatoimintaa, mutta hän pystyi kuitenkin osallistumaan kliiniseen tutkimukseen, jossa pyrittiin siirtämään tervettä kopiota mainitusta geenistä potilaiden maksaan. Jos tässä olisi onnistuttu, taudin eteneminen kohti kuolemaa olisi voitu pysäyttää tai ainakin hidastaa sitä. Kokeessa käytettiin ei-jakaantuvaa (ei-onkolyyttistä) adenovirusta, joka oli toiminut hyvin laboratorio- ja eläinkokeissa. Tuohon aikaan adenoviruksen maksavaikutuksia ei tunnettu kovin hyvin, sillä testattaessa niin eläimillä kuin ihmisilläkin virus oli ollut erittäin turvallinen jopa melko suurillakin annoksilla. Tässä tutkimuksessa suurimmat annostasot oli-

vat kuitenkin korkeampia kuin koskaan aikaisemmin, ja virus annettiin suoraan maksaan johtavaan suoneen. *Jessen* tapauksessa hoito johti elimistön massiiviseen sytokiinituotantoon (sytokiinit ovat immuunijärjestelmän välittäjäaineita), mahdollisesti jo vaurioituneen maksan ja ehkä yksilöllisten tekijöiden myötävaikutuksesta. Sytokiinimyrsky aiheutti disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation, monielinvaurion ja lopulta kuoleman. Kuolinsyytutkimuksessa kävi selväksi, että potilaan kuolema oli johtunut geeniterapiasta. Periytyvä geenivirhe olisi johtanut kuolemaan paljon myöhemmin eli tässä tapauksessa hoitoyritys oli nopeuttanut potilaan kuolemaa.[44]

Vaikutusvaltaiset *New York Times* ja *Washington Post*, jotka olivat geeniterapian pahimpia vihollisia tuohon aikaan, kirjoittivat tapahtumista *"Geeniterapia tappoi potilaan"* -tyyppisiä etusivun otsikoita[45], ja kymmenet muut lehdet tarttuivat tarinaan. Yhdysvaltain lääkeviranomainen, FDA keskeytti kaikki geeniterapiatutkimukset kyseisessä yliopistossa ja arvioi uudelleen myös kaikki muut maassa meneillään olleet tutkimukset. Lisää otsikoita seurasi siitä, että päätutkijalla ja yliopistolla oli omistusta yrityksessä, joka oli mukana kehittämässä lähestymistavasta lääkettä. Käytännössä yritysten mukanaolo tavalla taikka toisella on välttämätöntä lääkekehitykselle, ja tämä on yleisesti tiedossa, mutta taloudelliset intressit toivat toimittajien artikkeleihin mukavasti maustetta.

Kuten arvata saattaa, lakimiehet astuivat seuraavaksi kuvaan, ja lopulta *Jessen* perhe haastoi yliopiston oikeuteen, vaikka he aluksi olivatkin pidättäytyneet syytteiden esittämisestä. Perheen tragedia ansaitsee toki kaiken mahdollisen empatian, mutta median hyökkäys yliopistoa ja tutkijoita kohtaan tuntui epäreilulta, kun otetaan huomioon, että adenovirus oli ollut aikaisemmin testattaessa varsin turvallinen sadoilla ihmisillä. Haittavaikutus oli toisin sanoen yllättävä. Kliinisiin tutkimuksiin sisältyy aina epävarmuustekijöitä, muutenhan lääkeaineen oikeaa annosta, tehoa tai haittavaikutuksia ei tarvitsisi tutkia. Arvatenkin potilasinformaatiokaavakkeessa oli varoitettu mahdollisuudesta ennalta arvaamattomiin, vakaviinkin haittoihi. Jälkikäteenkin tarkastellen on epäselvää, miksi *Jessen* elimistö reagoi niin voimakkaasti virukseen. Hän ei ollut edes suurimman annoksen saanut potilas. Siitä voidaan päätellä, että joko adenovirukseen reagoimisessa on yksilöllisiä eroja tai sitten potilaan maksa, joka oli jo vaurioitunut, reagoi jostain syystä herkemmin kuin yleensä. Potilaan periytyvä geenivirhe oli vakava ja olisi johtanut kuolemaan, joten oli selvä tarve jollekin innovatiiviselle hoitoyritykselle. Kaiken lisäksi potilas ja hänen perheensä olivat riskit hyväksyneet. Nämä ovat tietenkin tutkijan ja lääkärin näkemyksiä. Perheen näkemys oli erilainen, kuten voidaan lukea *Jessen* isän blogista.[46]

Potilaan kuoleminen hoitotoimenpiteen seurauksena on aina vakava asia, mutta valitettavasti sellaista tapahtuu. Itse asiassa rutiinihoitojen haittoihin kuolee joka vuosi satoja tuhansia ihmisiä. Melkein kaikkiin lääketieteellisiin hoitoihin ja lääkkeisiin liittyy riskejä, mutta onneksi vakavat haitat ovat yleensä harvinaisia. Kuitenkin kun potilaiden määrä on tarpeeksi suuri, myös kuolleisuus alkaa näkyä tilastoissa.[47] On erityisen harmillista, jos haittaan tai kuolemaan johtanut hoito on suoritettu jonkin pikku vaivan tai vaikka kosmeettisen syyn vuoksi. Muut kuin lääkärit eivät aina muista, että esimerkiksi kaikkiin nukutuksiin liittyy pieni kuolemanriski. Leikkausriskit voivat olla huomattavia, jos potilaalla on yleissairauksia. Sytostaatteihin liittyy usean prosentin "rutiinikuolleisuus". Näistä riskeistä ei kirjoitella lehdissä, mutta kun yksi potilas kuoli geeniterapiatutkimuksessa, kyseessä oli pääuutisaihe, joka käytännössä halvaannutti koko tutkimussuunnan useiksi vuosiksi. Näin kävi, vaikka geeniterapia lähestymistapana on ollut erittäin turvallinen, kun tarkastellaan aihetta kokonaisuutena. Itse asiassa geeniterapia on paljon turvallisempaa kuin vaikkapa kirurgia tai solunsalpaajahoito. Adenoviruksen käyttö syövän hoidossa on ollut suorastaan uskomattoman turvallista, sillä viruksesta aiheutunutta kuolleisuutta ei ole ollenkaan raportoitu, vaikka hoidettuja potilaita on yli 50 000.[48]

Gelsingerin tapaus oli mennyt minulta kokonaan ohi, joten *David Curiel* oli ihmeissään, kun sen välittömissä jälkimainingeissa kuiten-

kin päätin tulla työskentelemään ”pahamaineisen” adenoviruksen kanssa Yhdysvaltain syvään etelään.

Ekspertit julistavat: Geeniterapia ei toimi

Erityisesti ikääntyville yksilöille ominainen konservatiivisuus on johtanut siihen, että aina löytyy eksperttejä, jotka ovat valmiita julistamaan, että jokin uusi keksintö, menetelmä tai teknologia ei toimi. Tämä toistuu tieteen historiassa, ja luultavasti jokainen jotakin uutta keksinyt innovaattori on kohdannut voimakasta vastustusta. Usein kyse on siitä, että ekspertit työskentelevät itse jonkin muun, vanhemman asian parissa, joten ampumalla alas kilpailevia ideoita he ajattelevat saavansa paremmin rahoitusta tai huomiota itselleen. Toinen yleinen syy on se, että ekspertit ovat tyypillisesti vanhempia ja kokeneempia kuin nuoret innovaattorit; ikä ja kokemus tuovat mukanaan arvokasta elämänkatsomusta, mutta myös skeptisyyttä, kyynisyyttä ja konservatiivisuutta. Kateuskin olisi luonnollista, jos omat toiveet ja unelmat ovat jääneet toteutumatta. Tieteessä eksperttien mielipiteillä on suuri merkitys, sillä tutkijoiden rahoitus perustuu vertaisarviointiin. Tieteelliset ansiot ovat varsin subjektiivinen asia, eli nimenomaan mielipiteillä on merkitystä, sillä kyvykkyyttä tutkijana tai jonkin projektin onnistumismahdollisuuksia ja vaikuttavuutta ei voi mitata millään objektiivisella mittarilla. Aiempaa menestystä varten on olemassa joitakin mittareita, mutta rahoituspäätökset ja virkanimitykset tehdään ”kokonaisuus huomioonottaen”, käytännössä mielipiteisiin nojautuen.

Tässä kohtaa lukija jo arvaakin jo, mitä mieltä ekspertit olivat geeniterapiasta *Gelsinger*-tapahtumien annettua lisäpontta heidän kriittisille arvioilleen. Samaa oli toki sanottu monoklonaalisista vasta-aineista, verisuonien kasvua hidastavista lääkkeistä ja syövän immunoterapiasta. Konservatiivisten asiantuntijoiden tuntuu olevan vaikea käsittää, että uudella tavalla vaikuttavien lääkkeiden kehittäminen vie aikaa ja vain harvoin saadaan välittömiä läpimurtoja. Vasta-aineiden ja verisuonikasvua estävien lääkkeiden kehittämiseen meni kolmekymmentä vuotta, mutta nykyään kummatkin lääkeryhmät ovat laajassa rutiinikäytössä. Syövän immunoterapian kehityskaari on ollut vielä pidempi. Alan ensimmäiset kliiniset kokeilut suoritti *William B. Coley* jo 1890-luvulla, ja suurimmat läpimurrot ovat vielä edessäpäin. Vuonna 2011 saatiin jo kaksi ensimmäistä lääkettä markkinoille (*sipuleucel-T* ja *ipilimumabi*), ja vuosina 2014–2015 hyväksyttiin jo useita ryhmän lääkkeitä.

Coleyn aikaansaannokset ja kokeilut muodostavat erittäin jännittävän luvun lääketieteen historiassa, ja aiheesta on kirjoitettu kirjojakin.[49] *Coleyn* ideat heijastuvat myös geneettisen immunoterapian kenttään. Hän kiinnostui raporteista, joiden mukaan potilaiden kasvaimet olivat pienentyneet tai hävinneet bakteeri-infektion vaikutuksesta, ja hän alkoi kokeilla eri bakteerien tahallista tartuttamista sellaisiin syöpäpotilaisiin, joita hän ei voinut kirurgina operoida. Erityisesti *streptococcus pyogenes* -bakteeri vaikutti lupaavalta. Tunnetun taudinaiheuttajan käyttämisestä seurasi toki haittojakin, ja osa potilaista kuoli verenmyrkytykseen. Konkretisoiden translationaalisten tiedemiesten ajattelutavan hän halusi muokata hoitomenetelmää, niin että hyödyt säilyisivät tai ehkä jopa lisääntyisivät, mutta haitoista päästäisiin eroon. Hän arveli bakteerien tuottavan jotakin ainetta, joka aiheutti anti-tuumorivaikutusta. Hän kasvatti bakteereita viljelymaljoilla, keräsi supernatanttia eli soluja peittävää nestettä ja suodatti sitä eri tavoin.

Seuraavaksi hän kokeili kahden eri bakteerin supernatanttien yhdistämistä. Keskeistä hänen hoidoissaan oli niiden yksilöllinen annostelu. Omiin havaintoihinsa perustuen hän arveli, että hyödyt ja haitat liittyivät jotenkin yhteen, tai johtuivat samasta aineesta, sillä eniten hyötyvillä potilailla oli usein myös paljon haittoja. Siksi hän injisoi potilaisiin supernatanttia siihen asti, kunnes potilailla alkoi olla verenmyrkytyksen kaltaisia oireita, kuten kuumetta. Pseudoverenmyrkytystä oli helpompi hallita kuin oikeaa verenmyrkytystä, sillä potilaisiin ei ruiskutettu lainkaan jakaantumiskykyistä taudinaiheuttajaa, vaan ainoastaan supernatanttia. Potilaiden haitat hel-

littivät heti, kun supernatantin injektiot lopetettiin, ja hoitokuolleisuudesta päästiin ilmeisesti kokonaan eroon.

Lääketieteen toimintaympäristö oli 1800-luvun lopulla monella lailla erilainen kuin nykyään, ja esimerkiksi tapausselostukset tai niiden sarjat olivat yleisimpiä. Kontrolloidut tutkimukset oli keksitty konseptina, mutta niitä tehtiin vain vähän, satunnaistetuista tutkimuksista puhumattakaan. Tutkijoiden välinen kateus ei ole kuitenkaan muuttunut runsaassa sadassa vuodessa, sillä *Coleyn* pahin vihamies oli hänen läheinen kollegansa, *James Ewing*, samasta yliopistosta. Tutkijat tekivät aluksi tiivistä yhteistyötä, mutta *Ewing* muuttui pian katkeraksi vihamieheksi, joka käytti ison osan ajastaan *Coleyn* töiden vähättelyyn, mitätöimiseen ja vääräksitodisteluun.

Vuosikymmenestä toiseen toistuvassa asetelmassa, joka ei nykyäänkään ole harvinainen, ja jota on kuvattu hienosti esimerkiksi *Lewisin Arrowsmith*-kirjassa,[50] *Coley* oli innovoiva kliinikko, joka yritti rohkeasti auttaa potilaitaan ja joutui siten alttiiksi kritiikille. *Ewing* oli riskejä välttävä poliitikko, joka työskenteli yliopiston patologian laboratorion muodostamassa turvallisessa linnakkeessa. *Coley* piti omaa praktiikkaansa eli toimi periaatteessa yksityisyrittäjänä. Tämä altisti häntä entisestään kritiikille, sillä niin silloin kuin nykyäänkin, jos lääkärin työstä laskuttaa, sen sijaan että nostaa kuukausipalkkaa, tulee helposti leimatuksi ahneeksi tai vähintään potilaiden ahdingolla rahastavaksi.

Coleyn työt olivat immunologian kannalta uraauurtavia. Osalle hänen kuvaamistaan ilmiöistä on löytynyt tieteellinen selitys vasta sata vuotta myöhemmin. Lopulta on selvinnyt, miten hänen hoitonsa toimivat molekyylitasolla. Kyse on siitä, että supernatantissa olleet bakteerien osaset (endotoksiini) sitoutuvat patogeenejä tunnistaviin reseptoreihin immuunijärjestelmää koordinoivissa soluissa.

Coleyn maine tahrautui kuitenkin *Ewingin* mustamaalaamisen vuoksi sekä myös siksi, etteivät hänen aikalaisensa saaneet aina toistettua hänen kokeilujensa hyviä tuloksia. Joidenkin kirjoitus-

ten mukaan kyse olisi voinut olla siitä, että lääkkeeksi valmistettu *Coleyn toksiini* kärsi laatuongelmista. Lääketuotanto ei ollut tuohon aikaan kovin standardoitua, eikä bakteerien endotoksiinin tuotantoa ymmärretty kunnolla, joten lienee mahdollista, että toksiinia valmistettiin eri tavalla eri lääketehtaissa. Vähintään yhtä tärkeä syy lienee kuitenkin se, että *Coley* annosteli toksiininsa yksilöllisesti. Injektioita jatkettiin, kunnes potilailla oli verenmyrkytyksen kaltainen tila. Tämä edellytti varmastikin kokemusta, rohkeutta ja käytännön osaamista, joka ei ehkä siirtynyt kovin helposti muihin sairaaloihin. Tilanne on analoginen syövän geeniterapiassa, joka usein toteutetaan ruiskuttamalla virusta suoraan kasvaimeen. Toimenpide ei ole röntgenlääkäreille vaikeaa, mutta se pitää tehdä oikein. Jos virus injisoidaan väärään paikkaan, se ei tapa syöpäsoluja.

Toinen lääketieteellinen teknologia, joka ei ole siirtynyt ongelmitta sairaalasta toiseen on soluterapia (engl. *adoptive cell therapy)*. Edelleenkin *Steve Rosenbergin* tulokset NIH:n Bethesdan kampukselta ovat parempia kuin muualla. Se johtuu luultavasti monista pienistä käytännön asioista, joita tehdään eri tavalla eri sairaaloissa. Oikeiden potilaiden valinta kuhunkin hoitoon on keskeistä, ja tärkeää on myös esihoitojen tarpeeksi rohkea toteuttaminen. Keskeisintä on ehkä kuitenkin jälkihoidon eli solusiirrettä ylläpitävän interleukiini-2:n annostelu. Kuten *Coley*, myös *Rosenberg* annostelee ”toksisuuteen asti” ja hän käyttää paljon isompia annoksia kuin eräät kollegansa muualla. Jokainen potilas viedään ”kuoleman kielekkeelle”.[51] Näin toteutettu hoito on riskialttiimpaa ja aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia, mutta ehkäpä hyötykin on suurempi.

Koska *Coleyn* toksiini on immunostimulaattorina epäspesifinen, pienet annokset tuskin riittivät murtamaan kasvaimien aiheuttamaa immunosuppressiota. Potilaan hyöty edellytti annostelua ”toksisuuteen asti”. Viime vuosikymmeninä *Coleyn* toksiinin vaikutusmekanismit ovat alkaneet selvitä. Toksiini sisältää ainakin endotoksiinia ja tuumorinekroosifaktori alfaa (TNFa). Edellä mainittu on bakteerin seinämän komponentti, joka voi stimuloida patogeenien tunnistusreseptoreita (engl. *pathogen associated molecular pattern, PAMP*

receptors).[52] TNFa on voimakkaimpia tunnettuja sytokiineja. Nimensä mukaisesti TNFa voi aiheuttaa kasvaimen suoran kuolion, mutta se on myös voimakas immuunijärjestelmän stimulantti. Sitä on tutkittu monien syöpien hoidossa. Ainetta pidetään kuitenkin niin myrkyllisenä, ja sen puoliintumisaika on niin lyhyt, että sen ajatellaan soveltuvan vain paikalliseen käyttöön, joka voidaan toteuttaa eristämällä etäpesäkkeitä sisältävän raajan verenkierto muusta elimistöstä.[53]

PAMP-molekyylien sitoutuminen reseptoreihinsa on tehokas tapa vähentää kasvaimien aiheuttamaa immunosuppressiota. Kaikki kliiniset kasvaimet ovat kehittäneet immunologisen toleranssin: vaikka immuunijärjestelmä tunnistaa syöpäsolujen osasia epänormaaleiksi, se ei kuitenkaan ryhdy toimiin niiden poistamiseksi, tai toimet eivät ole ainakaan tarpeeksi tehokkaita. Immunologisen toleranssin mekanismeista tiedetään aika paljon. Kasvaimet tuottavat immunosuppressiivisia sytokiineja, kuten transformoiva kasvutekijä beetaa, interleukiini-10:tä, ja kasvain houkuttelee paikalle suppressoivia solutyyppejä, kuten regulaattori-T-soluja ja myeloidisia suppressoreita. Immuunijärjestelmässä on aina kyse tasapainotilasta immuniteetin ja toleranssin välillä, ja vaakakuppi saadaan painumaan edellä mainitun puolelle lisäämällä vaarasignaaleja kasvaimen lähistöllä. Mainitut PAMP-molekyylit ja TNFa ovat voimakkaita vaarasignaaleja, kuten ovat myös onkolyyttisten adenovirusten sisältämät PAMP-rakenteet.[54]

Sota syöpää vastaan

Coley oli käytännön lääkäri, joka taisteli potilaittensa puolesta, eikä hänellä olisi ikinä ollut otsaa julistaa sotaa syöpää vastaan. Sotahan on ensisijaisesti poliittista toimintaa tai politiikan jatke, kuten *von Clausewitz* asian muotoili. Käytännön lääkärinä *Coley* pysyi nöyränä nähdessään potilaittensa kohtalot.

Sota syöpää vastaan julistettiinkin vasta 1970-luvulla, ja siihen

tarvittiin epätodennäköisen pariskunnan yhteistyötä. Sota syöpää vastaan (engl. *War on cancer*) katsotaan usein *Richard Nixonin* aikaansaannokseksi, mutta itse asiassa kampanjan panivat vireille *Mary Lasker* ja *Sidney Farber*. *Rouva Lasker* oli ammattimainen lobbari ja hyväntekeväisyysjärjestöaktiivi, *tri Farber* puolestaan innovatiivinen lastenpatologi. Heidän aggressiiviset menetelmänsä, joihin kuuluivat jättikokoiset mainostaulut ja hyökkäävät kampanjat, herättivät kritiikkiä,mutta olivat toisaalta varsin tehokkaita ja toimivat malleina joidenkin nykyaikaisten hyväntekeväisyysjärjestöjen toiminnalle. He olivat ensimmäisiä, jotka toteuttivat tehokkaasti julkisen ja yksityisen sektorin yhteistyötä rahankeruussa. Sen ansiosta ansiosta Bostoniin rakennettiin Children's Cancer Research Foundationin sairaala, joka nykyään tunnetaan Dana-Farber Cancer Institutena. Se on maailman arvostetuimpia sairaaloita. *Lasker* ja *Farber* hyödynsivät siekailematta potilaita markkinoinnissa. *"Jimmy"*-lempinimen saanut potilas oli yksi suosituimmista mediapotilaista ja keskeinen hahmo rahankeräyksessä. *Laskerin* ja *Farberin* edesottamuksista on kirjoitettu monia kirjoja. Esimerkiksi *Siddharta Mukherjeen Sairauksien keisari* on suositeltavaa luettavaa syöpätautien hoidon historiasta kiinnostuneille.[55]

Laskerin ja *Farberin* kuuluisimpia tempauksia oli koko sivun mainos *Washington Post* -lehdessä: *"Herra Nixon: sinä voit parantaa syövän"*. Heidän myötävaikutuksellaan *Nixon* allekirjoitti kansallisen syöpäasetuksen, *National Cancer Actin.* Sen myötä mm. perustettiin kansallinen syöpäinstituutti, National Cancer Institute, jonne *Steve Rosenbergkin* pian siirtyi. Syövän hoidossa sotatermit ovat yleisempiä kuin muissa sairauksissa. Syöpää vastaan taistellaan, syöpä voitetaan tai sitä vastaan hävitään. Potilas on taistelija, syöpä on vihollinen, jolle ei saa antaa periksi. "Terveen paperit" kuulostaa sekin ikään kuin sotilaspassista lainatulta kunniakkaalta todistukselta hyvin suoritetusta palvelusta. Suomen kielessä myös painitermit ovat suosiossa. Potilas selättää syövän tai ainakin ottaa siitä ainakin niskalenkin.

Psykologit selittäköot asian tieteellisemmin, mutta itse pidän

sotatermejä jonkinlaisena järkeistämisen muotona. Kun pelottava ja epämääräinen sisäelimissä lymyilevä sairaus nähdään konkreettisena vihollisena, sen kanssa pärjääminen on helpompaa. Aivan kuin sarjakuvien mustavalkoisessa maailmankuvassa, potilas on pahaa vastaan taisteleva tarinan sankari. Taistelevan sankarin rooli on jostain syystä helpompi sulattaa kuin kuin se että syöpäpotilas on yleensä ihan tavallisen henkilö, joka on sattunut ilman mitään erityistä syytä saamaan kamalan taudin. Sota-analogioihin sopii sekin, että monet syövän hoidot aiheuttavat hirvittäviä kärsimyksiä, joten pahaa vastaan taisteleva ritari haavoittuu. Sen sijaan vaikeaa selittää, mikä idea oli vuonna 2009 lanseeratun *”Fuck cancer”* -kampanjan taustalla. Ehkä sillä tavoiteltiin samanlaista sokkivaikutusta niin kuin *Laskerin* ja *Farberin* kampanjoissa aikanaan.

Sota-analogia vietiin vielä askelta pidemmälle toimittajien hehkuttaessa Nixonin kansallista syöpäasetusta sotana syöpää vastaan. Taistelu oli viety potilaan ja syövän välisestä taistelusta koko Yhdysvaltojen ja kaikkien syöpien väliseksi maailmojen sodaksi. Tietty provokatiivisuus voi olla tarpeen ihmisten huomion kiinnittämiseksi tärkeisiin asioihin, varojen keräämiseksi ja ehkä optimismin luomiseksi. Ei ole kovinkaan kiinnostavaa ilmoittaa: *”Aiomme tehdä parhaamme lähivuosikymmenien aikana. Katsotaan, mihin se riittää”.* Sen sijaan *”syöpä on voitettu 10 vuodessa”* on paljon vetoavampi mainoslause, ja saa asian kuulostamaan vaikkapa kuulentoon verrattavissa olevalta projektilta.[56]

Tarkan toimittajan seuraava kysymys on se, että kuinka tavoite saavutetaan. Pienin askelin, lisäämällä ymmärrystä, tekemällä tarpeeksi perustutkimusta, katsomalla, mihin kokeet johtavat ovat kaikki aika laimeita vaihtoehtoja. Sen sijaan ”syöpä johtuu viruksista” oli yksinkertainen, uusi, erilainen ja konkreettinen selitys tuhansia vuosia vanhalle, mutta yhä lisääntyvälle ongelmalle.[57]

Omituisin episodi syöpätutkimuksen historiassa oli 1960- ja 1970-luvuilla vallalla ollut laaja usko siihen, että suurin osa syövistä johtuu viruksista. Usko perustui varmasti toivoon että näin olisi, sillä silloin ei olisi tarvinnut kuin löytää nuo virukset, kehittää virusantibiootit,

ja syöpä olisi voitettu. Valtavan tutkimusponnistuksen jälkeen joitakin syöpää aiheuttavia viruksia löytyikin. Eräät tiedemiehet ovat edelleen sitä mieltä, että niitä voi löytyä lisää, kunhan vain etsitään tarpeeksi tarkasti.

Vaikka vuonna 2015 voidaankin todeta, etteivät kasvainvirukset tuottaneet toivottua yksinkertaista yleisselitystä syövälle, joitakin kiinnostavia poikkeuksia kuitenkin on. Ihmisen papilloomavirus aiheuttaa käytännössä kaikki kohdunkaulansyövät.[58] Tämän syövän hoidot olivat pitkään kirurgia, sädehoito ja solunsalpaajat, kuten useiden muidenkin syöpien, mutta viime vuosina rokotus on muuttanut tilannetta. Seuranta-aika on vielä kieltämättä lyhyt, mutta näyttää siltä, että rokotettuihin naisiin ei kehity esiastekasvaimia, mikä voi jopa tarkoittaa sitä, että virusta vastaan rokottaminen on hävittänyt kokonaisen syöpätyypin.[59]

Papilloomavirusrokotteen kehittämisestä myönnettiin vuoden 2008 lääketieteen Nobelin palkinto *Harald zur Hausenille*. Minulla oli mahdollisuus illastaa hänen kanssaan Kööpenhaminassa, jonne meidät kummatkin oli kutsuttu Tanskan Nobel Symposiumin puhujiksi, ja olen tavannut hänet pari kertaa sen jälkeenkin. Jos kaikki nobelistit ovat *zur Hausenin* kaltaisia, ihmiskunnalla on ehkä toivoa. Hän on älykäs, tarkka ja mielipiteitä omaava, mutta näkee myös laajemman kuvan. Hänellä on suuri sydän ja hän välittää nuorista tutkijoistaan. Kun hän oli lukenut tämän kirjan englanninkielisen käsikirjoituksen, kävimme läpi sivu sivulta hänen yksityiskohtaisia muistiinpanojaan. Hänellä oli useita hyviä huomioita. Hän huomautti esimerkiksi, että hepatiitti B- ja C-virukset pitäisi mainita tässä kohdassa, sillä kumpikin niistä aiheuttaa huomattavan määrän maksasyöpiä ympäri maailmaa, ja kumpaakin vastaan on rokote, joka antaa lähes täydellisen suojan.

Harald zur Hausen vaikutti olevan tunnollinen virologi, joka vain halusi tehdä hyvää tutkimusta. Se johti lopulta rokotetutkimuksiin ja niiden myötä rokotettujen välttymiseen kohdunkaulansyövältä. Hän oli luovuttanut Saksan syöpätutkimuskeskuksen johtamisen nuoremmille 77-vuotiaana, mutta jatkoi edelleen tutkijana ja nuo-

rempien tutkijoiden ohjaajana. Hänellä oli useita uusia ajatuksia syöpää aiheuttavien virusten löytämiseksi.

Näiden esimerkkien lisäksi on viitteitä siitä, että viruksilla voi olla merkitystä Burkittin lymfooman ja ehkä pään ja kaulan syövän synnyssä, mutta kausaliteetti, syy-seuraussuhde, viruksen ja kasvaimen välillä on epäselvempi kuin kohdunkaulan syövässä. Siksi rokotteet eivät ehkä johda yhtä hyviin tuloksiin. Lisäksi eräs harvinainen T-soluleukemia johtuu selvästi ihmisen retroviruksesta, ja AIDS-potilailla yleinen Kaposin sarkooma johtuu ihmisen herpesvirus kuudesta. Merkelin solusyöpä taas assosioituu erääseen polyomavirukseen. Virologeilla voisi olla ehkä vielä muitakin esimerkkejä, joten 50 vuotta kestäneen syöpävirusten kuumeisimman metsästyskauden jälkeen voidaan todeta, että sentään jotain saatiin saaliiksi, joten *zur Hausenia* ja kumppaneita voi onnitella pitkäjänteisyydestä. Kaikenkattavaa selitystä syövän synnylle virukset eivät kuitenkaan tuoneet, sillä yllä mainitut syöpätyypit muodostavat yhteensäkin vain alle 10 % ihmisten syövistä.

Suurin osa syöpäviruksista on löytynyt vasta viime vuosikymmeninä. Molekyylibiologian tekniikat eivät olleet vielä tarpeeksi kehittyneitä *Nixonin* julistaessa syövän voitetuksi kymmenessä vuodessa. Myöskään genetiikan kultakausi 1990-luvulla ei alkanut varsinaisesti mistään uudesta ideasta, vaan siitä, että käyttöön tuli molekulaarisia tekniikoita, joilla vanhoja kysymyksiä voitiin ratkoa yhä tehokkaammin. Käytettävissä oleva laboratorioteknologia säätelee lääketieteen etenemistä.

Virukset ovat vain yksi luokka mikrobeja. Voisiko syöpää aiheuttavien mutaatioiden taustalla olla jokin muu mikrobityyppi? Asiaa on tutkittu kovasti, ja yleistasolla voidaan todeta, että infektion (mikrobin aikaansaannos) aiheuttama inflammaatio, tulehdustila (elimistön reaktio infektioon tai muuhun traumaan) on tärkeä karsinogeneesin (syövän synnyn) moottori kasvaimien alkuvaiheessa, kuten tuonnempana käy tarkemmin ilmi. Kuitenkaan muiden mikrobien kuin tiettyjen virusten ei ole todettu selvästi aiheuttavan syöpää. Todisteet syy-seuraussuhteesta puuttuvat.

Kuitenkin yksi huikea poikkeus on olemassa. Eräs harvinainen valkosolusyöpä kasvaa tyypillisesti mahalaukun limakalvoa pitkin. Todettiin, että kasvainalueella ilmenee yleisesti *helicobacter pylori* -niminen bakteeri, ja kun bakteeri hoidetaan antibiootilla, syöpä paranee! Lopulta 1970-luvun teoriat ovat toteutuneet, vaikkakaan eivät virusten, vaan bakteerin osalta. Syöpää aiheuttava mikrobi löydettiin, ja sen hoitaminen antibiootilla parantaa bakteerin aiheuttaman syövän.

Selvän kausaliteetin osoittaminen on vaikeaa taudeissa, jotka yleensä kehittyvät kymmenen tai usean kymmenen vuoden aikana. Kuitenkin yleisesti ajatellaan, että mikrobeilla voi olla laajempikin merkitys karsinogeneesissä eli syövän synnyssä aiheuttamansa inflammaation kautta. Tärkeä oivallus on kuitenkin se, että inflammaatio on syöpää aiheuttava vain kasvaimien syntyvaiheessa. Kasvaimien evoluution kuluessa mutaatioiden määrä solussa lisääntyy, jolloin immuunijärjestelmällä on yhä useampia tilaisuuksia tunnistaa syöpäsoluja pahoiksi ja hävittää ne. Näin varmaankin yleisimmin tapahtuukin, ja kliinisiksi kasvaimiksi kehittyvät ainoastaan ne solujoukot, jotka pystyvät luomaan immunosuppression, eli tukahduttamaan immuunijärjestelmän toiminnan mikroympäristössään. Pitkälle edenneille kasvaimille on ominaista krooninen tulehdustila ilman akuutin inflammaation piirteitä. Inflammaation voi ajatella olevan kuin hälytyssireeni tai toistuva suden huutaminen Aisopoksen tarinassa. Hälytyksen jatkuva päällä oleminen ei luonnollisestikaan johda immuunipuolustuksen reagointiin, vaan se koetaan vain taustameluksi. Immuunijärjestelmän aktivoimiseksi tarvitaan äkillinen inflammaatio, mieluiten mahdollisimman voimakas, ja lähistöllä pitää lisäksi olla vaarasignaaleja. Tärkeä havainto syövän immunoterapiassa on, että vaikka kasvaimissa olisikin kroonisen inflammaation piirteitä, toleranssi voidaan murtaa akuutilla tulehduksella, joka voi johtaa anti-tuumorivaikutuksiin.

1980-luvulle tultaessa alkoi käydä ilmeiseksi, ettei syöpää aiheuttavaa mahtivirusta ole löytymässä, ja *Sota syöpää vastaan* -kampanjaa alettiin hiljalleen kuopata. Metsästyksen epäonnistumisella

oli kuitenkin hyviäkin vaikutuksia, sillä nopean ratkaisun puuttuminen pakotti tutkijat, syöpälääkärit ja rahoittajat myöntämään, että tarvittiin enemmän perustutkimusta syövän luonteesta tautina. Lähes täydellinen ymmärtämättömyys siitä, mitkä molekyylitason tapahtumat aiheuttavat syöpäkasvaimen oli erityisen kriittinen puute. Tiedettiin kymmeniä tai satoja syöpää aiheuttavia aineita, mutta se miten niiden vaikutukset johtivat kliiniseen kasvaimeen, oli hämärän peitossa. Perustutkimuksen myötä seuraavan kahden vuosikymmenen aikana tulisi selviämään, että syöpä syntyy siten, että syöpää aiheuttavat aineet, säteily, inflammaatio jne., kaikki aiheuttavat mutaatioita ”syöpägeeneissä”, toisin sanoen tuumorisuppressorigeeneissä ja onkogeeneissä. Nämä mutaatiot antavat solukloonille kasvuetua ja monia muita tarpeellisia ominaisuuksia, ja kun niitä on tarpeeksi, syöpä voi joissakin tapauksissa ”hyvällä onnella” muodostaa kliinisesti todettavan entiteetin eli syöpäkasvaimen. Useimmissa tapauksissa elimistön puolustusjärjestelmät kuitenkin hävittävät kloonin ennen kuin siitä tulee todettavissa oleva kasvain.

Se, että *Paul Ehrlichin* ajoista lähtien, 1900-luvun alusta, lähes jokainen vuosikymmen on julistanut vihdoin keksineensä syövän tappavan ”taikaluodin”, kertoo jotakin ihmisen psykologiasta. Wikipediassa on hienoja kuvauksia siitä, mitä hopealuodilla tai taikaluodilla tarkoitetaan. Ehrilichin alkuperäinen näkemys sopii parhaiten mono-klonaalisiin vasta-aineisiin, mutta kesti melkein sata vuotta ennen kuin ideasta päästiin ensimmäiseen tuotteeseen. Vasta-aineet ovat kuitenkin nykyään laajassa käytössä syövän hoidossa, mutta ne ovat mullistaneet yllättäen vielä selvemmin reuman ja muiden autoimmuunisairauksien hoidon.

Syövän hoidossa vasta-aineet kuuluvat niihin harvoihin käytössä oleviin lääkkeisiin, jotka voivat parantaa syöpiä. Ne tehoavat erityisesti silloin, kun niitä käytetään liitännäishoidossa eli tilanteessa, jossa tautimassa on minimaalinen. Liitännäishoito tarkoittaa tilannetta, jossa syöpää ei näy röntgenkuvissa, mutta ennustetekijöistä voidaan arvata, että sitä saattaa lymyillä jossakin. Ehkä selvin elinai-

kahyöty vasta-ainehoidosta onkologiassa on trastutsumabin käyttö Her2-positiivisen rintasyövän hoidossa.[60] Vasta-aineiden kyky parantaa syöpiä liittyy niiden ominaisuuteen synnyttää immuunivastetta kasvaimia kohtaan.

1950-luvulla näytti varmalta, että sytostaattihoito parantaisi syövän. Tuntui olevan rajaton määrä luonnosta löytyviä molekyylejä, jotka olivat myrkyllisempiä syöpä- kuin normaalisoluille. Solunsalpaajat kuitenkin vaurioittavat kaikkia jakaantuvia kudoksia eivätkä siten täytä ”taikaluodin” määritelmää. Monoklonaaliset vasta-aineet sen sijaan ovat varsin selektiivisiä eli valikoivia, ja ne nousivat suureen suosioon 1970-luvulla lupaavien hiirikokeiden ansiosta.

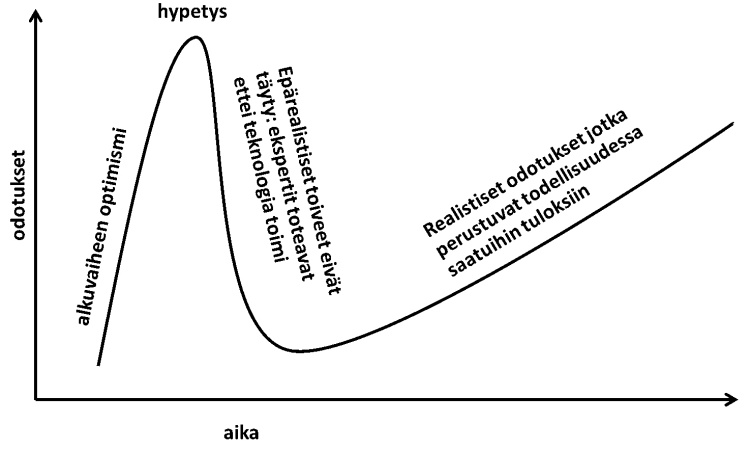
Seuraavalla vuosikymmenellä oli verisuoniin kohdistuvan anti-angiogeenisen terapian ja 1990-luvulle tultaessa oli molekulaarisesti kohdennettujen ”täsmähoitojen” vuoro. Täsmähoidoilla viitataan yleisimmin molekyylipainoltaan pieniin, kinaaseja tai muita entsyymejä estäviin lääkkeisiin. Täsmähoito on hieno markkinointitermi, sillä se tuntuisi viittaavan lääkkeeseen, jonka vaikutukset kohdistuvat vain syöpäsoluihin. Valitettavasti näin ei kuitenkaan ole. Tämän ryhmän lääkkeet aiheuttavat usein paljon vahinkoa normaalikudoksille. Lääkkeet ovat kyllä usein erittäin spesifisiä sen kolmiulotteisen kohteen suhteen, johon ne sitoutuvat, mutta ikävä kyllä näitä kohteita on sekä syöpä- että normaalisoluissa.

Kuitenkin yleistasolla täsmälääkkeet ovat ryhmänä ehkä paremmin siedettyjä kuin solunsalpaajat, eivätkä haitat yleensä rajoita hoitoa. Ongelmana on yksinkertaisesti tehon puute. Joitakin upeita poikkeuksiakin on. Tiettyjen harvinaisten syöpien hoito on täysin mullistunut kinaaseja täsmällisesti estävien lääkkeiden ansiosta, mutta se onkin jo oma tarinansa.

1990-luvun loppupuolella oli geeniterapian vuoro nousta hehkutuksen kohteeksi ja ”taikaluoti”-kandidaatiksi, ei pelkästään syövän voittamiseksi, vaan minkä tahansa sairauden nujertamiseksi. Kun on kyse vakavien sairauksien hoitamisesta, optimismissa on paljon hyvääkin. Liiallinen hypetys kuitenkin kääntyy herkästi itseään vastaan, kun epärealistiset odotukset eivät toteudukaan (Kuva 5). Juu-

ri tässä tilanteessa oltiin 2000-luvun alussa.

Geeniterapisteilla oli aihetta itsetutkiskeluun. 1990-luvun alun lupaavia laboratorio- ja hiirituloksia oli hehkutettu ja paisutettu. Journalistit olivat maalailleet ruusunpunaisia tulevaisuudennäkymiä, joihin potilaat ja rahoittajat olivat ladanneet ylisuuria toiveita. Tiedemiehillä oli oma vastuunsa asiassa, mutta liialliset intohimot johtuivat osittain geeniterapian upean simppelistä logiikasta: jos kyseessä on viallinen geeni, korvataan se toimivalla!



Kuva 5. Suuren yleisön odotukset lääketieteen kehityksestä.

Ainoa este yksinkertaisen geeniterapialogiikan tiellä olivat olemassa olevat vektorijärjestelmät (vektori eli geeninkuljetin). Vektoreita ei ymmärretty tarpeeksi hyvin, eikä niitä käytetty rationaalisesti. Tähän oltiin osin havahduttu jo ennen *Gelsinger*-episodia. Esimerkiksi Yhdysvaltain kansanterveyslaitoksen, NIH:n, korkeatasoinen *Orkin–Motulsky* -raportti vuodelta 1995 otti esille tarpeen tutkia vektorijärjestelmiä tarkemmin, jotta geeniterapia saataisiin toimimaan.[61] Tutkimuksia ryhdyttiinkin tekemään, ja vuoteen 2013 mennessä potilaiden hoidosta oli saatu jo useita hienoja tuloksia.

Jopa ensimmäinen tuotekin (*Glybera)* oli saanut lääkeviranomaisen hyväksynnän. On käynyt koko ajan selvemmäksi, että geeninsiirron onnistuminen on kriittisin geeniterapian tehoa määrittävä tapahtuma. On melkein yllättävää, miten ennustettavasti hyötykuormat (engl. *payload,* transgeeni, jolla vektori on aseistettu) ovat käyttäytyneet niin laboratoriossa kuin potilaissakin, kunhan geeninsiirto saadaan onnistumaan. Niinpä alkuperäinen ajatus geeninsiirrosta proteiinin tuottamiseksi kohdekudoksessa terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi on voimissaan. Geeninsiirtovälineissä on edelleenkin optimoinnin varaa, joten geeniterapia saattaa aikanaan hyvinkin lunastaa siihen kohdistetut odotukset, vaikka vuosituhannen vaihtuessa toiveet tuntuivat liioitelluilta.

Syöpää hoitavat flunssat, onkolysaatit ja muut oudot klassikot

Suurin osa munasarjasyöpäryhmän tutkimusprojekteista Alabaman yliopistossa Birminghamissa liittyi adenovirusten kohdentamiseen, niiden aseistamiseen ja onkolyyttisten adenovirusten käyttöön. Aseistamisella tarkoitetaan sitä, että virukseen laitetaan transgeeni eli vieras geeni, jolla virus saadaan entistä tehokkaammaksi kasvainsolujen tappajaksi. Aivan kuten nopea lentokone voidaan aseistaa ohjuksilla, jotta se on käyttökelpoisempi taistelutilanteessa. Melko pian lähestymistavat nivoutuivat yhteen, ja tuloksena oli edistyneen sukupolven aseistettuja onkolyyttisiä adenoviruksia, joihin oli tehty lukuisia muokkauksia niiden jakaantumisen rajoittamiseksi syöpäkudokseen, vähentämättä kuitenkaan niiden kykyä tappaa syöpäsoluja. Perehdyttyäni tarkemmin onkolyyttisiin viruksiin kävi ilmi, että virusten käyttö syövän hoidossa ei ollut itse asiassa mikään uusi asia. Jo vuonna 1896 oli raportoitu, että leukemiapotilaan ”flunssa” vähensi syöpäsolujen määrää veressä,[62] ja jo 1910–1920 -luvulla julkaistiin useita potilastutkimuksia, joissa oli käytetty vastikään identifioituja ”uusia” viruksia syövän hoidossa.

Esimerkiksi Egypti–101-virusta – joka on Länsi-Niilin viruksen variantti – vesikauhuvirusta, hepatiittivirusta ja influenssavirusta tartutettiin potilaisiin, jolloin osalla potilaista kasvaimet pienenivät.[63]

Adenovirusta testattiin melkein heti sen kuvaamisen ja ominaisuuksien määrittelemisen jälkeen 1950-luvulla. Testaus edusti todellista translationaalisen tutkimuksen klassikkoa: eri adenoviruslajeja kasvatettiin NIH:n laboratoriossa, minkä jälkeen soluviljelynestettä eli supernatanttia vietiin kerrosta alemmas ja injisoitiin kohdunkaulasyöpää sairastavien potilaiden kasvaimiin.[64] Hoidot myös tehosivat usein, mutta koska kasvaimilla oli myös taipumus uusia, kuten syövän luonteeseen kuuluu, lähestymistapa hylättiin. Sytostaattihoitojen kehitys oli juuri alkanut, ja yleisesti uskottiin, että solusalpaajat korvaisivat kaikki muut hoidot.

Sytostaattien eli solunsalpaajahoitojen kehittäminen on oma mielenkiintoinen tarinansa, josta on kirjoitettu useita ansiokkaita kirjoja. Helposti luettavana yleisteoksena voi suositella *Siddhartha Mukherjeen* Pulizer-palkinnon voittanutta, suomeksikin käännettyä *Sairauksien keisari*.[65] Syöpää on ollut niin kauan kuin elämääkin , ja kirurgiaa on käytetty sen hoidossa tuhansia vuosia. Jo 1500 eKr. sitä yritettiin hoitaa lääkkeellisestikin, esimerkiksi arsenikilla. Ilmeisesti arsenikkitahnasta oli myös jotakin hyötyäkin, ainakin silloin, kun sitä voitiin sivellä paikallisesti. Arsenikin jälkeiset 3440 vuotta olivat hitaamman kehityksen aikaa, kuten *MacGregorin* viihdyttävässä kirjoituksessa vuodelta 1966 todetaan.[66] Lääkekehitykselle ominaiseen tapaan monet ekspertit ovat todenneet arsenikin myrkylliseksi ja tehottomaksi uskomushoidoksi, ja se onkin korvautunut vähintään yhtä myrkyllisillä ”moderneilla” sytostaateilla. Arsenikki on kuitenkin tehnyt paluun, sillä Yhdysvaltain lääkelaitos, FDA hyväksyi vastikään arsenikkitrioksidia sisältävän *Trisenox*-lääkkeen tietyntyyppisen leukemian hoitoon. Paikallishoitoon on käytetty myös sinkkipastaa, joka ei vielä ole tehnyt paluuta syöpälääkkeenä. Ehkä joku nuori bioteknologi saa tätä kirjaa lukiessaan innostuksen kehittää sitäkin uudelleen lääkkeeksi.

Arsenikin jälkeen seuraavia selvästi tehokkaita syöpälääkkeitä piti

odottaa toiseen maailmansotaan asti, jolloin sinappikaasusta alettiin kehittää sytostaatteja, ja jo sodan aikana tehtiin salaisia kokeita leukemia- ja lymfoomapotilailla ainakin Yhdysvalloissa. Barin satamassa, Italiassa sinappikaasulastissa ollutta laivaa pommitettiin, ja tuhannet ihmiset altistuivat kaasulle. Pienen kaasuannoksen todettiin usein aiheuttavan iho-ongelmia ja veren valkosolujen tason laskua. Isompi annos johti kuolemaan valkosolujen voimakkaamman laskun vuoksi. Ilmiötä kutsutaan leukopeniaksi. USA:n armeijan kemiallisiin aseisiin perehtynyt *tri Alexander* [67] kiinnitti tapahtumaan huomiota, ja asiaa alettiin tutkia ensin laboratoriossa ja sitten kliinisillä tutkimuksilla *tri Gilmanin* [68] johdolla. Antamalla sinappikaasua suonensisäisesti iho-ongelmat pystyttiin välttämään. Valkosolujen vähentymisen ja liiallisesta vähentymisestä johtuvan potilaan kuoleman välillä tuntui olevan terapeuttinen ikkuna, jota pyrittiin hyödyntämään syövän hoidossa. Loogisia ensimmäisiä kohteita olivat sellaiset syövät, joille on ominaista liian suuri valkosolujen määrä, eli leukemia ja lymfooma. Sinappikaasun läheinen sukulainen *estramustiini* on edelleen laajassa käytössä eturauhassyövän hoidossa.

Taistelukaasujohdannaiset toimivat esitaistelijoina eskaloituvassa syövän vastaisessa kampanjassa; varsinaista sotaa syöpää vastaan ei ollut vielä julistettu. Alkyloivat aineet, kuten syklofosfamidi ja ifosfamidi, jotka kummatkin ovat edelleenkin käytössä, ovat varsin läheistä sukua sinappikaasulle. Ne toimivat kiinnittymällä jakaantuvaan DNA:han, muodostaen epänormaaleja geneettisiä rakenteita, joista solu ärsyyntyy. Ärsyyntyminen johtaa turhautumiseen, ja solu tekee lopulta itsemurhan (tieteellinen nimi on apoptoosi), jos se vain kykenee siihen.

Pitkälle edenneet syövät ovat kuitenkin vastustuskykyisiä solujen itsemurha-alttiudelle, siksi taistelukaasujohdannaiset ja monet muut sytostaatit eivät tehoa. Kuten useimpien sytostaattien, myös alkyloivien aineiden selektiivisyys eli valikoivuus perustuu siihen, että normaalikudosten solut jakaantuvat vähemmän kuin syöpäkudosten solut. Näiden lääkkeiden haittavaikutukset selittyvät pitkälti sillä, että normaalikudoksissakin on jonkin verran jakaantuvia

soluja, joihin myös syntyy myös DNA-vaurioita. Toisin kuin monet syöpäsolut, normaalisolut kykenevät itsemurhaan. Aikuisen elimistössä jakaantuvia soluja on lähinnä luuytimessä, suolessa ja limakalvoilla. Siksi solunsalpaajien yleisimmät haitat ovat veriarvojen muutoksia, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja limakalvovaurioita.

Gilmanin tehdessä kokeitaan Connecticutin New Havenissa, pari sataa mailia pohjoisempana, Bostonissa vaikuttava *Sidney Farber* ja kumppanit hyödynsivät toista syövän perusominaisuutta: sen normaalikudoksia suurempaa vitamiinien ja hivenaineiden tarvetta. Vitamiinilisien nimiin vannovien kannattaa lukea tämä kappale erityisen tarkkaan. Yksi vitamiini, jota nopeasti jakaantuvat kudokset, kuten syöpä, tarvitsevat erityisen paljon, on foolihappo, joka tunnetaan myös toiselta nimeltään vitamiini B9:nä. *Farber* kollegoineen kehitti ja kokeili potilailla ensimmäisiä anti-folaatteja, joista kehittyi koko anti-metaboliittien sytostaattiryhmä. Tämän ryhmän lääkkeitä, esimerkiksi metotreksaattia, käytetään edelleen onkologiassa.

Vitamiinit ja syöpä on oma mielenkiintoinen keskustelunsa, jolla on myös suuri taloudellinen merkitys. Vitamiineihin, hivenaineisiin ja luontaistuotteisiin käytetään jopa 50 % siitä rahamäärästä, joka kuluu reseptilääkkeisiin, vaikka ainoastaan jälkimmäisten teho ja turvallisuus on kunnolla tutkittu. Vitamiineja – en nyt tarkoita anti-vitamiineja kuten metotreksaattia – on tutkittu syövän hoidossa ja ehkäisyssä pian puoli vuosisataa, ja tuloksiakin on saatu. Laajimpiin ihmistutkimuksiin kuuluu suomalainen SETTI-tutkimus, jossa lähes 30 000 tupakoivaa miestä söi joko E-vitamiinia tai beetakaroteenia tai niiden yhdistelmää keuhkosyövän ehkäisemiseksi. Näistä kummastakin antioksidantista oli paljon lupaavia laboratoriotuloksia. Ihmisillä tutkittaessa kävi kuitenkin toisin kuin laboratoriossa. Beetakaroteeni lisäsi keuhkosyöpää ja kokonaiskuolleisuutta. E-vitamiini vähensi kuitenkin eturauhassyöpää.[69]

Erilaisista koeasetelmista ja sattumastakin johtuen eri tutkimusten tulokset vaihtelevat jonkin verran suuntaan ja toiseen, mutta tärkein johtopäätös on, että tällä hetkellä vitamiinilisiä ei voi suo-

sitella kenellekään syövän hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi.[70] Toisaalta ei ole myöskään perusteluita kieltää vitamiinilisiä, ehkä beetakaroteenia lukuun ottamatta, sillä se näyttää olevan haitallinen tupakoitsijoille. Vitamiinipuutokset ovat asia erikseen. Esimerkiksi raskaana olevien tai imettävien naisten, lasten, vanhusten ja kroonisesti sairaiden voi olla perusteltua käyttää vitamiinilisää, mutta syövän ehkäisyä tai hoitoa ei voi käyttää perusteluna. Vitamiinilisät eivät myöskään korvaa terveellistä ruokavaliota.

Solunsalpaajien eli sytostaattien kehitys alkoi siis vitamiinien estäjistä ja taistelukaasuista. Innostus oli alusta alkaen suurta, minkä vuoksi muut syövän hoitomuodot, kuten viroterapia onkolyyttisillä viruksilla tai *Coleyn* aloittama immunoterapia, jäivät sivurooliin. Tieteellisessä kehityksessä virologia ja immunologia olivat vielä kaukana kemiasta. Rekombinantti DNA-teknologia, toisin sanoen kyky muokata perintöainesta, oli jo ilmaantunut tieteiskirjailijoiden romaaneihin, mutta ei vielä tutkimuslaboratorioihin.[71] Sen sijaan kemistit osasivat syntetisoida lukemattomia aineita, ja suurin osa siitä kemiallisesta ymmärryksestä, joka on olennaista nykyäänkin, oli jo selvitetty. Luonto näytti olevan täynnä aineita, jotka saattaisivat olla myrkyllisempiä syöpä- kuin normaalisoluille.

Viruksista ei tiedetty 1950-luvulla juuri muuta kuin, että ne aiheuttavat soluviljelymaljoilla ”sytopaattista efektiä”, näkymän, jonka viruksen jakaantuminen soluissa aiheuttaa. Solut aluksi pyöristyvät, niiden seinämät paksunevat ja muuttuvat näkyvämmiksi, sitten solut puhkeavat ja kuolevat. Koska suurin osa laboratoriossa käytössä olevista solulinjoista on syöpäsolulinjoja, joita on helppo kasvattaa niiden kuolemattomuuden ja sitkeyden vuoksi, tarvittiin vain pieni looginen askel jotta keksittiin hyödyntää sytopaattista efektiä kasvaimien virushoidossa. Joitakin oletuksia kuitenkin piti tehdä, sillä ei ollut mitään keinoa varsinaisesti nähdä viruksia. Ne ovat liian pieniä näkyäkseen valomikroskoopilla ja elektronimikroskopia oli vasta kehittymässä. Teoriassa sytopaattisen efektin olisi voinut aiheuttaa jokin muukin ilmiö kuin mikrobi.

Virusten luonteen käsittämiseksi on oleellista ymmärtää, että

niiden ainoa tarkoitus on lisääntyminen, joka tapahtuu viemällä perintöaines, DNA tai RNA, kohdesolun tumaan (DNA-virukset) tai solulimaan (RNA-virukset). Sinänsä tämä ei ole poikkeuksellinen tavoite, sillä kaikki elämä maapallolla tähtää vain lisääntymiseen. Virukset ovat kuitenkin pelkistäneet prosessin äärimmilleen. Koska DNA:n rakenne kuvattiin vasta vuonna 1953 ja RNA:n pari vuotta myöhemmin, 1950-luvun alussa olisi ollut mahdotonta ymmärtää viruksia kovin syvällisesti. Vaikka sytostaatit olivatkin muodissa, jotkut itsepäiset omien polkujensa kulkijat jatkoivat työskentelyään onkolyyttisten virusten parissa, sen sijaan että olisivat keskittyneet sytostaattien kehittämiseen tai syöpävirusten (siis syöpää aiheuttavien, ei syöpää hoitavien) etsintään. Suosituimmaksi variaatioksi viroterapiasta, syövän hoidosta viruksilla, nousi onkolysaattien käyttö.

Onkolysaatit ovat syöpäsoluja, joita on otettu potilaan kasvaimesta tai kasvatettu soluviljelymaljalla. Ne on infektoitu onkolyyttisellä viruksella tai joskus säteilytetty solujen tappamiseksi ja sitten injisoitu takaisin potilaaseen eräänlaisena rokotteena. Yksi tämän suuntauksen johtavista tutkijoista oli *Chester Southam*. Hänet muistetaan valitettavasti lähinnä kliinisistä tutkimuksistaan, joita hän teki ”vapaaehtoisilla”, vangeilla tai vanhainkotien asukeilla. Tällainen menettely ei ollut aivan harvinaista 1950-luvulla, eivätkä nykyiset vaatimukset tutkittavien ”tietoon perustuvasta suostumuksesta” aina täyttyneet.[72] Jälkipolville *Southam* näyttäytyy pedanttina tiedemiehenä, jonka vahvuuksiin ei kuulunut syvällinen humanismi. Hänellä oli ”vapaaehtoiskokeissaan” mukana myös kontrolliryhmiä, joihin ruiskutettiin pelkkää virusta tai pelkästään eläviä syöpäsoluja.

Syöpäpotilaat, joiden kasvaimiin ruiskutettiin joko elävää virusta tai onkolysaattia olivat *Southamin* mielestä varmasti kiinnostavimmat koeryhmät. Provokatiivisesti voidaan kuitenkin todeta, että myös eettisesti arveluttavat vertailuryhmät antoivat tärkeää tietoa ihmisen immuunijärjestelmästä. Kun terveisiin koehenkilöihin ruiskutettiin eläviä syöpäsoluja, kasvaimet eivät kasvaneet tai kasvoivat vain jonkin aikaa, kunnes adaptiivinen immuunijärjestelmä aktivoitui ja siivosi syöpäsolut pois.[73] Kun eläviä syöpäsoluja ruiskutettiin potilaisiin, joilla oli jo ennestään pitkälle edennyt syöpä, solut kasvoivat pidempään, mikä osoitti, että kasvaimet aiheuttavat koko elimistön laajuisen immunosuppression. Tämä ilmiö tunnetaan nykyään paremmin, mutta kasvainimmunologiassa on vieläkin paljon oppimista. Syöpäpotilaillakin eri henkilöistä peräisin olevat syöpäsolut hävisivät lopulta, osoittaen että syövän vastainen immuniteetti on syöpäpotilaallakin vain heikentynyt, ei kokonaan hävinnyt.

Eettiseltä kannalta 1900-luvun puolivälin immunologiatutkimukset olivat katastrofaalisia. Southamin kokeita edelsivät natsi-Saksan lääkäreiden kokeilut keskitysleireillä, joissa yritettiin mm. siirtää raajoja tai elimiä ihmisten välillä. Nämä ihmiskokeet eivät onnistuneet, ja koehenkilöitä kuoli. Tulosten perusteella voitiin todeta, että kullakin ihmisellä on oma immunologinen kudostyyppinsä, ja että elimistö hylkii vieraan ihmisen kudoksia. Ehkä näillä perusteilla *Southam* uskalsi istuttaa kasvaimia ”vapaaehtoisiin”, sillä hän oletti, että sama hylkimisreaktio tapahtuu syöpäsolujen suhteen, kuten kävikin. Hänen kokeensa eivät aiheuttaneet koehenkilöiden kuolemia.

On selvää, että nykypäivän mittapuun mukaan *Southamin* kokeet olisivat epäeettisiä. Jo omana aikanaan hän joutui voimakkaan kritiikin kohteeksi, vaikka Maailman lääkäriliiton Helsingin julistusta ei ollut vielä kirjoitettukaan.[74] Lääketieteessä toistuvan kuvion mukaisesti *Southamin* pahimmat vastustajat löytyivät hänen omasta lähipiiristään Sloan Ketteringin sairaalasta New Yorkista, ja lopulta hänet savustettiin ulos. Tarina sai uskomattoman käänteen, kun hänet valittiin muutama vuosi myöhemmin arvostetun *American Association for Cancer Researchin*, Yhdysvaltain syöpätutkimusjärjestön puheenjohtajaksi.

Edellä mainitut tapahtumat tahrasivat viroterapia/onkolysaatti-menetelmän maineen. Seuraavat vuosikymmenet olivatkin hiljaisempia yhdistelmäsytostaattihoitojen johtaessa pikkuhiljaa parempiin ja parempiin tuloksiin. Sytostaattien käytön laajentuessa

oli kuitenkin myös tulossa selväksi, etteivät ne ehkä kuitenkaan olisi parantava lääke useimpiin syöpiin, minkä vuoksi kokeellisemmatkin lähestymistavat pysyivät joidenkin mielissä. Tärkeässä roolissa syöpätutkimuksen kehityksessä empiirisestä kokeilusta vakavasti otettavaksi tieteeksi oli syövän eläinmallien paraneminen. Tätäkin kehitystä johti pahamaineinen *tri Southam* yhdessä hänen läheisen kollegansa *tri Mooren* kanssa.[75]

Syövän eläinmalleista on opittu valtavasti, ja ne ovat myös parantaneet syöpätutkimuksen mainetta. Niiden avulla on ollut mahdollista tehdä kunnianhimoisten perustutkijoiden rakastamia täsmällisiä laboratoriokokeita. Näillä on ratkaistu monia tärkeitä hypoteeseja, ja luotu tuhansia loistavia tutkijanuria. Harvoin mainittu tiedepiirien julkinen salaisuus on se tosiasia, että syövän eläinmalleilla on varsin heikko ennustearvo potilaiden hoitotulosten suhteen. Tähän on useita syitä, jotka liittyvät eroihin ihmisten ja koe-eläimien immunologiassa, aineenvaihdunnassa ja perimässä, mutta erityisesti siinä, miten syöpä kehittyy laboratorioeläimeen istutettuna verrattuna spontaaniin kasvaimeen potilaassa.

Onkolyyttisten virusten, ja itse asiassa lähes kaiken immunoterapian, tutkimista vaikeuttaa se , että immuunijärjestelmä on varsin lajispesifinen. Esimerkiksi ihmisen adenovirukset eivät jakaannu hiiren kudoksissa, ja hiiren adenovirusten biologia on täysin erilainen kuin ihmisten. Väärinymmärrysten välttämiseksi haluan todeta, että prekliinisistä eläintöistä on paljon hyötyä. Niillä voidaan luoda hypoteesit kliinisiä tutkimuksia varten, ja eläintöissä voidaan tutkia monia tärkeitä asioita, joita ei voisi ihmisillä ikinä selvittää. Itse asiassa jos tarkastellaan vaikkapa meidän onkolyyttisiä viruksiamme, potilashoidoista ja kliinisistä tutkimuksista tuleva immunologinen data on varsin hyvin linjassa koe-eläintulosten kanssa. Vaikka eläinmallitulokset ennustavat huonosti potilastutkimuksien lopputuloksia, eläinkokeista voidaan oppia monia tieteen etenemisen kannalta tärkeitä asioita.

Ammatikseen laboratoriotutkimusta tekevät tutkijat liioittelevat kuitenkin usein eläinmallien hyötyjä. Syy tähän on varsin yksinkertainen: eläinmallit ovat se työkalu, joka heillä on käytettävissään, ja kaikki näyttää naulalta, kun kädessä on vasara. Jotta voi olla ammattitutkija ja tuottaa hyviä julkaisuja, täytyy tehdä täsmällisiä tieteellisiä kokeita, ja eläinmallit ovat siihen mitä oivallisin keino. On jossain määrin irvokasta, että eläinmallit ovat erinomaisen hyödyllisiä ammattitutkijoiden toimeentulon mahdollistajina, mutta usein vähemmän hyödyllisiä sen ennustamisessa, mitä potilaille tulee tapahtumaan.

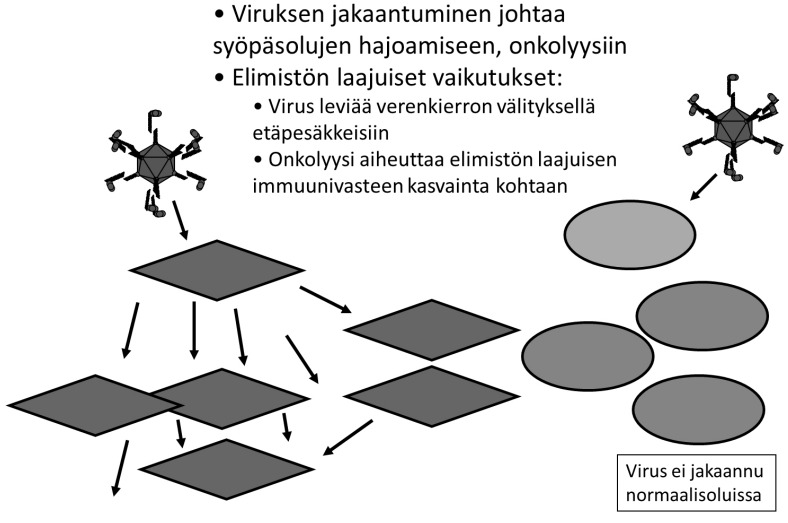
Myös viranomaiset uskovat eläinkokeiden hyötyihin. Tiedemiehillä on oltava aina olla tieteellisesti perusteltu hypoteesi eläimien käyttöön, ja eläintöitä suunniteltaessa noudatetaan ”kolmen r:n” (engl. *restrict, refine, replace* – rajoita, kehitä, korvaa) periaatteita. Valvontaviranomaiset sen sijaan edellyttävät satojen eläimien käyttämistä prekliinisissä biodistribuutio- ja toksiteettianalyyseissä, joskus jopa usealla eri eläinlajilla, koska *Farmakopea*, lääketutkimuksien ohjekirja, sitä vaatii, vaikka kokeilla ei olisi mitään merkitystä ihmisten kannalta lajien eroavaisuuksista johtuen.

Rationaalisesti suunnitellut onkolyyttiset virukset

Kolmen hiljaisen vuosikymmenen jälkeen virusten käyttö syövän hoidossa tuli ryminällä takaisin vuonna 1991, kun kuvattiin kasvainselektiivisen herpesviruksen kehittäminen.[76] Kaikki aiemmat viroterapiassa käytetyt virukset olivat olleet villityypin viruksia eli muokkaamattomia luonnon omia viruksia. Tätä herpesvirusta oli geneettisesti muutettu laboratoriossa, niin että se ei enää kunnolla jakaantunut normaalisoluissa, mutta jakaantui syöpäsoluissa ne tappaen. Onkolyyttinen virus määritellään virukseksi, joka valikoivasti tartuttaa ja hajottaa (kreik. *lysis*) syöpäsoluja (kreik. *onkos*).

Osa nykyäänkin tutkimuskäytössä olevista viruksista, kuten reovirus ja Newcastlen taudin virus, ovat muokkaamattomia villityypin viruksia, mutta niillä voi olla luonnollista syöpäselektiivisyyttä, koska syöpäkudos on immunologisesti erilainen kuin normaaliku-

dos. Kuitenkin yleisesti onkolyyttisillä viruksilla tarkoitetaan viruksia, joita on suunnitelmallisesti muokattu syöpäspesifisiksi (Kuva 6). Yleensä muokkaus tehdään molekyylibiologian menetelmin tarkan etukäteissuunnitelman mukaisesti, mutta myös sarjainokulaatiota, toisin sanoen perättäisiä kasvatuskierroksia syöpäsoluilla tai muita bioselektion menetelmiä voidaan käyttää.[77]



Kuva 6. Onkolyyttisten virusten toimintamekanismi.

Vinoneliöt ovat syöpäsoluja, joissa onkolyyttinen (onko = syöpä, lysis = hajoaminen) virus pystyy jakaantumaan. Jokaisesta kuolevasta solusta vapautuu tuhansia viruksia ympäröivään syöpäkudokseen, ja prosessi voi teoriassa jatkua niin kauan kuin syöpäsoluja on jäljellä. Kuolevista soluista virusta pääsee myös verenkiertoon ja sen kautta etäpesäkkeisiin. Onkolyysi aiheuttaa myös immuunivasteen kasvainta kohtaan, ja tämä vaikutus on myös elimistön laajuinen. Onkolyyttisellä viruksella tarkoitetaan virusta, joka jakaantuu valikoivasti syöpäsoluissa. Vaikka virus saattaakin mennä myös normaalisoluun (ylin vaaleampi soikio), se ei jakaannu siellä, jolloi normaalikudos (tummemmat soikiot) säästyy vaurioilta.

Onkolyyttisten adenovirusten tutkiminen alkoi muutamaa vuotta myöhemmin *Onyx-015*-viruksen määrittelyn myötä[78] vuonna 1996. Tämän viruksen tarina on täynnä draamaa, joka alkoi jo useita vuosia aikaisemmin, kun *Barker* ja *Berk* kuvasivat saman viruksen eristämisen flunssapotilaasta[79] ja virus nimettiin dl1520:ksi. Kyseessä ei siis oikeastaan ole rationaalisesti muokattu virus, vaan villityypin viruksen luonnossa ilmenevä variantti. Viruksesta puuttuu yksi keskeinen ”aikainen” geeni, jonka vuoksi se jakaantuu laboratoriossa tavallista villityyppiä hitaammin. Tämä ilmiö kehitettiin teoriaksi tuumoriselektiivisyydestä,[80] sillä mainitulla puuttuvalla geenillä olisi normaalisti rooli myös erään keskeisen kasvunrajoitegeenin (p53) inaktivoinnissa. Kuten taitaville tutkijoille on tyypillistä, *Onyx-015*-viruksen ”keksijät” julkaisivat useita perättäisiä artikkeleita viruksen mekanismista, ja jokainen niistä osoitti kirjoittajien aiemman hypoteesin vääräksi.[81]

Hypoteesit jalostuivat patenttianomuksiksi ja bioteknologiayritykseksi, joka teetti *Onyx-015*-viruksella useita kliinisiä tutkimuksia. Hoito oli turvallista, ja osa potilaista tuntui hyötyvän, varsinkin silloin, kun virus yhdistettiin solunsalpaajahoitoon.[82] Ekspertit kuitenkin pitivät anti-tuumorivaikutuksia liian vähäisinä, ehkä sen vuoksi, että hoidon tehoa pyrittiin arvioimaan ainoastaan kasvaimen koon perusteella, kuten solusalpaajahoitotutkimuksissa. Sittemmin on paremmin ymmärretty, miten onkolyysiin läheisesti liittyvä inflammaatio voi aiheuttaa kasvaimen turvotusta. ”Pseudoprogressio” on yhteinen nimittäjä immunoterapiassa, ja se voi johtaa hoidon tehon aliarviointiin, jos tuijotetaan ainoastaan kasvaimen kokoa.[83]

Luultavasti *Onyx-015*-viruksen onkolyyttinen teho oli kuitenkin matalanpuoleinen, sillä alun perinkin se kuvattiin sata kertaa heikommaksi kuin villityypin virusten, joita oli jo käytetty Yhdysvaltain kansaterveyslaitoksen, NIH:n laboratoroissa jo 1950-luvulla.[84] Virusta ei koskaan saatu vietyä satunnaistettuun kolmannen vaiheen tutkimukseen, joka olisi osoittanut viruksen tehon tai sen puuttumisen. Sen sijaan Kiinassa hyvin samankaltaista virusta, H101:ta (kauppanimeltään *Oncorine*), tutkittiin satunnaistetussa koeasetel-

massa pään ja kaulan syöpää sairastavilla potilailla. Tutkimustulos oli hoitomuodolle myönteinen, ja tuote sai myyntiluvan Kiinassa.[85]

Vaccinia, Newcastlen taudin virus, reovirus, ja monet muut virukset tekivät paluun tutkimuskohteiksi. Vuosituhannen vaihteeseen mennessä onkolyyttiset virukset oli keksitty uudelleen lupaavina syövän kokeellisina hoitomuotoina. Useita kliinisiä tutkimuksia valmistui, hoidon turvallisuus oli erinomaista, ja osa potilaista tuntui myös hyötyvän siitä. Hehkutuksen alle peittyi kuitenkin se tosiseikka, ettei kyseessä ollut mikään uusi ihmelääke, jolla syöpäongelma olisi saatu poistetuksi. Ihmeparanemisten vähäinen määrä ei tullut yllätyksenä niille, jotka muistivat vuosikymmeniä aikaisemmin suoritetut viroterapiakokeilut. Niissä oli usein käytetty villityypin versioita samoista viruksista. Nyt uudempia viruksia kun oli vain muokattu lähinnä turvallisemmiksi, mutta ne eivät olleet välttämättä lainkaan tehokkaampia.[86] Kuten arvata saattaa, ekspertit julistivat, että onkolyyttiset virukset eivät toimi.

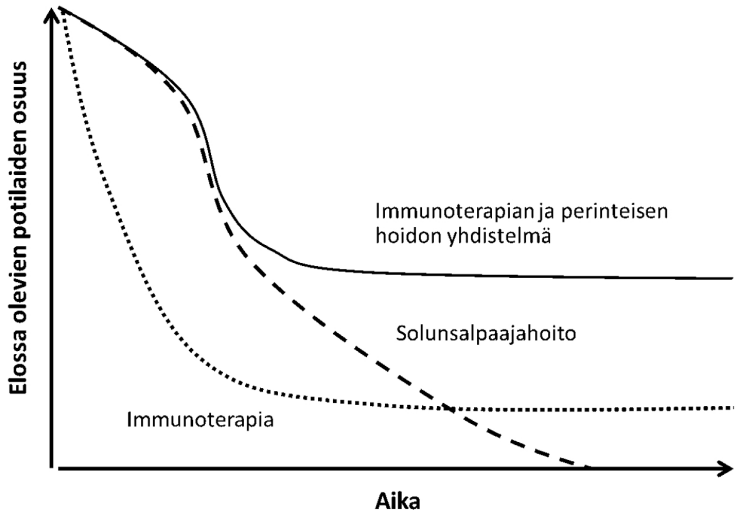
Suurin osa onkolyyttisistä viruksista kiinnostuneista tutkijoista oli taustaltaan joko syöpälääkäreitä tai molekyylibiologeja. Seurauksena oli kliinisesti relevantteja hypoteeseja ja intellektuaalisesti kiinnostavia, mutta monimutkaisia virusrakenteita. Käytännönläheiset, mutta siitä huolimatta luovat ratkaisut puuttuivat, ja samoin kokonaan perinteiden ulkopuolelta tulevat ajatukset. Kesti melkein vuosikymmenen ennen kuin myönnettiin, että myös virologialla ja immunologialla on merkitystä onkolyyttisten virusten suunnittelussa ja käytössä. Mutta senkin jälkeen alan kokoukset ovat olleet pullollaan postereita, joissa esitellään jälleen kerran yksi mielenkiintoinen uusi virus, jota on tutkittu epäolennaisia tuloksia tuottavilla soluviljelymalleilla ja hiirissä joilla ei ole immuunipuolustusjärjestelmää, jotta niissä on voitu kasvattaa ihmisen syöpäsoluja – kuten jo *Chester Southamin* aikaan 1960-luvulla.

Gelsinger-episodin jälkeisessä ultravarovaisessa ilmapiirissä keskityttiin turvallisuuteen, ja monta uraa luotiin rakentamalla tupla-, tripla- tai nelinkertaisesti säädeltyjä viruksia, joilla saatiin aikaiseksi upeita palkkidiagrammeja pienin virhemarginaalein. *In vitro* -olosuhteita hiottiin täydellisiksi sen pienen, mutta merkityksellisen parannuksen osoittamiseksi edelliseen virussukupolveen verrattuna. Vaikka kliinistä dataa alkoi olla, tiedeyhteisössä ei oivallettu tarvetta hoidon tehon edistämiseksi, koska mantrana oli edelleen turvallisuuden parantaminen. Kliininen tutkimustieto olisi edellyttänyt päinvastaista johtopäätöstä, sillä hoidot olivat olleet turvallisia, mutta tehoa olisi tarvittu lisää.

Tällä välin lääketehtaiden ekspertit totesivat, että onkolyyttiset virukset eivät toimi. Väärään tai ainakin väärin perustein tehtyyn johtopäätökseen vaikutti erityisesti se, että onkolyysin aiheuttama inflammaatio ja siihen liittyvä turvotus osoittavat, etteivät teho ja kasvaimen koko ole synonyymejä. Immunoterapia voi aiheuttaa tulehduksellista turvotusta, ja kasvain voi olla aluksi jopa alkutilannetta suurempi, silloin kun hoito on tehoamassa.[87] Alkuvaiheen kliinisissä tutkimuksissa kasvaimen kokoa nimenomaan arvioidaan melko pian hoidon aloituksen jälkeen.

Syövän immunologia ja immunoterapia olivat vieraita alueita valtavirran syöpätutkijoille ja -lääkäreille. Ei ymmärretty, että immunoterapia toimii yleensä hitaasti. Nopeat kasvaimien pienentymiset, joita nähdään ohjelmoitua solukuolemaa eli apoptoosia aiheuttavien lääkkeiden – esimerkiksi sytostaattien – vaikutuksesta, eivät ole tyypillisiä immunoterapiassa. Sen sijaan jos immuunivaste saadaan aikaiseksi kasvaimeen, se näkyy selvimmin elinajan pidentymisenä, kasvaimen kasvukäyrän muutoksena, ja lisääntyneenä herkkyytenä solunsalpaaja- ja sädehoidolle (Kuva 7).

Tärkeä ero useimpiin muihin syövän hoitoihin on se, että jos immunoterapiaa käytetään riittävän aikaisessa vaiheessa, se voi parantaa potilaita. Vasta 2010-luvun alkupuolella, immunoterapian läpimurtojen myötä, hoitomuotoa on alettu ymmärtää, mutta vieläkin on paljon tekemistä, jotta onkologikunta käsittäisi immunoterapian erot perinteisempiin hoitomuotoihin verrattuna.



Kuva 7. Solunsalpaajahoito ja immunoterapia johtavat erilaisiin eloonjäämiskäyriin.
Jos hoitomuodot pystytään yhdistämään rationaalisesti, hoidettujen potilaiden eloonjääminen voi parantua huomattavasti.

Onkolyyttiset virukset: epäonnistuneiden projektien hautausmaa?

Kun kirjoitan tätä kappaletta 17 vuotta onkolyyttisiin viruksiin tutustumiseni jälkeen, huomaan että moni tärkeä näkökohta oli tuolloin jätetty täysin huomiotta. En voi väittää, että olisin ollut jotenkin tarkkakatseisempi kuin muutkaan, sillä suomut putosivat silmiltäni vasta, kun pääsin itse hoitamaan potilaita ja näin, mitä virukset heissä aiheuttivat. Tiedemiehet työskentelevät laboratoriossa, jossa on käytettävissä solulinjoja, ja niihin perustuvia syövän eläinmalleja. Solulinjat tarkoittavat immortalisoituja, kuolemattomia, soluja, jotka ovat yleensä peräisin syöpäkasvaimesta, mutta jotka ovat monella tapaa sopeutuneet kasvuun soluviljelymaljalla. Solulinjassa on vain yhdenlaisia soluja, joten puuttuvia solutyyppejä ovat esimerkiksi kaikki kasvaimien tukikudokset, jotka voivat muodostaa jopa 95 % kasvaimien kokonaissolumäärästä. Kasvaimissa on normaalisti paljon klonaalista vaihtelua eli biologista monimuotoisuutta, joka selittää tuumorin kyvyn kehittää vastustuskykyä mille tahansa terapialle, mutta tämä vaihtelu puuttuu solulinjoista.

Suurin osa ihmisten syövän hoitoon kehitetyistä onkolyyttisistä viruksista on melko humaanispesifisiä, joten laboratoriossakin käytetään ihmisen solulinjoja. Jotta näitä voitaisiin kasvattaa hiirissä, niiltä täytyy puuttua suurin osa immuunijärjestelmästä, sillä muuten hiirten elimistöt hylkisivät ihmissoluja. Samoja menetelmiä on käytetty 1950-luvulta lähtien eri syöpälääkeryhmien kehittämiseen, joten virustenkin tehokkuutta tutkittiin laskemalla kuolleet solut soluviljelymaljalla tai mittaamalla kasvaimien koko immuunipuutteisissa hiirissä.

Ihmisillä tehtävissä kliinisissä tutkimuksissa hoidon tehoa on totuttu arvioimaan kasvaimen kokoa mittaamalla, ja vasteita (ts. kuinka monella potilaalla kasvain pienentyi kooltaan yli 30 %) laskemalla. Samoja muuttujia käytettiin myös onkolyyttisillä viruksilla tehtävissä tutkimuksissa.

Alkuvaiheen kliinisissä tutkimuksissa kasvaimen kokoa mitataan tyypillisesti pian hoidon aloittamisen jälkeen, esimerkiksi kuuden viikon kohdalla, ja jos kasvain on lähtötasoa suurempi, tutkimuksen mukainen hoito keskeytyy, ja mietitään jotakin muuta hoitoa. Ajatuksena on suojella potilasta tutkimushoidolta, joka ei vaikuta tehokkaalta. Sitä ei kuitenkaan otettu huomioon, että onkolyyttinen virus aiheuttaa huomattavan inflammaation kasvaimessa, kuten edellä on todettu.

Suomen kieli on monessa mielessä rikas, mutta tässä tapauksessa vajavainen, sillä siinä on vain yksi sana – tulehdus – inflammaatiolle ja infektiolle, vaikka kyseessä on kaksi täysin eri asiaa. Infektio tarkoittaa jonkin mikrobin, vaikkapa viruksen, aiheuttamaa

tartuntaa, kun inflammaatio tarkoittaa elimistön reaktiota erilaisiin vaurioihin, esimerkiksi mikrobi-infektioihin, mutta myös kemiallisiin, fysikaalisiin, metabolisiin tai vaikkapa lämpötilan aiheuttamiin ongelmiin. Silloin kun on kyse mikrobista, infektio on syy ja inflammaatio seuraus.

Riippumatta vaurion aiheuttajasta, sen seurauksena syntyvässä inflammaatiossa on yhteisiä piirteitä, joista tärkeimpiin lukeutuu turvotus. *"Rubor, tumor, calor et dolor"* (punoitus, turvotus, lämpö ja kipu), kirjoitti *Celsus* kuvatakseen inflammaatiota kirjassaan *De Medicina* vuonna 47 eKr., mutta tämä opus oli jäänyt lukematta onkolyyttisiä virustutkimuksia suunnittelevilta.[88] Näitä inflammaation merkkejä ei voi todeta soluviljelyssä eikä immuunipuutteisilla hiirillä, sillä kummastakin puuttuvat ne solutyypit, jotka aiheuttavat inflammaation, kuten kasvaimien tukisolut ja soluväliaine, strooma. Mutta potilailla näitä merkkejä näkyi kuitenkin yllin kyllin, ja jotkut hoitavat lääkärit ehkä hämmästelivät kasvaimien punoitusta. Kliinisissä tutkimuksissa on monenlaisia palomuureja hoitoa toteuttavien kliinikoiden ja tutkimuksen sponsorin (yleensä jokin lääkeyritys) välillä. Viruksia kehittävät tiedemiehet ovat yleensä kokonaan syrjässä potilashoidoista, joten informaatio inflammaatiosta ja sen merkityksestä ei välittynyt osapuolelta toiselle.

Perinteisemmät syövän hoitomuodot, kuten sytostaatit, sädehoito tai hormonaaliset terapiat, eivät aiheuta kasvaimien turvotusta, sillä ne tappavat soluja pääasiassa apoptoosin eli ohjelmoidun solukuoleman kautta. Siten inflammaation merkitystä hoidon tehon arvioinnin kannalta ei osattu ennakoida.

Toinen seikka, joka jää laboratoriotutkimuksissa herkästi vähälle huomiolle, on kasvaimien heterogeenisyys eli monimuotoisuus. Kasvaimissa on monia muitakin soluja kuin syöpäsoluja, esimerkiksi immunologisia soluja, verisuonten soluja ja tukikudoksen kymmeniä solutyyppejä. Syöpäkasvaimien hallitsemattomalle kasvulle on ominaista, että resurssit ja tarpeet eivät pysy tasapainossa, mikä johtaa kasvaimien osien kuolioitumiseen. Joillakin alueilla on normaalia happamempaa, jossakin on normaalia suurempi nesteiden

paine ja joillakin osilla happiosapaine voi olla epänormaali. Lisäksi välissä voi olla tervettä normaalikudosta. Nämä ovat normaaleja ominaisuuksia ihmisten kasvaimissa, jotka ovat kehittyneet tyypillisesti vuosien tai vuosikymmenten aikana. Mitään näistä ei huomioida solulinjatöissä. Eläinmallienkin kyky tuottaa tällaisia olosuhteita on vajavainen, sillä tyypillisesti tuumorit kasvatetaan hiirissä viikossa tai parissa, jotta tuloksia saadaan apurahan väliraportointia varten.

Tuumorien monimuotoisuus muodostaa ongelman minkä tahansa syöpälääkkeen kyvylle tunkeutua kasvaimiin, mutta erityisen hankala tilanne on suurikokoisille lääkkeille, kuten viruksille. Onkolyyttisten virusten syöpäselektiivisyys muodostaa vielä lisäongelman, sillä välissä olevat tuki- ja normaalikudokset eivät salli viruksen jakaantumista, toisin sanoen viruksen eteneminen kasvaimessa pysähtyy. Kaikki nämä vaikeudet huomioon ottaen anti-tuumorivaikutuksien havaitseminen ylipäätään ensimmäisissä tutkimuksissa osoittaa viroterapian suuren potentiaalin.

Kolmas syy onkolyyttisten virusten vähemmän vakuuttavaan toimintaan ihmisissä hiiriin verrattuna liittyy mikrobien ja ihmisten ko-evoluutioon, miljoonia vuosia jatkuneeseen keskinäiseen kilvoitteluun. Viruksethan ovat itse asiassa loisia, jotka eivät juurikaan tuota tunnettuja hyötyjä ihmisille (vaikka eräässä rahoitusta vaille jääneessä apuraha-anomuksessa esitinkin, että jotkin virukset, kuten adenovirus, olisivat luonnon omia onkolyyttisiä vartijoita syöpäsoluja vastaan), joten immuunijärjestelmä on kehittänyt monia tapoja taistella viruksia vastaan. Yksi keskeinen mekanismi on interferonit. Koska interferoneilla on vaikutuksia myös kasvainsoluja vastaan, eivät pahanlaatuiset solut yleensä juurikaan tuota niitä, silloin kun menetelmänä on laboratoriotutkimus solulinjoilla. Tilanne on kuitenkin toinen oikeissa kasvaimissa. Niissä tukikudosten solut voivat tuottaa interferoneita, jotka voivat sitten vaikuttaa koko kasvaimen alueella ja haitata onkolyyttisten virusten toimintaa. [89] Vuonna 2000 näistä tosiasioista ei tiedetty mitään.

Geeniterapia aiheuttaa syöpää

Geeniterapian koettelemukset jatkuivat, kun palasin Alabaman Birminghamista koti-Suomeen vuoden 2002 lopussa. *Gelsingerin* tapauksen aiheuttamat vaikeudet eivät olleet vielä takanapäin, kun tupaan tuli uutta lunta kliinisistä tutkimuksista. Niissä potilaita, joilla oli periytyvä SCID (engl. *severe combined immunodeficiency*) -tyypin immuunipuutos, oli hoidettu retroviruksella. SCID-oireyhtymässä on monta alalajia, joista osaa voidaan hoitaa entsyymikorvaushoidolla, kun taas osaan ainoa hoito on luuydinsiirto toiselta ihmiseltä (allogeeninen siirre). Jälkimmäiseen liittyy suuri sairastavuus, ja potilasryhmästä riippuen hoitokuolleisuus on liki 50 %.[90] Eikä kaikille potilaille löydy luovuttajaa, jolloin he joutuvat elämään eristyslaitteissa, ”kuplissa”. Lapsia pyritään suojelemaan niissä mikrobeilta, jotka olisivat kohtalokkaita immuunijärjestelmän ja puolustussolujen puuttuessa.

Geeniterapiaa oli käytetty viallisen geenin korvaamiseen veren kantasoluissa, jotka sitten palautettiin potilaaseen. X-SCID-alatyypissä pienikin määrä korjattuja kantasoluja voisi teoriassa riittää parantamaan potilaan, sillä kantasoluista voi muodostua suuri määrä terveitä immuunijärjestelmän soluja ”täyttämään immunologisen tyhjiön”. Ne voisivat korvata puuttuneet solut, minkä myötä infektioriski palaisi samanlaiseksi kuin terveillä lapsilla. Positiivisen valinnan todettiin toimivan myös käytännössä, ja suurin osa hoidetuista potilaista parantui yhdellä hoidolla ilman luuydinsiirteen vaaroja.[91]

Jatkotutkimuksissa hoitomenetelmää hiottiin, ja tulokset paranivat entisestään. Lähes kaikki potilaat saatiin parannettua yhdellä hoitokerralla, mikä osoitti geeniterapian toimivan hyvin myös käytännössä eikä vain teoriassa. Pidemmässä seurannassa kävi kuitenkin ilmi, että osalla potilaista puuttuva geeni oli integroitunut hiukan liian hyvin, aiheuttaen liian suuren kasvuedun korjatuille valkosolujen kantasoluille, jolloin valkosoluja kertyi vereen liian paljon. Tällaista tilannetta nimitetään lymfoproliferatiiviseksi tau-

diksi, ja sitä pidetään leukemian esiasteena. Lopulta joillakin lapsilla todettiinkin leukemia. Molekyylitason analyyseissä havaittiin, että geeniterapia oli tosiaankin aiheuttanut leukemian.[92] Osa leukemiaan sairastuneista kuoli, osa pystyttiin parantamaan rutiinihoidoin.

Hoidoissa käytetty virus oli hiiren retrovirus, jonka biologiaan (toisin kuin esimerkiksi adenoviruksen) kuuluu pysyvä soluttautuminen, integraatio, kohdesolun perimään. Syöpäbiologian alan aiempien tutkimusten perusteella oli hyvin tiedossa, että integroituviin viruksiin liittyy teoreettinen riski syövän synnystä, jos integraatiokohta sijoittuu sopivasti jonkin onkogeenin suhteen. Käytetyn viruksen nimi oli *Moloney murine leukemia* -virus, Moloneyn hiirten leukemiavirus, joka heti herättää pelon leukemiasta. Sitä ei kuitenkaan ollut nähty tutkituissa eläinmalleissa, joten riskiä pidettiin teoreettisena. Potilasdata kuitenkin osoitti, että riski oli todellinen.

Toisaalta, hoidetut lapset pystyivät kuitenkin jättämään isolaattorikuplansa ja viettämään normaalia elämää vapaana immunopuutoksen aiheuttamasta kuolemanriskistä. Ilman geeniterapiaa tai luuydinsiirrettä, jonka hoitotulokset ja turvallisuus ovat huomattavasti huonompia kuin geeniterapian, kaikki potilaat olisivat kuolleet johonkin geenivirheensä aiheuttamaan mikrobitautiin.

Potilaiden valkosolujen tarkempi analyysi paljasti, että ihmisillä hiiren retroviruksen integraatio ei ole sattumanvaraista kuten hiirillä, vaan on joitakin suositumpia alueita. Niistä merkittävin on aiemmin tunnetun onkogeenin LMO2:n säätelyalueella.[93] Potilaissa, joille kehittyi lymfoproliferatiivinen sairaus, todettiin viruksen aktivoineen LMO2:a, mikä antoi valkosoluille kasvuedun. Se saattoi johtaa leukemiaan lisämutaatioiden kertyessä samaan solukloonin. Pitkässä seurannassa leukemia todettiin noin kymmenellä prosentilla potilaista.[94]

Vaikka leukemia on vakava hoidon sivuvaikutus – jos sen sattuu saamaan – objektiivisesti tarkastellen hoidon tulosta voidaan kuitenkin pitää hyvänä, kun otetaan huomioon, mitä vaihtoehtoja potilailla olisi ollut. Luuydinsiirre luovuttajalta, jos sellainen löytyy, on

lääketieteen raskaimpia hoitoja. Niilläkin potilailla, jotka eivät kuole luuydinsiirteeseen – kuolleisuus lähenee pahimmillaan 50 %:a, vaikka on onneksi nykyään yleensä alhaisempi – hoidon haittavaikutukset voivat olla hirvittäviä. Erityisen paha ongelma on käänteishyljintä, jossa siirre hyökkää terveiden kudosten kimppuun. Geeniterapiatutkimuksissa oli ainoastaan sellaisia lapsia, joille ei ollut löytynyt luovuttajaa, joten luuydinsiirre ei olisi ollut edes vaihtoehto. Hoitamattomina X-SCID-potilaat joutuvat elämään kuplissa, mutta kuolevat silti lopulta infektioon.

Jos omalla lapsellani todettaisiin X-SCID, valitsisin ehdottomasti geeniterapian luuydinsiirteen tai infektiokuoleman sijasta, vaikka siihen liittyisi 10 %:n leukemiariski. Toimittajat ja viranomaiset eivät kuitenkaan nähneet asiaa näin. Yhdysvalloissa 27 geeniterapiatutkimusta keskeytettiin 15.1.2003, ja *New York Times* sekä *Washington Post* -lehdissä oli taas kirkuvia otsikoita.[95]

Kliiniset tutkimukset käynnistyivät uudelleen myöhemmin. Kun vuosien kuluessa Yhdysvalloissa ja EU:ssa suorittettujen tutkimusten tulokset vedettiin yhteen, leukemiariski todettiin kaiken kaikkiaan noin 10-prosenttiseksi. Ilmeisesti leukemian synty edellytti aivan tietynlaisia olosuhteita, sillä hoitoprotokolla oli erilainen eri tutkimuksissa, ja useimmissa niistä seurauksena ei ollut lainkaan leukemiaa[96] Yksinkertaisella kliinisellä optimoinnilla leukemiariski olisi ehkä kokonaan vältettävissä. Vielä parempi tapa voisi olla vaihtaa virusta, esimerkiksi lentivirukseen, joka on erityyppinen retrovirus. Lentivirus on ihmisen virus, joka soluttautuu, integroituu, eri paikkoihin kuin aiemmissa tutkimuksissa käytetty hiiren virus. Kaikkein turvallisinta syövän välttämiseksi olisi käyttää integroitumatonta virusta, mutta silloin ei saataisi pysyvää vaikutusta. Lentivirukseen perustuva X-SCID-tutkimuksen tekeminen kesti kymmenen vuotta, mutta tulokset olivat lupaavia. SCID voitiin edelleen parantaa, eikä leukemiasta näkynyt merkkejä.[97]

Lentiviruksella on omat regulatoriset haasteensa, sillä se perustuu ihmisen immuunipuutosvirukseen (HIV), mikä ymmärrettävästi hermostuttaa niin viranomaisia kuin potilaitakin. Virusta on

kuitenkin muokattu niin, ettei se voi aiheuttaa infektiota, eikä ole tunnettua biologista mekanismia, jolla muokattu virus voisi muuttua villityypin HIV:ksi.[98] Kolmoisinaktivoitu lentivirus toimii siis vain transgeenin siirtovektorina. Se ei voi itsenäisesti lisääntyä ihmisessä. Vaikka viruksella on monenlaisia tärkeitä käyttöaiheita geeniterapiassa, sen käyttöönotto on ollut hidasta HIV-yhteyden vuoksi. Vaihtoehto lentivirukselle olisi ollut aseistaa hiiren retrovirus ”itsemurhageenillä”, jolloin infektoidut solut voitaisiin tappaa, jos ne jakaantuvat liikaa.[99]

Siperia opettaa

Masentumatta vastoinkäymisistä, joita geeniterapia oli kokenut alkuvuodesta 2003, aloin pystyttää omaa tutkimusryhmääni Yhdysvalloista palattuani. Kun tapasin professorin, joka oli houkutellut minut USA:sta, kävi ilmi, että olin joko ymmärtänyt tilanteen väärin tai se oli muuttunut. Tutkimusryhmälleni ei ollutkaan tilaa, eikä apua rahoituksen suhteenkaan järjestynyt. Olin kuitenkin saanut suomalaisilta säätiöiltä joitakin pieniä apurahoja, joiden avulla olin rekrytoinut muutamia väitöskirjantekijöitä. Heidän aloituspäivänsä lähestyessä tutkimustyöhön tarvittavan tilan puuttuminen alkoi tuntua huomattavalta ongelmalta. Monet klinikan tutkimusorientoituneista senioreista olivat vaihtaneet maisemaa vastikään, joten aloin miettiä, oliko kaikki kunnossa tutkimusympäristössä.

Erikoistumiskoulutukseni aikainen läheisin mentorini jäi eläköitymiseen johtavalle sairaslomalle, ja hänen seuraajansa kuoli leikkauspöydälle hoitamattomien sydänvaivojen komplisoiduttua. Ympäristö ei vaikuttanut pelkästään masentavalta, vaan suorastaan hengenvaaralliselta. Omakin stressikäyräni nousi huomattavan nopeasti, kun ohjausta ei enää ollut, mutta potilasmäärät nousivat osaston lääkäreiden määrän vähentyessä. Mentorin puuttuessa oli pakko oppia taitavaksi informaation etsijäksi lääketieteellistä tietokannoista ja hoitamaan potilaita niiden mukaan. Tästä taidosta on

ollut monenlaista hyötyä myöhemmin, mutta silloin se ei ollut oppimistavoite, vaan pärjäämiskeino, kun ohjausta ei ollut.

Sittemmin klinikan toiminta ja johtaminen on organisoitu kokonaan uudelleen, mikä luo uskoa siihen, että asiat voivat muuttua myös parempaan suuntaan. Tuohon aikaan olin kuitenkin varsin pettynyt tuen ja ohjauksen puutteeseen. Myöhemmin selvisi, että tilanne ei ollut millään tavalla poikkeuksellinen vaan valitettavan yleinen Suomessa ja muuallakin. Olin tottunut liian hyvään maailmanluokan tutkimusryhmissä, jotka olivat ympäröineet minua väitöskirjaa tehdessäni ja sen jälkeen Yhdysvalloissa, joten oli vaikeaa tottua pienen Suomen realiteetteihin. Oma tilanteenikin oli erilainen kuin aiemmin. Väitöskirjan tekijät ja post-docit, väittelyn jälkeistä tutkimusjaksoa tekevät, ovat tiedeyhteisön pääasiallinen työvoima, ja siten hyödyllisiä ryhmänjohtajille. Siinä vaiheessa, kun tutkija pyrkii itsenäistymään, ja keräämään rahoitusta tutkimustyölleen, hän muuttuu kilpakumppaniksi, ja kilpailu resursseista on armotonta.

Jälkikäteen on helppo nähdä, että tuossa vaiheessa olisi kannattanut suorittaa maantieteellinen uudelleenarviointi. Olin kuitenkin luvannut aloittaa syöpätauteihin erikoistumisen 2.1.2003, ja vieläkin sitovampi oli asuntolainapaperi, jonka olin allekirjoittanut tyttöystäväni kanssa. Olimme kummatkin sitä mieltä, että erikoistumiskoulutus oli tärkeää jatkotavoitteidemme kannalta. Kuten kollegani vitsikkäästi sanoi, erikoislääkärin tutkinto on kuin *James Bondin* ”lupa tappaa”. Hän tarkoitti sitä, että 5–6 vuotta erikoistumiskoulutusta, sadat päivystykset, ja tuhannet potilaat, joita tuona aikana tapaa, tuovat valtavan määrän kokemusta, tietoa, taitoa, itseluottamusta ja kunnioitusta. Lääketieteessä kokemus ja käytännön tieto ovat olennaisia. Mitään uutta ei voi tehdä ennen keskeisten perustaitojen omaksumista. Aloitin päättäväisesti erikoistumisen, vaikka kylmä vastatuuli puhalsi sisuksiin.

Taistelu oman tutkimusryhmän pystyttämiseksi

Alkuperäisen suunnitelman kariuduttua olin yhteydessä kampuksen muihin tutkimusjohtajiin selvittääkseni, löytyisikö jostain tilaa pienelle tutkimusryhmälle niillä rahoilla, joita olin jo saanut kaavittua kasaan. Naiivi ajatukseni oli, että koska Helsingissä ei oikeastaan ollut muita geeniterapian kanssa työskenteleviä ryhmiä, mukanani tuoma teknologia ja osaaminen voisi olla hyödyllistä yhteisölle monin tavoin. Ansioluetteloni ja aikaisemmat aikaansaannokseni olivat kilpailukykyisiä, joten saisin jatkossakin rahoitusta tutkimusryhmälleni. En kuitenkaan aavistanut, että järjestelmä ei tukenut uusien ihmisten tai paluumuuttajien rekrytointia. Heidät nähtiin päinvastoin kilpailijoina.

Aloin ymmärtää akateemisen vapauden kääntöpuolen, sen, että yliopistolla ei ole mitään yhteistä tavoitetta. Tuohon aikaan strategisia resursseja käytettäväksi painopistealueiden tai uusien teknologioiden tukemiseen ei ollut juurikaan olemassa. Vuoteen 2015 tultaessa asiaan oli tulossa selvä muutos, kunnes hallituksen jättileikkaukset halvaannuttivat Helsingin yliopiston ehkä pitkäksikin aikaa. Akateemisen vapauden kannalta on upeaa, että tutkijat saavat tutkia mitä haluavat, mutta organisaation tai yhteiskunnan kannalta resurssien käyttö ei liene kaikkein tehokkainta. Jokin yhteiskunnan kannalta tärkeä aihepiiri voi jäädä kokonaan syrjään, kun taas jonkin muodikkaan aiheen ympärillä voi olla paljonkin aktiviteettia.

Yllätyin siitä että, tutkimuksen ja yliopiston välillä oli vain etäinen yhteys. Yliopisto ei juurikaan rahoita tutkijoiden työtä, vaan rahoitus haetaan ulkopuolelta ja siitä maksetaan yleiskustannusosuus yliopistolle, joka huolehtii sen vastineeksi tilojen vuokrista, sähkölaskuista ja sähköpostiyhteyksistä. Tätä kirjaa kirjoittaessani olen kiinnittänyt asiaan enemmän huomiota, ja väittäisin, että käytettävissä olevan rahamäärän vähentymisestä huolimatta, johtaminen Helsingin yliopistolla ja lääketieteellisessä tiedekunnassa on jatkuvasti parantunut. Vähiä resursseja käytetään koko ajan taita-

vammin.

Alkuun ajattelin, että kyseessä on vain paikallinen tai ehkä suomalainen erityispiirre, mutta olen havainnut, että kyseessä on yleinen eurooppalainen tilanne, muutamia kansainvälisen tason huippuyliopistoja lukuun ottamatta. Suurinta osaa eurooppalaisista yliopistoista rahoittaa valtio suoraan, jolloin toisia yliopistoja vastaan ei ole tarpeen kilpailla. Jos korkealaatuinen tutkimus ei vaikuta rahoitukseen, miksi kilpailla parhaista tutkijoista? Kuten useimmissa eurooppalaisissa yliopistoissa, myös Helsingin yliopistossa viime vuosikymmen on ollut jatkuvaa talouskriisiä jo ennen syksyn 2015 murhenäytelmää, jolloin rahoitusta vähennettiin kertarysäyksellä viidennes, mikä näyttäisi johtavan jopa yli tuhannen työntekijän irtisanomiseen.

Mielestäni yliopisto oli keksinyt melko hyviä ratkaisuja selviytyäkseen vähenevillä resursseilla. Uusia ihmisiä ei palkattu eläköitymisen vapauttamiin virkoihin, vaan säästyvät rahat siirrettiin keskushallinnon kontrollimaan pooliin, josta niitä käytetään professoreiden, yliopistolehtoreiden ja post-docien palkkaukseen, tyypillisesti 3–5 vuoden jaksoiksi. Mielestäni alku oli hyvä , mutta tosiasia on, ettei parhaita ihmisiä saada pohjoiseen ja kylmään maahamme ilman ”pakettia”, johon kuuluu oman palkan lisäksi muutaman tutkijan tai avustava henkilön palkka ja käyttörahaa. Tiedekunta on tehnyt rohkean päänavauksen myös lahjoitusprofessuurien suhteen ison maailman tyyliin. Kaikki nämä pienet edistysaskeleet kuitenkin vesittyivät syksyllä 2015, minkä jälkeen huippututkijat tuskin suunnittelevat yliopistouraa Suomessa tai Helsingissä.

Tutkijat valittavat aina resurssien vähyyttä, mutta usein meiltä unohtuu, että tutkimus on itse asiassa luksustuote. Se on hieno investointi tulevaisuuteen. Se on yhteiskunnallista kilpailukykyä edistävää toimintaa, ja erinomainen tapa työllistää, sillä tutkimustyötä on mahdotonta automatisoida kokonaan. Henkinen panos on siinä oleellisessa roolissa. Koska kukaan ei kuitenkaan kuole välittömästi, jos tutkimusrahoitusta leikataan, siksi tutkimuksesta on helpompi säästää kuin terveydenhuollosta tai vaikkapa palomiesten ja poliisien palkoista. Tilanteessa, joissa näistäkin on jo leikattu, on jossain määrin ymmärettävää, että tutkimuksestakin säästetään. Koska tutkijoille on ominaista huomattava muuttohalukkuus ja joustavuus, budjettileikkaukset eivät johda mielenosoituksiin tai lakkoihin. Tutkijat äänestävät jaloillaan, muuttavat muualle tai menevät ”oikeisiin töihin”; termi jota entiset ryhmäläiseni suosivat.

Rahavaikeuksista huolimatta Helsingin yliopisto on sijoittunut aika korkealle kansainvälisissä vertailuissa. Niistä arvostetuin lienee *Times Higher Education* -rankinglista, jossa yliopisto sijoittuu Suomen parhaaksi, Euroopassa 36:nnelle ja koko maailmassa 103. sijalle.[100] Voidaan toki väitellä siitä, onko tulos hyvä vai huono. Yhtäältä, sijoitus on hyvä, jos otetaan huomioon, että Suomessa on vain 0,07 % maailman väkiluvusta. Toisaalta, jos Suomen parhaan yliopiston tasoa verrataan koululaitoksen tasoon, tulos ei ole kovinkaan mairitteleva. Suomi on ollut PISA- luokituksissa (*Programme for International Student Assessment)* lähellä maailman kärkeä, joten voisi väittää, että kansainvälisessä vertailussa suomalaisen koulutuksen suhteellinen laatu huononee siirryttäessä koulusta yliopistoon.[101]

Helsingin yliopistossa on viimein aloitettu *tenure track* -urapolku, joka on ollut yleinen käytäntö angloamerikkalaisissa yliopistoissa jo vuosikymmeniä. *Tenure track* tarkoittaa sitä, että yliopiston opettaja-tutkijat saavat pitää työpaikkansa ensimmäisen 3–5 vuoden jälkeen, jos he ovat onnistuneet tehtävässään kohtuullisesti. Toisen viiden vuoden pätkän jälkeen työpaikka voi muuttua pysyväluonteiseksi, aivan kuten normaaleissa työpaikoissa. Kuulostaako houkuttelevalta? Ainoa ongelma on, että *tenure track* -paikkoja on tarjolla alle yhdelle prosentille yliopiston 4000:sta tutkija-opettajasta. *Tenure trackin* laajentamisesta on ollut kovasti puhetta, mikä olisi hieno uutinen suomalaiselle tieteelle ja opetukselle.

Tällä hetkellä tilanne on kuitenkin se, että lähes kaikilla alle 50-vuotiailla opettaja-tutkijoilla on pätkätyö. Työllisyystilanteen ollessa Suomessa muutenkin kroonisesti heikko, on aika paljon pyydetty, että perheen perustamisiässä olevilta ihmisiltä edellytetään

valmiutta jatkuviin pätkätöihin ja niihin liittyvään epävarmuuteen. Jos vaihtoehtoina ovat matalapalkkainen pätkätyö ja korkeampipalkkainen pysyvä työ, ei ole vaikea arvata, mihin parhaat ihmiset suuntaavat. Vaikka tieteeseen olisikin suuri rakkaus, sitä voi tehdä muuallakin kuin yliopistolla, tai sitten rakkauden sijasta voi tehdä käytännöllisen valinnan.

Tilanne on jossain määrin nurinkurinen, sillä opettaja-tutkijat ovat yleensä pätkätyösuhteissa. Sen sijaan hallinnon työntekijät, jotka ovat periaatteessa avustavaa henkilökuntaa, koska he eivät toteuta yliopiston lakisääteisiä tehtäviä (opetus, tutkimus ja vuorovaikutus yhteiskunnan kanssa), ovat pysyvissä työsuhteissa. Silloin kun rahat ovat vähissä, säästöjä tehdään yleensä niin, ettei pätkätyösuhteita jatketa, kun taas pysyvät työsuhteet ovat paremmassa turvassa.

Erityisen huonosti pätkätyö sopii yliopiston suunnitelmiin kansainvälistyä. Minulla oli ryhmässäni post-doc -tutkija Bangladeshista. Hänen äitinsä ei antanut hänelle lupaa mennä naimisiin, ennen kuin hänellä oli pysyväluonteinen työ. Viisas äiti. En suuresti yllättynyt, kun tutkija vuoden kuluttua ilmoitti siirtyvänsä Bostoniin. Pätkätyöläisyys ei ole varsinaisesti yliopiston vika, sillä sen on mahdotonta yrittää täyttää lakisääteisiä tehtäviään vähenevän rahoituksen turvin, samaan aikaan kun Suomen yleinen palkkataso ja sivukulut ovat jatkuvasti nousseet. Suomen työmarkkinoiden joustamattomuus ja työntekijöiden liiallinen suojelu kääntyvät itseään vastaan vähentäen pysyviä työpaikkoja.

Yliopisto on myös aiheuttanut itselleen ongelmia olemalla liian tehokas tohtoreiden kouluttamisessa. Vuosikymmeniä sitten teollisuus ja poliitikot näkivät tohtorit tärkeänä resurssina suomalaiselle kilpailukyvylle, mitä he varmasti ovatkin, ja yliopistojen kannustinjärjestelmä perustettiin pitkälti tohtoritutkintojen lukumäärän varaan. Sitä saa mitä tilaa: tohtoreita on tuotettu huimia määriä. Tohtorintutkintojen suuri määrä on johtanut tohtorintittelin inflaatioon ja jopa siihen tilanteeseen, että vähemmän kouluttautuneiden ihmisten voi olla helpompi työllistyä tehtävään, jota myös

korkeammin koulutetut hakevat. Minullakin on ollut laborantin tehtävässä henkilö, joka oli väitellyt, mutta joka ei ollut ottanut tohtorin papereitaan ulos, koska katsoi sen voivan huonontaa hänen työllistymismahdollisuuksiaan.

Tohtoreita työllistyy jonkin verran teollisuuteen, mutta ne teollisuudenhaarat, jotka tohtorikoulutusta eniten halusivat, ovat siirtyneet pitkälti monikansallisten yhtiöiden haltuun ja muihin maihin. Julkisella sektorilla toimii suhteellisen paljon tohtoreita, mutta sielläkin on leikattu resursseja viime vuosina. Sektoritutkimuslaitosten, kuten Terveyden- ja hyvinvoinnin laitos ja työterveyslaitos, yhteistoimintaneuvottelujen myötä monen maailma on järkkynyt. Julkisen puolen leipä ei olekaan enää pitkä ja kapea, vaan yhtä epävarma kuin muuallakin yhteiskunnassa. Lahjakkaimmat tutkijat lähtevät usein ulkomaille tekemään väitöskirjan jälkeistä tutkimusta, mutta monet haluavat sen jälkeen palata Suomeen. Tohtoritulvasta johtuen myös palaavia post-doc -tutkijoita on paljon, mutta heille on tarjolla varsin vähän tutkimusrahoitusta.

Historiallisesti työllistyminen yliopistomaailmassa on ollut monimutkainen sekamelska pätkätöitä, apurahoja, sijaisuuksia, huomattavaa liikkuvuutta osastolta ja ryhmästä toiseen, ulkomaille ja takaisin, ja täysin puuttuvia työntekijän oikeuksia. Tällainen järjestelmä ei kuitenkaan enää toimi ammattiyhdistysten dominoimassa Suomessa, sillä työntekijät ovat tottuneet vaatimaan oikeuksiaan.

Pikakelauksella palaan tässä vaiheessa taaksepäin vuoden 2002 loppuun, jolloin etsiskelin laboratoriotilaa tutkimusryhmäni perustamiseen. Keskusteltuani parinkymmenen professorin kanssa, sain positiivisen vastauksen *Pekka Häyryltä* ja *Risto Renkoselta*, jotka johtivat Rationaalinen lääkekehitys -tutkimusohjelmaa tiedekunnassa. Heidän tutkimuslaboratorionsa ei ollut suuren suuri, mutta heidän ihmisillään oli joustavuutta, ja niin mahduimme mukaan. He auttoivat meitä geenitekniikan lautakunnan luvan saamisessa, sillä sellaista tarvitaan viruksien kanssa työskentelyyn, ja näin tutkimusryhmäni pääsi vauhtiin.

Pari vuotta myöhemmin *Pekka Häyry,* transplantaatiokirurgian ja -biologian tärkein vaikuttaja Suomessa, jäi hyvin ansaitulle eläkkeelle – valitettavasti. *Risto* on jatkuvasti ollut vahva tukijamme. Hän nousi johtohahmoksi tiedekunnassa ja yliopistossa, sillä hän on niitä harvoja professoreita, joilla on sekä aitoa johtajankykyä että päättäväisyyttä muuttaa yliopiston vanhentuneita rakenteita. Pekka Häyry kirjoittaa jossakin vaiheessa ehkä omankin kirjansa, jossa hän kuvannee hyvin samanlaisia kokemuksia kuin mitä minulla on ollut yliopistolla, tai ehkä hänelle riittävät alkusanat, jotka hän on tähän kirjaan kirjoittanut. On valtavan vaikeaa tehdä mitään uutta. Vaikka potilaat haluavat ja tarvitsevat uusia hoitoja, kateelliset kollegat ja jähmeät byrokraatit toimivat edistyksen esteinä.

Kolmas vahva tukijamme oli *Leena Peltonen-Palotie*, joka toimi pitkään tiedekunnan tutkimusvaradekaanina. Leena oli oman alueensa, sairauksien molekyyligenetiikan, johtavia nimiä kansainvälisesti, mutta hän oli myös pidetty ja tehokas ohjaaja. Hänellä oli palava halu edistää tiedettä. Hän näki translationaalisen tutkimuksen hyödyt ja myös edisti sitä yliopiston ja yliopistosairaalan puolella. Ehdotin hänelle, että perustaisimme ”Faasi 1 -keskuksen”, alkuvaiheen kliinisiin tutkimuksiin keskittyneen yksikön, jollainen löytyy kaikista maailman huippusairaaloista. Tukijoitakin löytyi, mutta myös kiivasta vastustusta, ainakin yhden reviiristään kiinni pitävän, itsekin tutkimusta harjoittavan ylilääkärin taholta. Tilannetta kuvastaa hyvin keskustelu, jonka *Leena* kävi ko. henkilön kanssa. Hän oli *Leenan* mukaan sanonut: *”Minäkin haluan oman keskuksen tutkimuksiani varten.”* Hanke hyytyi siihen. Kuvatun kaltaisessa ajatusmaailmassa ei ole tilaa potilaiden, sairaalan tai yliopiston edulle, vaan ainoastaan omalle kunnianhimolle.

CGTG – Syövän geeniterapiaryhmä syntyy

Tutkimusryhmäni nimi, *Cancer Gene Therapy Group* (CGTG), on matkittu kuuluisasta New Yorkin punk-baarista CBGB:stä (*Country,*

Bluegrass and Blues Inn). Logoa varten järjestettiin ryhmän sisäinen kilpailu vuonna 2003, ja voittaneen ehdotuksen oli suunnitellut eräs graduntekijä. Vihreä väri liittyy tiedekunnan viralliseen väriin, ja adenovirus piti olla mukana totta kai.

Jälkikäteen ajatellen ensimmäisiä vuosiani täysin itsenäisenä ryhmänjohtajana määritti taistelu tilasta ja rahoituksesta ryhmän käynnistämiseksi. Yritimme vain saada joitakin projekteja valmiiksi ja tutkimustuloksia julkaistuiksi, eikä meillä ollut rohkeutta todella omintakeisten tai rohkeiden ideoiden kokeilemiseen. Elimme kädestä suuhun ja monissa tapauksissa jatkoimme samoilla tutkimuslinjoilla, joita oli aloitettu jo Yhdysvalloissa. Ideoita toki piisasi, mutta todellisuudessa ”etenimme sivuttain”: tutkimukset tuottivat kyllä lisää informaatiota, mutta emme päässeet ottamaan suuria edistysaskeleita.

Energiaakin riitti pitkien päivien painamiseen, mutta erikoistuminen alkoi viedä voimia. Suurin osa ajasta kului rahoituksen hankkimiseen ja yhteistyökuvioiden virittelemiseen. Päivät kuluivat potilastyössä, mutta koska en ollut vielä perheenisä, illat ja viikonloput olivat vapaita tutkimustyölle. Lopulta apurahojen kirjoitusurakka tuotti tulosta, sillä saimme kaksi eurooppalaisen mittapuun mukaan isohkoa apurahaa, jotka pitivät ryhmän hengissä muutaman vuoden, ja jotka antoivat hiukan liikkumavaraa projektien suhteen.

Sitten koitti vuosi 2007, joka oli valtavan menestyksekäs. En ollut vielä aivan valmis erikoislääkäri, kun sain K. Albin Johansson säätiön lahjoittaman tutkimusprofessuurin, Suomen ensimmäisen nimikkoprofessuurin, jossa oli lahjoituksen tekijän nimi mukana. Johanssonin säätiö teki lahjoituksen Suomen Syöpäinstituutin Säätiölle, joka valitsi professuurin saajan. Ulkopuoliset asiantuntijat arvioivat minut toiselle sijalle noin 80 hakijan joukosta, mutta säätiö päätti myöntää toimen minulle, koska se toivoi saavansa aikaan ”isommat aallot”. Niitä todella seurasikin muistuttaen sanonnasta ”On varottava, mitä toivoo, sillä se saattaa toteutua.”

Samaan aikaan sain Euroopan tiedesäätiön (*European Research Council*) *Starting Grant* -rahoituksen, joka myönnettiin ensimmäis-

tä kertaa tuona vuonna. Eurooppalaisesta näkökulmasta rahasumma oli huomattava, 1,6 miljoonaa euroa jaettuna viidelle vuodelle. Kilpailu oli äärimmäisen kovaa, ja apurahoja myönnettiin vain 3,3 %:lle hakijoista. Samana syksynä saimme Syöpäjärjestöjen suurapurahan, joka lienee arvostetuin syöpätutkimuksen apuraha Suomessa sekä vielä Suomen Akatemian apurahan keväällä 2008. Iloitsimme siitä, että työtämme pidettiin tärkeänä, mutta metsästysonni johti kuitenkin siihen, että myös haaskalinnut alkoivat kiinnostua.

CGTG oli suuri menestys, niin kauan kuin pysyimme laboratoriossa, emmekä yrittäneet ylittää laboratorion ja klinikan välistä ”Kuoleman laaksoa” potilaiden hoitamiseksi. Saimme monenlaista rahoitusta, julkaisimme suuren määrän tutkimusartikkeleita, väitöskirjoja valmistui, ja tohtorit jatkoivat uraansa nousujohteisesti väitöksien jälkeen. CGTG nousi kampuksen suurimpien ryhmien joukkoon, mikä varmasti hermostutti kuuluisia, kaksi kertaa minua vanhempia tutkijoita. Olimme Euroopan suurin onkolyyttisten virusten tutkimusryhmä, ja nimemme alkoi näkyä tiedelehtien sivuilla ja kokouksissa.

Media kiinnostui, sanoma- ja aikakausilehdissä oli useita artikkeleita, joissa ”uutta” terapiaa hehkutettiin; oli helppoa tehdä myyvä tarina siitä, kuinka ”pahoja” viruksia käytetään johonkin ”hyvään” eli syövän hoitoon. TV-ohjelmiakin tehtiin, ja pian olimme melkein julkkiksia. Muuan toimittaja nimitti minua ”julkkistutkijaksi”. Tuota titteliä en totisesti olisi halunnut, vaikka en vielä tiennytkään, miten paljon julkisuus tulisi lopulta vaikeuttamaan työtämme. Julkisuus alkoi saada jo huvittavia piirteitä siinä vaiheessa, kun minut valittiin Nuorkauppakamarin *Outstanding Young Person* -palkinnon saajaksi aluksi Suomessa ja sitten myös kansainvälisesti. Matkustin Etelä-Koreaan vastaanottamaan palkintoa, joka myönnettiin kymmenelle henkilölle globaalisti sinä vuonna. Muita palkinnon saajia olivat intialainen mikropankkiiri, eräät ihmisoikeusaktivistit ja toinen suomalainen, *Jyrki69*, rokkari, jonka hyväntekeväisyystyötä UNESCO:n hyväksi arvostettiin.

Vaikka en ikinä pitänyt julkisuudesta, tuohon aikaan ajattelin, että sen valokeilassa sinnitteleminen olisi vaivan arvoista, jos se auttaisi ryhmää saamaan rahoitusta ja ehkä siirtymään laboratoriosta kliiniseen vaiheeseen. Tyylini laukoa asiat lonkalta ja räväkästi niin kuin ne ovat, oli toimittajien mieleen. Kaupallisten intressien puuttuessa minua ei voitu syyttää eturistiriidoista, emmekä olleet vielä ottaneet suurta harppausta klinikkaan, joten kollegatkaan eivät olleet vielä erityisen kateellisia.

Jälkikäteen ajatellen, kateus – perisynneistä kavalin – oli jo nostamassa päätään. Koska en ole itse kateellinen ihminen, niin en ymmärtänyt, miten paljon menestyksemme ja näkyvyytemme tulisi haittaamaan meitä. Kieltämättä osa haastatteluista oli kirjoitettu niin provokatiiviseen tyyliin, että joku ryhmäläinenkin valitti minulle siitä. Yritin selittää, että toimittajien tehtävä on kirjoittaa artikkelinsa niin, että ne herättävät huomiota ja myyvät lehtiä.

En ollenkaan osannut ennakoida median yleistä toimintatapaa. Ensin tehdään sankaritarina, jolla luodaan julkisuutta, jota sitten hyödynnetään tekemällä tarinoita sankarin lankeamisesta. Periaatteessa ei tarvita edes varsinaisia epäonnistumisia, riittää, että hyödynnetään jotakin toista näkökulmaa tai juoruja ja vihjailuja. Näin voidaan luoda paljon tekstiä ilman että kohteen tarvitsee varsinaisesti tehdä mitään.

Olisi epäoikeudenmukaista luokitella kaikki toimittajat samaan kategoriaan. Jos kuitenkin olisi pakko valita yksi määre kuvaamaan toimittajia, väittäisin, että he ovat ihmisiä, jotka haluavat ajatella omilla aivoillaan. Sillä perusteella, mitä itse ymmärrän toimittajien toimintatavoista, hyvällä artikkelilla pitää olla jokin selvä viesti, ja se, mitä viestiksi valitaan riippuu tapauksesta ja toimittajasta, ei ehkä niinkään substanssista. Missä tahansa tarinassa, jossa on mukana ihmisiä, on vähintään kaksi eri puolta, joten viestin näkökulma on valittavissa. Jokaisen toimittajan unelma lienee se, että he sattuvat osumaan johonkin yhteiskunnallisesti merkittävään asiaan, jota kukaan muu ei ollut vielä keksinyt. *Watergate*-skandaalin *Bernstein* ja *Woodward* lienevät journalistiikassa samassa asemassa kuin

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 translationaaliset (laboratoriosta klinikkaan) projektit menehtyvät? Tiedemiehen kuivan kommentin mukaan aiheesta ei ole olemassa tieteellistä faktaa. Ei ole yksinkertaisesti keinoa 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,[102] tärkeimmästä lääketieteellisten julkaisujen tietokannasta ja *clinicaltrials.gov* -tietokannasta,[103] laajimmasta kliinisten tutkimusten tietokannasta. Kumpaakin ylläpitää Yhdysvaltain liittovaltio (Kuva 8).

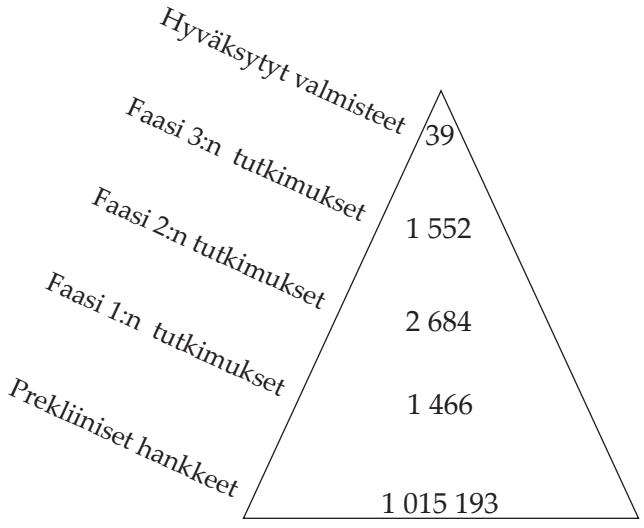
Tällaisessa pinnallisessa analyysissä on monta virhelähdettä. Moni laboratorioprojekti tähtää vain tieteellisen tiedon lisäämiseen, eikä ollenkaan pyri tulosten hyödyntämiseen potilastyössä. Hyvänä esimerkkinä tästä on perinteinen perustutkimus, jossa tutkijat työskentelevät usein eksoottisten mallien, kuten banaanikärpäsen, 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

tutkimuksia (kliiniset tutkimukset jakaantuvat vaiheisiin 0–4, joista yleisimmät 1–3 on esitelty Tekstikehyksessä 1, sivulla 26). Perinteisellä lääkekehitysreitillä osa molekyyleistä hyytyy ensimmäiseen vaiheeseen haittavaikutusten vuoksi, osa toiseen vaiheeseen huonon tehon vuoksi, mutta tämä ei näy alla olevissa numeroissa. Yhtenä syynä on se, että kullakin lääkemolekyylillä, joka läpäisee vaiheen 1, voidaan tehdä useita, jopa kymmeniä, vaiheen 2 tutkimuksia esimerkiksi eri annostelutavoilla, eri yhdistelminä tai eri syöpätyypeillä. Suurin osa ensimmäisen vaiheen tutkimuksista on siinä mielessä onnistuneita, että vain kolmannes tutkittavista molekyyleistä jätetään pois jatkokehityksestä haittavaikutusten vuoksi. Toisin sanoen kahta kolmesta voitaisiin kehittää eteenpäin vaiheeseen 2 , jos vaiheen 1 toissijaiset päätemuuttujat eli biologiset tai kliiniset vasteet olisivat tarpeeksi lupaavia. Jopa myyntiluvalliset lääkkeet saatetaan viedä uudelleen vaiheeseen 2 jonkin uuden tautiryhmän hoitamiseksi.

Lääkkeen myyntiluvan saaminen edellyttää yleensä onnistunutta kolmannen vaiheen tutkimusta, joskus useampia, mutta silti tutkittavalla molekyylillä saatetaan tehdä lisää vaiheen 3 tutkimuksia, annostelun optimoimiseksi tai lääkeyhdistelmien tutkimiseksi. Siten suuri ero kolmannen vaiheen tutkimusten ja uusien myyntilupien välillä ei kerro myyntilupaan tähtäävien tutkimusten onnistumisesta (25–50 % onnistuu),[104] vaan siitä, että suurin osa vaiheen 3 tutkimuksista tehdään myyntiluvallisten lääkkeiden käytön optimoimiseksi.

Yhteenvetona voidaan todeta, että yllä mainitut virhelähteet huomioiden, *PubMed* ja *clinicaltrials.gov* -numeroanalyysini viittaa siihen, että lääketieteessä painopiste on perustutkimuksessa. Prekliinisten ja ensimmäisen vaiheen tutkimusten välillä on tuhatkertainen ero lukumäärässä, mikä on käy yksiin sen hypoteesin kanssa, että on vaikeaa viedä perustutkimuksen tuloksia kliinisiin tutkimuksiin. Tämä huomio tukee teesiä Kuoleman laakson olemassaolosta.



Kuva 8. Onko Kuoleman laakso olemassa?

Vuonna 2012 Yhdysvaltain lääkeviranomainen FDA[105] hyväksyi 39 uutta lääkettä USA:n markkinoille. Kyseessä oli suurin määrä vuoden 1996 jälkeen. Samana vuonna tehtiin tuhansia kliinisiä tutkimuksia, eikä ollut juurikaan viitteitä siitä, että tutkimusten edetessä pidemmälle lääkemolekyylejä olisi karsiutunut. Ero prekliinisten laboratorioprojektien määrään oli kuitenkin huomattava; jälkimmäisiä julkaistiin tuhat kertaa enemmän kuin mitä alkuvaiheen kliinisiä tutkimuksia rekisteröitiin. Tämä viittaa siihen, että projektien vieminen laboratoriosta klinikkaan on vaikeaa.

Lähteet: www.clinicaltrials.gov, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/, FDA. Kliiniset tutkimukset on poimittu www.clinicaltrials.gov tietokannasta, ja haku on rajattu interventiotutkimuksiin jotka olivat käynnissä vuonna 2012 (Mukana ei siis ollut sellaisia tutkimuksia, joissa ainoastaan seurattiin, miten potilaille kävi rutiinihoidossa). Tutkimukset haettiin myös PubMed -julkaisutietokannasta, jolloin tuloksena oli samanlaisia suhteita eri vaiheiden välillä, mutta 30 % pienempi kokonaismäärä (1069, 1876 ja 1013 vaiheen 1, 2 ja 3 tutkimusta). Tämä johtuu siitä hyvin tunnetusta ilmiöstä, ettei kaikkia kliinisiä tutkimuksia julkaista kunnollisena tieteellisenä artikkelina. Haut tehtiin 26.8.2013.

EU:n Kliiniset tutkimukset -direktiivistä *tai* Miksi syöpää ei ole parannettu?

Vuoteen 2007 asti kaikki Syövän geeniterapiaryhmässä, CGTG:ssä tehty työ oli prekliinistä. En kuitenkaan ollut antanut periksi kliinisen translaation suhteen, joka oli ollut alkuperäinen syy palata Suomeen. 2000-luvun alussa geeniterapiapiireissä oli vallalla ajattelu, että Yhdysvaltojen lääkeviranomainen FDA veti liian tiukkaa linjaa, varmastikin *Gelsinger*-episodin vaikutuksesta, kun taas Suomessa oli tehty erinomaista pioneerityötä *Seppo Ylä-Herttualan* johdolla Kuopiossa.[106] Kuvittelin, että translaatio olisi helpompaa Suomessa, ja varmaan näin olikin siihen asti, kunnes vuonna 2004 Euroopan unionin *Kliiniset tutkimukset* -direktiivi muutti kaiken.[107]

Luonnonilmiöiden, kuten vaikkapa maanjäristyksien tai tsunamien, aiheuttamia kuolemia on mahdollista arvioida laskemalla ruumiita tai selvittämällä kuinka paljon väestö väheni jollakin alueella. Direktiivin uhreja ovat sen sijaan ovat ne potilaat, jotka eivät ole pääse hyötymään jostakin uudesta, entistä paremmasta hoitomuodosta. On mahdotonta arvioida, kuinka monta potilasta kuolee tai kärsii tarpeettomasti sen vuoksi, että direktiivi hidastaa merkittävästi lääketieteen kehitystä Euroopassa. Sillä on seurauksensa myös maailmanlaajuisesti. Direktiivin katastrofaalisista vaikutuksista on kirjoitettu monta ansiokasta tekstiä,[108] joista esitän seuraavassa tiivistelmän. Näkökantani on potilaita hoitavan syöpälääkärin, joka on tutkinut kokeellisia syöpähoitoja, ymmärtää syöpäbiologiaa ja uskoo siihen, että tarvitsemme uusia teknologioita hoitaaksemme syöpää entistä tehokkaammin.

Voidaan todeta, että EU:n *Kliiniset tutkimukset* -direktiivi on vähentänyt Euroopassa tehtäviä kliinisiä tutkimuksia, ja tehnyt niistä aiempaa kalliimpia. Sillä on ollut huomattavia vaikutuksia innovaatioihin ja lääketieteen kehitykseen. Vaikutuksia on vaikeaa kvantitoida, määrittää lukuina. Kuinka voidaan mitata jotakin, mikä on jäänyt kokonaan aloittamatta sen vuoksi, että on tuntunut liian

vaikealta byrokratian ja kalleuden vuoksi? Yksi huomattava epäkohta on se, että direktiivi on kirjoitettu lääkkeillä tehtävää kliinistä lääketutkimusta (engl. *clinical trials*) ja erityisesti lääkekehitystä varten, mutta sitä sovelletaan myös tieteellisiin tutkimuksiin (engl. *research*), jotka eivät tähtää lääkekehitykseen. Niihin se on täysin soveltumaton.

Suurin osa ihmisistä kuolee tauteihin, joita pystyttäisiin ehkä hoitamaan paremmin, jos käytössä olisi parempia menetelmiä ja lääkkeitä tai hoitoja. Jos ne eivät kuitenkaan ikinä saavuta potilaita, tai saavuttavat heidät paljon hitaammin, potilaita kuolee tarpeettomasti, tai he eivät elä yhtä kauan tai yhtä laadukkaasti kuin olisivat voineet. Jos nämä väitteeni ovat totta, kliinistä tutkimusta vaikeuttaneet tahot ovat vastuussa tuhansien tai jopa miljoonien ihmisten kuolemasta tai kärsimyksistä.

Kuten demokraattisissa yhteiskuntajärjestelmissäkin, joissa toimeenpanovalta, tuomiovalta ja lainsäädäntö on erotettu, myös lääketieteen sääntelyssä on todettu hyväksi jakaa vastuu kolmelle eri taholle (Kuva 9). Lääketeollisuus on yleensä vastuussa uusien valmisteiden tuomisesta markkinoille. Viranomaissääntely luotiin kontrolloimaan yritystoimintaa. Yhteiskunnan, nykyisten ja tulevien potilaiden ja heidän omaistensa, etujen mukaista olisi kuitenkin pyrkiä siihen, ettei sääntely ole liiallista, sillä muuten lääkekehitys voi hidastua tai pysähtyä.

Tilanne ei ole optimaalinen, jos viranomaisille voi tulla seuraamuksia siitä, että he eivät sääntele tarpeeksi tiukasti, mutta siitä, että lääkkeiden tai kokeellisten hoitojen hyväksyminen estetään perusteettomasti ei seuraa mitään. Tällaisessa tilanteessa olisi luonnollista, että viranomaiset ovat ylivarovaisia ja keskittyvät vain virheellisten hyväksyntöjen välttämiseen. Kaiken torjumiseen ei itse asiassa tarvita mitään koulutusta tai osaamista. Riittää kun laitetaan kyltti oveen tai viesti nettisivuille: a) lähettäkää anomuksenne tähän osoitteeseen, b) ensimmäinen vastauksemme on että tarvitaan lisäinformaatiota, c) lopullinen päätöksemme on kielteinen. Säästöjäkin syntyy kun ei tarvita henkilökuntaa.

Paras tapa suojella potilaita lääkkeiden haittavaikutuksilta on se, ettei potilaita lääkitä mitenkään. Tämä on myös kustannustehokkain tapa suhtautua terveydenhuoltoon, sillä mitä vähemmän lääkitään, sitä vähemmän lääkekuluja syntyy. Esimerkiksi syövän hoidossa kaikkein halvinta olisi hoitaa vain syövän aiheuttamaa kipua, sillä kipulääkkeet ovat halpoja, ja näin potilaat tarvitsisivat niitä vain lyhyen aikaa. Lääkekulujen lisäksi säästyy vuodeosastokuluja, sairaslomakorvauksia ja eläkekuluja. Vastakkainen terveystaloudellinen näkökulma olisi se, että tehokkaat syöpähoidot mahdollistavat potilaiden tuotteliaan elämän ja verojen maksamisen. Syöpä on yleinen sairaus työikäisillä, ja se on itse asiassa yleisimpiä kuolinsyitä 40–65-vuotiailla.[109]

On selvää, ettei potilaiden, omaisten tai hoitohenkilökunnan näkökulma syöpään ole terveystaloudellinen, vaan humanistinen: syöpä haluttaisiin parantaa, pysäyttää tai sitä haluttaisiin kontrolloida, jotta elämä voisi jatkua mahdollisimman normaalina. Siksi on olemassa kolmas taho, potilasjärjestöiksi liittyneiden potilaiden ja omaisten ryhmät, jotka pyrkivät pitämään viranomaissääntelyn kurissa (Kuva 9). Potilasjärjestöjen harteilla on aika iso taakka, sillä ilman heidän aktiivisuuttaan on vaarana, että viranomaissääntely estää uusien hoitomuotojen kehittämisen.

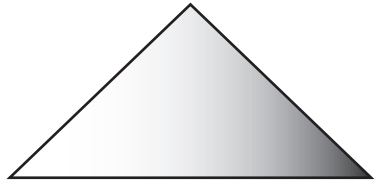
Kliiniset tutkimukset -direktiivi monimutkaisti sääntelyä huomattavasti ja teki lääkekehityksestä kalliimpaa. Lääkeyritykset ymmärsivät tämän nopeasti, ja tutkimukset siirtyivät EU:n ulkopuolelle. Akateemiset lääketutkimukset, sellaiset, joissa ei ole yritystä sponsorina, vähenivät vielä selvemmin.

On outoa, ettei EU:ssa ole juurikaan kyseenalaistettu sitä, että lääkeviranomainen sääntelee tutkimusta. Sillä on epäilemättä ekspertiisiä myyntilupamenettelyiden suhteen, mutta millä mandaatilla he sääntelevät myös tieteellistä tutkimusta? Lääketieteellinen tutkimus tähtää sairauksien ymmärtämiseen uusien hoitojen kehittämiseksi. Usein uusi hoito on lääkevalmiste, mutta vain pieni osa tutkimuksista, jäävuoren huippu (pieni osa vaiheen 3 tutkimuksista), tähtää myyntiluvan saamiseen. Kuitenkin samat ihmiset sääntelevät kaik-

kia kliinisiä tutkimuksia – vaiheen 1, vaiheen 2 ja niitä vaiheen 3 tutkimuksia, jotka eivät tähtää myyntilupaan – ja regulaatio tapahtuu samoin kriteerein kuin myyntilupatutkimuksissa.

Lääketutkimusdirektiivin kirjoittajien mielessä on ollut isojen lääketehtaiden myöhäisen vaiheen tutkimukset. Samoja sääntöjä sovelletaan kuitenkin myös akateemista tutkimusta lähellä oleviin bioteknologiayrityksiin, jotka tekevät vaiheen 1–2 tutkimuksia. Niiden tavoitteet ovat erilaisia kuin suurten lääkeyritysten (engl. *Big Pharman*).

Viranomaisten toiminta on muuttunut sitä helpommaksi, mitä kalliimmaksi ja vaikeammaksi tutkimusten tekeminen on käynyt. Mitä vähemmän on tutkimuksia, sitä vähemmän viranomaisella on töitä ja sitä pienempi mahdollisuus on ”syyllistyä” antamaan lupa tutkimukselle, jossa potilas saa haittavaikutuksen, eli sitä pienempi riski on joutua vastuuseen jostakin. Suomi on ollut edelläkävijä sääntelyn tiukentamisessa. Kansalliseen tapaamme direktiiviä on luettu tarkemmin kuin joissakin muissa maissa, ja Suomen lääkeviranomaisen, FIMEA:n tulkinnat ovat jopa ylittäneet direktiivin vaatimukset



Kuva 9. Yksinkertaistettu kaavio lääkekehittäjien, valvonta viranomaisten ja potilaiden välisistä suhteista.
Jos kaikki osapuolet ovat aktiivisia omalla tahollaan, järjestelmä pysyy tasapainossa.

Vain harvoissa maissa on vaikutusvaltaisia potilasjärjestöjä, jotka pyrkivät pitämään sääntelyä järkevissä mittasuhteissa. Useimmissa potilasjärjestöjen vaikutusvalta on vähäinen, ja toiminnalle on ominaista matala profiili. Vastakkainasetteluita halutaan välttää, eikä ole enemmän vaatimisen kulttuuria. Ei haluta keikuttaa venettä, vaan uskotaan siihen, että potilaiden etuja ajetaan parhaiten olemalla nöyriä ja sopeutuvaisia. Yhdysvaltalaisista potilasjärjestöistä olisi paljon oppimista.

Julkaisimme Tampereen yliopistollisen sairaalan syöpätautien ylilääkärin *Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtisen* kanssa vuonna 2006 artikkelin arvostetussa *British Medical Journal* -lehdessä.[110] Kuvasimme siinä direktiivin aiheuttamia ongelmia. Direktiivin virallisina tavoitteina oli 1) parantaa potilaiden suojelua, 2) lisätä tutkimusraportoinnin luotettavuutta, 3) harmonisoida säännöksiä EU:n laajuisesti, ja parantaa sen avulla eurooppalaisen kliinisen tutkimuksen kilpailukykyä. Tavoitteiden saavuttamiseksi rimaa korotettiin kaikkien kliinisten tutkimusten osalta sille tasolle, jota vaaditaan myyntilupaan tähtääviltä tutkimuksilta kaikkein terveimmillä potilailla. Toisin sanoen, hyöty-haitta -analyysi ei saanut enää vaikuttaa tutkimusasetelmaan. Tällä muutoksella oli suuri vaikutus alkuvaiheen syöpätutkimuksiin ja erityisesti akateemisiin tutkimuksiin.

Syöpälääketutkimuksissa ei käytetä terveitä vapaaehtoisia, vaan tutkimuksia tehdään alusta saakka oikeilla potilailla. Kaikissa tutkimuksissa on oltava mahdollisuus potilaalle tulevaan hyötyyn, vaikka se ei olekaan ensimmäisen vaiheen tutkimuksissa tärkein päätemuuttuja. Direktiivin myötä alkuvaiheen tutkimukset pitää tehdä samalla massiivisella infrastruktuurilla kuin myyntilupaan tähtäävät lääketeollisuuden kolmannen vaiheen tutkimukset. Aiemmin oli ollut mahdollista ottaa huomioon se, että alkuvaiheen akateemisissa tutkimuksissa vakavasti sairaille potilaille tarjoutuu mahdollisuus päästä käsiksi teknologiaan, jota ei muuten olisi saatavilla; aiemmin sääntelyn rimaa ei ollut vedetty heti liian korkealle.

EU-poliitikkojen mielestä riman korottaminen kliinisten tutkimusten suhteen ei välttämättä kuulosta huonolta ajatukselta, mutta

käytännössä direktiivillä oli tuhoisat vaikutukset tutkijayhteisölle. Nopeasti kehittyvissä teknologioissa, kuten onkolyyttisissä viruksissa, pitäisi ottaa huomioon, että tarvitaan paljon oppimista. Ei ole realistista ajatella, että alkuvaiheen projektit johtavat heti lääkekehityspolkuun, joka päättyy myyntilupamenettelyyn. Ensimmäisen vaiheen tutkimukset eivät koskaan johda myyntilupamenettelyyn. Erityisesti akateemisessa ympäristössä nopein kehitys tapahtuu, mikäli on mahdollista hyödyntää perättäisiä ”laboratoriosta klinikkaan ja takaisin” -syklejä. Tämä translationaalisen lääketieteen prosessi on myös konkreettinen esimerkki siitä, miten tutkimus eroaa lääkekehityksestä.

Direktiivin jälkeisessä maailmassa viranomaisten mielestä jokaisella tutkimuksella pitää olla sponsori; tutkijat tai lääkärit eivät saa tehdä tutkimusta keskenään. Muistan erään eturivin viranomaisen perustelleen tiukkaa linjaa sillä, että viranomaiset auttavat rahoittajia ja tutkijoita pitämällä huolen siitä, että kaikki kolmannen vaiheen tutkimusten kannalta oleelliset komponentit – esimerkiksi lääkkeen tuotannon suhteen – vaaditaan jo ensimmäisessä vaiheessa, jotta siirtyminen eteenpäin kliinisen tutkimuksen portailla sujuisi mahdollisimman nopeasti. Hän ei ollut tullut ajatelleeksi sitä, että jos vaihe 1 tehdään tolkuttoman kalliiksi, resursseja haaskaantuu sellaisten prosessien järjestämiseen, joita ei tarvita, jos menetelmää ei viedä vaiheeseen 3. Käytännöllisen translationaalisen tutkijan mielipide on se, että ensimmäinen vaihe pitäisi olla sääntelyltään niin kevyt kuin on mahdollista potilasturvallisuutta vaarantamatta, jotta olisi mahdollisia tehdä perättäisiä syklejä laboratorion ja klinikan välillä. Yhdysvaltalaiset kollegamme ovat usein kriittisiä Yhdysvaltojen lääkelaitosta, FDA:ta kohtaan, mutta työskenneltyäni kummassakin maassa, voin sanoa, että on ilmiselvää, miten paljon paremmin FDA ymmärtää translationaalisen tutkimuksen luonnetta.

Europan unionin *Kliiniset tutkimukset* -direktiivillä oli hyvät tarkoitusperät, mutta sen täytäntöönpanossa epäonnistuttiin. EU:lle tyypilliseen tapaan direktiivi ei ollut erityisen sitova kansallisella tasolla, mikä johti siihen että, sen tulkinta vaihteli maittain. Joissakin Etelä-Euroopan maissa direktiiviä tulkittiin järkevästi ja kansalliset säännöt pyrittiin pitämään joustavina, kun taas esimerkiksi Suomessa direktiiviä luettiin kirjaimellisesti tai sen vaatimustaso jopa ylitettiin. Harmonisoinnissa epäonnistuttiin erilaisten kansallisten tulkintojen vuoksi.

Potilasturvallisuuden lisäämisen ohella direktiivi pyrki parantamaan myös eurooppalaisten bioteknologia- ja lääkeyritysten kilpailukykyä. Kliinisten lääketutkimusten määrä Euroopassa on romahtanut direktiivin voimaantulon jälkeen. On vaikeaa uskoa, että tästä tilanteesta seuraa mitään kilpailuetua. Pidin aiheesta esitelmän maaliskuussa 2013, ja keräsin sitä varten numeroita FIMEA:n verkkosivuilta. Kliinisten tutkimusten kokonaismäärä väheni Suomessa 293:sta 141:een vuosien 2004 ja 2011 välillä. Tutkimusten määrä siis puolittui (-52 %). Akateemisten, eli muiden kuin lääkeyritysten sponsoroimien tutkimusten määrä väheni 90:sta 30:een (-67 %).[111]

Niiden lukumäärä on vähentynyt selvemmin kuin tutkimuksissa mukana olevien potilaiden määrä, ja erityisesti vaiheiden 1–2 tutkimukset, joissa innovaatioilla on suurempi rooli, ja sponsorina usein bioteknologiayritykset, ovat häviämässä Suomesta.[112] Ei ole olemassa tilastoja siitä, kuinka monta akateemista tutkimusta tehtiin uusilla lääkkeillä, mutta veikkaisin lukumäärän olleen liki nolla jo vuonna 2011. Sittemmin tutkimusten määrä on entisestään vähentynyt.

Suomalaiset ovat edelleen suhteellisen rokotusmyönteisiä, minkä vuoksi täällä tehdään paljon rokotetutkimuksia. Ilman niitä FIMEA:n lääketutkimusluvut olisivat vielä paljon karmaisevampia.

En ole ikinä ymmärtänyt, miten tutkimusten hinnan ja regulatoristen vaatimuksien nostaminen voisi lisätä EU-alueen yritysten kilpailukykyä, mutta tämä tavoite on kuitenkin mainittu direktiivissä. Kuvaavaa on, että EU:ssa kliinisten tutkimusten säännöistä ei päätetä terveys- ja kuluttaja-asioiden pääosastolla tai tutkimuksen ja innovoinnin pääosastolla, vaan sisämarkkinoiden, teollisuuden, yrittäjyyden ja pk-yritystoiminnan pääosastolla. Se on varmasti yksi

syy siihen, miksi direktiivi epäonnistui niin pahasti. Selvyyden vuoksi todettakoon, että EU on ollut tutkimustoimintamme tärkein tukija, ja ilman EU:ta monessa Euroopan maassa tutkimustoiminta olisi vielä nykyistäkin syvemmässä kriisissä.

Direktiivin keskeinen tavoite oli lisätä potilasturvallisuutta, missä onnistuttiinkin siinä mielessä, että jos ei ole tutkimuksia, niin potilaat eivät altistu tutkimuslääkkeiden haittavaikutuksille. Potilaat altistuvat kuitenkin edelleen käytössä olevien rutiinilääkkeiden haitoille, jotka voivat olla huomattavia, kuten edellä on jo kerrottu sytostaattien ja immuunipuutosoireyhtymien hoidon osalta.

Mikä on ”näyttöön perustuvaa” syövän hoidossa?

Useimmissa sytostaatti- eli solunsalpaajahoidoissa kuolleisuus on 0,5–2 %, mutta se voi nousta kuuteen tai jopa kahteenkymmeneen prosenttiin, kun hoidon intensiteettiä lisätään.[113] Syövän korkea-annoshoidot eli intensiivihoidot olivat muodissa jonkin aikaa, varsinkin rintasyövän hoidossa, mutta lähestymistavan uskottavuus väheni, kun alan johtavan tutkijan *Werner R. Bezwodan* todettiin harjoittaneen vilppiä tutkimustensa julkaisuissa. Kun hänen tuloksensa, jotka olivat olleet selvästi parempia kuin muiden tutkijoiden, jätettiin huomiotta, kävi ilmi, että intensiivihoito vahingoitti potilaita, sen sijaan että olisi auttanut heitä.[114]

Korkea-annoshoito perustui sinänsä loogiseen, joskin melkoisesti yksinkertaistavaan ajatukseen, että kun vain käytetään isompia annoksia sytostaattia, niin syöpä lopulta paranee. Isompien annosten antaminen oli mahdollista siten, että potilaan verestä tai luuytimestä kerättiin kantasoluja ennen jättiannoshoitoa, ja solut sen jälkeen palautettiin potilaaseen estämään valkosolujen puutteesta johtuvat hengenvaaralliset bakteeritulehdukset. Usko isomman sytostaattiannoksen kykyyn parantaa syöpä perustui kuitenkin vajavaiseen ymmärrykseen syövän luonteesta tautina. Toisin kuin soluviljelymaljalla tai eläinmalleissa, ihmisen kasvaimissa on suuri määrä erilaisia

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 myrkkyjä, mukaan lukien useimmat syöpälääkkeet.[115] Nämä solut ovat resistenttejä myös sädehoidolle, sillä niiden DNA-korjausmekanismit ovat hyperaktiivisia.

Mielenkiintoinen piirre onkolyyttisisissä viruksissa – erityisesti adenoviruksissa, joiden pintaa on muokattu – on niiden kyky tappaa näitä soluja.[116] 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 sytostaattiannokselle. Syövän kantasolut kuuluvat tällaiseen solutyyppiin. Ne pystyvät pumppaamaan myrkkyjä 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 pienentää monia kasvaimia, monet 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.[117] Muutamia kiinteitäkin kasvaimia voidaan kuitenkin kokonaan parantaa pelkällä solunsalpaajahoidolla. Niihin kuuluvat kivessyöpä ja jotkut lasten syövät.[118]

Suurin kansanterveydellinen hyöty sytostaateista on saatu käyttämällä niitä liitännäishoidoissa. Niitä annetaan tilanteessa, jossa näkyviä etäpesäkkeitä ei kirurgian jälkeen ole, mutta ennustetekijöiden perusteella on pelättävissä, että pieniä määriä syöpäsoluja lymyilee jossakin.[119] Koska sytostaattihoito ei tapa syövän kanta-

soluja, joilla puolestaan on tärkeä rooli etäpesäkkeiden synnyssä, liitännäishoitojen kyky parantaa osa potilaista liittyy luultavasti immunologiaan. Sytostaatit voivat aiheuttaa ”immunogeenistä solukuolemaa”,[120] jonka vuoksi puolustusjärjestelmän solut voivat tunnistaa syöpäsolut vaarallisiksi ja tappaa ne, mukaan lukien syövän kantasolut, silloin kun isojen kasvaimien mukanaan tuoma immunosuppressio ei ole torppaamassa immuunivastetta.

Sytostaattihoidon ongelma ei siis ole aina tehon puute, vaikka joissakin syöpätyypeissä vain pieni osa potilaista saa mainittavaa hyötyä solunsalpaajista. Isompi ongelma on sytostaattien myrkyllisyys. Hellävaraisissakin hoidoissa yli puolet potilaista saattaa saada vakavia tai henkeä uhkaavia haittoja, mutta koska sytostaatit ovat syöpälääkäreille ja hoitajille niin tuttuja, haittoja osataan todeta ja hoitaa tehokkaasti. Sen vuoksi hoitokuolleisuus jää lopulta varsin matalaksi. Hankalimpien haittojen, kuten valkosolujen laskun ja pahoinvoinnin hoidossa on otettu suuria edistysaskeleita, mikä on tehnyt sytostaateista paljon potilasystävällisempiä. Ne ovat joka tapauksessa edelleenkin rankimpia lääkkeitä.

Kun arvioidaan, mikä on tieteelliseen näyttöön perustuvaa hoitoa onkologiassa, voi unohtua, että rutiinihoidossa lääkkeitä käytetään usein eri tavalla kuin tutkimuksissa, joissa niiden teho ja turvallisuus on osoitettu. Kliinisissä tutkimuksissa sisäänottokriteerit eli inkluusio- ja ekskluusiokriteerit ovat tyypillisesti erittäin tiukkoja, silloin kun pyritään osoittamaan jonkin uuden lääkkeen teho sellaisella tieteellisellä tarkkuudella, että viranomaiset ovat tyytyväisiä. Niistä potilaista, joille tutkimusta tarjotaan tai jotka siihen haluavat osallistua, vain pieni osa pystyy lopulta osallistumaan, jolloin tutkimuspopulaatio ei vastaa rutiinihoitoja saavaa potilaspopulaatiota. Konkreettinen esimerkki on ikä. Monissa tutkimuksissa yläikäraja on 65 tai 70 vuotta, mutta käytännössä lääkkeitä saatetaan käyttää vanhemmillakin. Ikähaitarin toisessa päässä on sama tilanne: vain harvojen syöpälääkkeiden teho ja turvallisuus on kunnolla osoitettu lapsilla. Tärkeimmissä tutkimuksissa, hoitokäytäntöjä muovaavissa (engl. *pivotal*) kolmannen vaiheen tutkimuksissa perussairaudet,

lääkitykset tai hiukankin alentunut yleistila voivat olla este osallistumiselle, mutta näitäkin potilaita hoidetaan kuitenkin samoilla lääkkeillä kuin muitakin. Seulonta tutkimuksiin on usein niin hidas ja työläs prosessi, että aggressiivisimmat syövät etenevät seulonnan aikana estäen osallistumisen, joten tämäkin potilasryhmä on aliedustettuna.

Seulomattomat potilaat eroavat tutkimuspopulaatiosta toisellakin tärkeällä tavalla. Useimpien rutiinikäyttöön päätyneiden syöpälääkkeiden teho on osoitettu ensilinjan hoidossa, jossa potilaalla on juuri todettu levinnyt syöpä ja ensimmäinen lääkehoito aloitetaan. Jos tutkimus antaa hyvän tuloksen, lääke tai yhdistelmä saatetaan katsoa ”näyttöön perustuvaksi”, ja sitä käytetään ensimmäisen linjan lisäksi toisessa, kolmannessa, neljännessä ja viidennessäkin linjassa, vaikka tosiasiassa sitä on tutkittu vain ensimmäisessä linjassa. Syöpä muuttuu koko ajan sitä vaikeammaksi, mitä useammasta hoidosta se on selviytynyt. Lääkkeen hyvä teho ensimmäisessä vaiheessa ei tarkoita sitä, että se tehoaisi myös myöhemmässä vaiheessa.

Tyypillinen asetelma hoitokäytäntöjä muokkaavissa tutkimuksissa on hoidon A satunnaistettu vertailu hoitoon B. Tällöin tutkimukseen otetaan tietynlaisia potilaita, joille arvotaan jompikumpi hoito, ja yleensä vielä niin, ettei potilas eikä lääkäri tiedä, kummasta hoidosta on kyse. Tulos voi olla esimerkiksi sellainen, että 60 % potilaista hyötyi hoidosta A, ja 45 % hyötyi hoidosta B. Jos tutkimuksessa oli tarpeeksi potilaita, tulos voi olla ”tilastollisesti merkittävä”, mikä määritellään tyypillisesti niin, että riski siihen, että tutkimustulos johtuisi puhtaasti sattumasta on alle 5 % ($P<0,05$). Jos ”merkittävä” P-arvo saavutetaan, tulkinta on se, että hoito A on tehokkaampi, jolloin se saattaa päätyä rutiinikäyttöön.

Johtopäätös on sinänsä oikea, sillä väestötasolla voidaan saavuttaa parempia hoitotuloksia käyttämällä hoitoa A hoidon B sijasta, mutta yksilön tasolla ei ole takeita siitä, että hoito A olisi parempi kuin hoito B. Hoitoa A saaneista 40 % ei hyötynyt siitä, mutta osa heistä olisi voinut hyötyä hoidosta B.

Yleensä käytössä ei ole ”biomarkkeria”, esimerkiksi verestä tai kasvaimesta tehtävää testiä, joka kertoisi potilaskohtaisesti, mikä hoitovaihtoehdoista olisi parhaiten tehoava tai parhaiten siedetty. Biomarkkeritutkimukset vaativat isoja potilasmääriä, mikä tekee niistä kalliita. Tutkimuksen rahoittajaa ei yleensä löydy, sillä biomarkkereita on vaikeampi patentoida niin, että sponsori saisi rahansa takaisin. Luotettavien biomarkkereiden puuttuessa syövän hoito on aina yksilön tasolla kokeellista, vaikka käytettäisiinkin ”näyttöön perustuvaa” hoitoa. Kliinisillä tutkimuksilla voitaisiin oppia paljon siitä, mitä hoitoa kullekin potilaalle kannattaisi käyttää.

EU:n *Kliiniset tutkimukset* -direktiivi oli erityisen vahingollinen akateemiselle tutkimukselle, jolla ei ole samanlaisia resursseja kuin lääketeollisuudella. Lääkeyritysten toiminta tähtää uusien lääkkeiden tuomiseen markkinoille mahdollisimman nopeasti, jotta investoinnit voidaan saada takaisin patentin voimassaolon aikana. Firmojen intresseissä ei perinteisesti ole ollut määritellä tarkemmin lääkkeestä eniten hyötyviä potilasryhmiä, sillä sen on ajateltu voivan vähentää lääkkeen käyttöä. Tämä näkemys on kuitenkin muuttunut viime vuosina.

Viime vuosituhannen lopun kuumimpiin ”täsmälääkkeisiin” kuuluvat *trastutsumabi* ja *gefitinibi* eivät näyttäneet toimivan, kun niitä käytettiin lähtöelimen perusteella valittujen syöpien (rintasyöpä ja keuhkosyöpä) hoidossa eikä välitetty biomarkkereista. Vaivalla kehitettyjen ja paljon hehkutettujen lääkkeiden heikko teho laajassa potilasjoukossa pakotti lääketehtaat valikoimaan potilaat tarkemmin. *Trastutsumabin* vaikutus kohdistuu Her2-nimiseen molekyyliin, kun taas *gefitinibi* estää aktivoitunutta EGFR-molekyyliä. Kun lääkkeiden käyttö rajattiin niihin potilaisiin, joiden kasvaimissa oli nämä piirteet, tulokset olivat paljon parempia.[121]

Kummastakin lääkkeestä tuli kaupallinen menestys, mitä ei olisi tapahtunut, jos potilaita ei olisi valittu biomarkkerin perusteella (korkea Her2 tai aktivoitunut EGFR). Akateemisella tutkimuksella oli keskeinen merkitys hyötyvien potilaiden identifioinnissa, ja ilman sitä firmat olisivat ehkä hiljaisesti kuopanneet epäonnistuneiksi to-

teamansa molekyylit. Yliopistotutkijoiden työn ansiosta lääkeyritykset jatkoivat kuitenkin tutkimuksiaan alaryhmissä, tuotteista tuli menestyksiä, ja miljoonat potilaat ovat sittemmin hyötyneet näistä lääkkeistä. Lääketeollisuus oppi myös sen, että biomarkkerit eivät ole välttämättä ole huono asia kaupallisen menestyksen kannalta. Biomarkkereiden ansiosta lääkkeiden kehittämisestä myös pienemmille potilasryhmille tuli hyväksytty toimintatapa.[122]

”Täsmälääkkeet”, joilla tarkoitetaan yleisimmin monoklonaalisia vasta-aineita, kuten *trastutsumabi*, tai pienimolekyylisiä kinaasiestäjiä, kuten *gefitinibi*, eivät ole valitettavasti useimmissa syöpätyypeissä olleet sellainen läpimurto kuin mitä vuosituhannen vaihteessa toivottiin. Soluviljelyolosuhteissa nämä lääkkeet tehoavat hienosti, mutta potilaiden kasvaimien monimuotoisuus johtaa siihen, että valintapaineen alla resistenssi kehittyy nopeasti. Mitä täsmällisempi kohde on, sitä nopeammin kasvain kehittää subkloonin, jossa kohdetta ei ole, se on mutatoitunut tai lääkkeen kohde on ohitettu kiertotietä. Kasvaimissa on satoja mutaatioita, jotka muodostavat vastustuskykyisiä solumassoja valintapaineen alla.[123] Pitkälle edenneissä kasvaimissa kaikki kaksitoista keskeistä kasvunsäätelyreittiä ovat epänormaaleja, ja vaikka yhtä estettäisiin tehokkaasti, se vain harvoin pysäyttää syöpäsolun kasvun.[124] Kasvaimien kasvun pysäyttäminen täsmälääkkeillä on yhtä vaikeaa kuin Amazonin tai Niilin pysäyttäminen rakentamalla pato delta-alueelle: vesi vain jatkaa virtaamistaan vaihtoehtoisia kanavia pitkin.

Huolimatta yleistason pettymyksestä siihen, etteivät täsmähoidot parantaneet syöpää taikaluodin tavoin, ne ovat vaivihkaa tulleet mukaan monen syöpätyypin hoitoarsenaaliin. *Rituksimabi* on maailmanlaajuisessa rutiinikäytössä CD20+ -lymfoomissa, *trastutsumabi* Her2+ -rinta-, munasarja-, maha- ja ruokatorven syövissä, ja *bevasitsumab*i on käytössä suolisyövissä ja munasarjasyövässä. Joissakin melko harvinaisissa syöpätyypeissä on päästy todellisiin läpimurtoihin. Hienoja tuloksia on saavutettu mm. Philadelphia-kromosomi-positiivisissa kroonisissa myeloidisissa leukemioissa, gastrointestinaalisessa stroomatuumorissa, ALK+ -keuhkosyövässä, BRAF-mu-

tantissa melanoomassa, ja esimerkkien määrä kasvaa joka vuosi.[125]

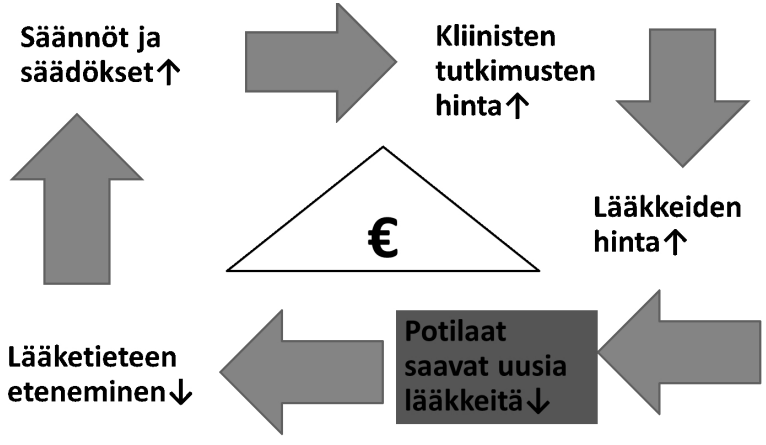
Kaikille näille on yhteistä se, että käytössä on molekyylitason biomarkkeri, joka määrittää potilasjoukon, jolla on suurin mahdollisuus hyötyä. Biomarkkereiden osoittautuessa hyödylliseksi niihin kohdistuva epäluulo on hälvenemässä, niin teollisuudessa kuin käytännön onkologienkin keskuudessa. Myös viranomaiset ovat seuranneet tarkasti biomarkkerituloksia, ja viime vuosina on hyväksytty useita lääkkeitä käytettäväksi ainoastaan biomarkkeritestauksen jälkeen. Mainittakoon esimerkkinä *panitumomabi*, EGFR-estäjä, joka toimii ainoastaan potilailla, joilla on mutatoitumaton KRAS (eräs onkogeeni).[126] Ilman akateemista kliinistä tutkimusta biomarkkereihin pohjautuva lääkekehitys ei olisi ollut mahdollista.

Lisääntyneen sääntelyn vaikutus akateemiseen kliiniseen tutkimukseen

Kullakin lääkeyrityksellä on yleensä omat lääkeaihionsa, joiden kehittäminen on vienyt paljon rahaa. Sen vuoksi yrityksillä on suuri kynnys ottaa riski ja verrata uutta hoitoa A uuteen hoitoon B. Lääkkeiden teho osoitetaan asetelmassa ”uusi hoito A verrattuna vanhaan hoitoon C”. Kahden uuden hoidon vertailu olisi kuitenkin yhteiskunnan kannalta hyödyllinen kustannus–hyötysuhteen optimoimiseksi. Yliopistoissa ja yliopistosairaaloissa tapahtuva akateeminen tutkimus on perinteisesti täyttänyt tämän tehtävän. EU:n Kliiniset tutkimukset -direktiivin jälkeen tällainen tutkimus on huomattavasti vaikeampaa (Kuva 10).

Suurin vaikutus direktiivillä on sellaisiin akateemisiin tutkimuksiin, joissa haluttaisiin käyttää lääkettä tai hoitoa, jolla ei ole myyntilupaa. Direktiivi toteaa yksiselitteisesti, että täyttä GMP-tuotantotasoa (engl. *good manufacturing practices*) edellytetään kaikissa kliinisissä tutkimuksissa. GMP on farmasian alan standardi, jota sovelletaan apteekissa myynnissä oleviin lääkkeisiin, mikä on tärkeää olla olemassa lääkkeiden rutiinikäytön turvallisuuden takaamiseksi.

Teollisen GMP-standardin mukainen lääketuotanto on kuitenkin varsin kallista toteuttaa, erityisesti kun kyseessä on lääke, jota valmistetaan jotenkin muuten kuin perinteistä lääkekemiaa ja farmasiaa hyödyntäen. GMP:n historiallisen lähtökohdan mukaan lääke on jokin kemiallinen yhdiste, josta valmistetaan pilleri tai liuos.



Kuva 10. Kliinisten tutkimusten hintaa nostava noidankehä. Keskellä on kliinisten tutkimusten pyramidi.
Jokaista voittoa tuottavaa lääkettä kohti (pyramidin huippu), täytyy tehdä kymmeniä vaiheen 2 tutkimuksia (pyramidin keskiosa) ja satoja vaiheen 1 tutkimuksia (pyramidin alaosa). Tutkimukset rahoittavan sponsorin täyttyy hinnoitella myyntiluvalliset lääkkeet niin, että sillä on varaa pyramidin kaikkien osien tutkimuksiin.

Erityisen kallista on suunnitella ja toteuttaa uusi GMP-prosessi monimutkaiselle biologiselle lääkkeelle, kuten onkolyyttiselle virukselle. Tämän vuoksi aiemmin hyväksyttiin GMP:n kevytversio, ”faasi 1:n GMP”, silloin kun tutkimuksen tavoitteena ei ollut myyntiluvan tavoittelu. Kevyemmällä tuotantotasolla voitiin tehdä ensimmäisen vaiheen tutkimus, jopa alustava toisen vaiheen tutkimus, ja

teollinen prosessi vaadittiin vasta kolmannessa vaiheessa. Tällainen 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 piru raamattua, 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. Turvallisuuteen 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 valmisteessa 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 vaatimustason nostaminen parantaisi potilasturvallisuutta.

Joskus tuntuu siltä, että tuotannon laatuvaatimuksista vastaavat valvontaviranomaiset luulevat ihmiselimistön olevan yhtä steriili kuin lääketehtaiden tuotantolinjat. Asia ei kuitenkaan ole niin. Tosiasiassa ihmisissä muhii monenlaista pöpöä ja epäpuhtautta, erityisesti silloin kun ihmisessä on kasvain. Tiedetään, että kasvaimista löytyy yleisesti monenlaisia mikrobeja,[127] luultavasti siksi, että kasvaimen mikroympäristö on immunosuppressiivinen eli vastustuskykyinen puolustusjärjestelmälle. Siten se on “turvallinen satama” erilaisille pöpöille, jotka immuunijärjestelmä normaalisti hävittäisi. Usein tämän voi todeta omalla nenällään, sillä monet iholla tai limakalvolla leviävät kasvaimet tuoksuvat varsin voimallisesti. Tuumorit eivät ole suinkaan ainoita paikkoja elimistössä, josta löytyy bakteereita. Suolessa on enemmän bakteereita kuin koko elimistössä soluja. Suu, keuhkot, sukuelimet, kädet, korvat ja nenä sisältävät kaikki monenlaisia mikrobeja.

Ajatukset ihmiselimistön neitseellisestä koskemattomuudesta voidaan unohtaa viimeistään sillä hetkellä, kun neula työnnetään ihon läpi lääkkeen annostelemiseksi tai vaikkapa verikokeen ottamiseksi. Vaikka iho puhdistettaisiinkin etukäteen, mikrobit eivät häviä siitä täysin ja silloin neulan mukana elimistöön pääsee epäpuhtauksia. Aivan samalla tavalla käy, kun tehdään kasvaimen sisäinen injektio, jolloin neula joudutaan usein pistämään monenlaisten kudosrakenteiden läpi. Kirurgia vasta onkin likaista onkin, sillä puhtaimmankin leikkaussalin ilmassa leijuu kaikenlaista, ja kudosten läpi mentäessä elimistön epäpuhtaudet pääsevät siirtymään elimistön toisiin osiin.

Jokainen eettinen tutkija on yhtä mieltä siitä, että potilasturvallisuus on tärkein asia kliinisissä tutkimuksissa. Jo *Hippokrates*, tai kuka tällä brändinimellä kirjoittikaan Kosin koulukunnassa, sanoi, että tärkeintä on välttää vahingoittamasta potilasta.[127] Tämä on edelleen tärkeä ohjenuora lääketieteessä, mutta toisaalta kaikkiin lääketieteellisiin interventioihin liittyy jonkinlainen riski haitoista.

Siksi käytännön lääkärin tärkein tehtävä onkin arvioida eri toimenpiteiden riski-hyötysuhdetta ja toimia potilaan neuvonantajana eri vaihtoehtojen välillä.

Jos potilaan vaiva on vähäinen ja voi parantua itsestään ilman suurta riskiä sen kehittymisestä vaaralliseksi, lääkäri pyrkii yleensä välttämään sellaisia toimia, joista voisi olla haittaa potilaalle. Jos potilaalla on vaikkapa lievästi koholla oleva verenpaine, tavallinen päänsärky, tai hiusten harventumista, harva lääkäri olisi ehdottamassa huonosti tunnettua, mahdollisesti riskialtista pitkälle kehitettyä terapiaa. Jos taas potilaalla on syöpäkasvain, jota on jo hoidettu kaikilla mahdollisilla hoidoilla, mutta tauti vain etenee, tilanne on toinen. Tällaisiin kasvaimiin liittyy 100-prosenttinen kuolemanriski, jos niitä ei saada pysäytettyä, toisin sanoen kyseessä on henkeä uhkaava hätätilanne.

Kuvitellaan, että ihminen jää auton alle, ja vuotaa verta kadulla. Painatko kätesi valtimolle verenvuodon tyrehdyttämiseksi, vaikka kätesi ei ole GMP-luokituksen mukainen? Vai sanotko potilaalle, että et voi nyt auttaa, mutta että hän voi tulla takaisin kymmenen vuoden päästä, kun olet ensin kehittänyt GMP-version toimenpiteestä, hankkinut sille patentin, pystyttänyt yrityksen, joka on onnistunut keräämään kymmeniä tai satoja miljoonia rahoitusta vaiheiden 1–3 kliinisille tutkimuksille, joihin viranomaiset ovat ehkä antaneet luvat ja mahdollisesti katsoneet tulokset tarpeeksi hyviksi, jotta hoitotoimenpiteeseen saa ryhtyä?

Jos olemassa olevia hoitoja ei ole, tai ne ovat riittämättömiä, lääkärin velvollisuus on keskustella potilaan kanssa kokeellisista hoidoista potilaan auttamiseksi. Tämä on yksi lääkärin työn keskeisistä filosofisista lähtökohdista. Se on kirjattu myös Maailman lääkäriliiton Helsingin julistuksen pykälään 37 (Tekstikehys 2).[129] Tämä julistus on terveydenhuollon ammattilaisten keskeisin eettinen ohjeistus globaalisti. Sen keskeisin tavoite on potilaan oikeuksien määrittäminen suhteessa lääketieteelliseen tutkimukseen.

§ 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 lääkäriliiton 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 tilanteissa, joissa potilaan sairaus muodostaa vakavan uhan potilaan terveydelle, olisi hyväksyttävää käyttää kevyempää versiota GMP-tuotannosta ensimmäisen vaiheen tutkimuksissa. Niihin tyypillisesti otetaan potilaita, jotka ovat jo kokeilleet muita hoitomuotoja, mutta joiden tauti silti etenee. Tämä ei kuitenkaan ole ollut mahdollista Suomessa EU:n direktiivin kansallisen tulkinnan myötä. Myös *Big Pharma* eli vahvasti keskittyneet isot lääkeyritykset ovat kantaneet kortensa kekoon sääntelyn tiukentamiseksi. Tavoitteena on ollut kliinisen tutkimuksen tekeminen niin kalliiksi, että ainoastaan alan suurteollisuudella on siihen varaa. Kaikkien aikojen suurimpiin lääketieteilijöihin lukeutunut *Louis Pasteur* sanoi: *"Ei ole olemassa sovellettua tiedettä, ainoastaan tieteen soveltamista."*[130] Tämän väitteen voi edelleen joskus kuulla perustutkijoiden kokouksissa, mutta itse väittäisin, ettei se ole kestänyt aikojen muuttumista. Tieteen soveltaminen potilaisiin on muuttunut koko ajan vaikeammaksi, ja toisaalta oman perustutkimuksen väittäminen translationaaliseksi on koko ajan lisääntynyt, tutkimuksen yhteiskunnallisen merkityksen korostamiseksi. Väittäisin, että useimmat tutkijat geeniterapiakokouksissa ovat eri mieltä *Pasteurin* väitteen kestävyydestä, kun taas perustutkijoille tiedon soveltamisen vaikeus ei ole välttämättä ole valjennut.

Kirjoittaessani tätä kappaletta kirjoitettaessa kesällä 2014, *Kliiniset tutkimukset* -direktiiviä oltiin uusimassa (EU/536/2014).[131] On jännittävää nähdä, saadaanko osa mainituista ongelmista korjattua vai tuoko uusi asetus vain lisää sääntöjä edellisten lisäksi, kuten EU:n lainsäädännössä usein tapahtuu.

Kliinistä tutkimusta julkisin varoin

Direktiivin tulkinta ei ollut tiedossa, kun palasin Yhdysvalloista vuoden 2002 lopulla. Yhdysvaltain liittovaltiolla on hieno tukimekanismi akateemisten tutkimusten lääketuotantoa varten, mainitulla kevyt-

GMP-tasolla. *Rapid Advancement of Innovative Disease interventions*, RAID-ohjelma, maksaa tuotannon lisäksi myös viranomaisten vaatimat biodistribuutio- ja toksiteettianalyysit.[132] Ohjelmaa ei ole yksiselitteisesti rajattu pelkästään yhdysvaltalaisille, minkä vuoksi lähetin anomuksen tuohon aikaan kiinnostavimmalta tuntuvaa viruksen tuotantoa varten.[133] Tukihakemus hyväksyttiin, ja aloimme työskennellä USA:n kansallisen syöpäinstituutin kanssa tutkimuksen käynnistämiseksi. Matkustin yhteistyön helpottamiseksi Marylandin Frederickiin, ja teimme erilaisia testejä laboratoriossa tuotannon edistämiseksi. Rekrytoin kliinikot HYKS:n Naistenklinikalta, sillä tutkimus käsitteli munasarjasyöpää. Kirjoitin tutkimusprotokollan ja aloin kerätä rahoitusta.

RAID on upea mekanismi, ja sellainen saisi totisesti olla Suomessa tai EU:ssa. Se ei ole kuitenkaan välttämättä nopein tapa saada kliininen tutkimus etenemään. Virustuotanto saatiin valmiiksi vuonna 2006, kolme vuotta anomuksen hyväksymisestä, ja eläintutkimukset vuonna 2007. En ollut tällä välin kuitenkaan saanut kokoon kliiniseen tutkimukseen vaadittavia 700 000 euroa. Suomessa ei ole mitään kliinisen tutkimuksen erityisrahoitusmekanismia, vaan apuraha-anomukset kilpailevat perustutkimuksen anomuksien kanssa. Jälleen kerran saatoin todeta, että Yhdysvalloissa ollaan edellä, sillä siellä on mahdollista anoa apurahaa nimenomaan akateemiseen kliiniseen tutkimukseen. Olin onnistunut raapimaan kasaan eri lähteistä 73 950 euroa eli noin kymmenyksen vaadittavasta summasta. EU:n suhtautuminen kliinisiin tutkimuksiin tuli selväksi viimeistään silloin, kun luin erään apuraha-anomukseni palautetta. Siinä todettiin, että varojen käyttäminen lääketeollisuuden toimialaan kuuluviin kliinisiin tutkimuksiin olisi unionin rahan haaskausta.

Apurahan keruun osoittauduttua mahdottomaksi, kävi ilmeiseksi, että Suomessa ei tultaisi tekemään kliinistä tutkimusta tuolla kyseisellä viruksella. Olin alkuperäisessä anomuksessani ehdottanut, että tutkimus tehtäisiin kahdessa paikassa, Helsingissä ja Yhdysvalloissa, Alabaman Birminghamissa. *Ronald Alvarez* oli kerännyt rahoituksen tutkimuksen suorittamiseksi, mikä oli oleellisin asia. En

ollut sen vuoksi edes kovin murheellinen, vaikka hän lopulta unohti roolini tutkimuksen pystyttämisessä, enkä päätynyt kirjoittajaksi tutkimustuloksia raportoivaan artikkeliin.[134] Toinen syy, miksen ollut erityisen murtunut varainhankinnan epäonnistumisesta oli se, että vuoteen 2007 mennessä olin alkanut epäillä, hyväksyisikö FIMEA yhdysvaltalaisen kevyt-GMP -tuotantotason Suomessa tehtävään tutkimukseen. Minulle oli nimittäin kertynyt tuoreita kokemuksia FIMEA:n tiukasta linjasta erään toisen tutkimushankkeen puitteissa.

Yhteistyötä bioteknologiayrityksen kanssa

Maaliskuussa 2005 olin osallistunut *Onkolyyttiset virukset* -kokoukseen Kanadan Banffissa. Viimeisenä iltana tutustuin illanvietossa *David Kirniin*, alan vaikuttajaan, jonka yritys Jennerex oli edennyt hienosti kliinisissä tutkimuksissa onkolyyttisellä *vaccinia*-viruksella. Yritys etsi tutkimuskeskusta Euroopasta, ja minä etsin kliinistä tutkimusta. Sattumalla on suuri osuus ihmisten elämässä. Tällä kertaa kävi niin, että olin aamulla hotellin kuntosalin porealtaassa toipumassa konferenssi-illallisesta, kun *David* ilmestyi myös sinne. Aloimme keskustella, ja myöhemmin pidimme sarjan puhelinkonferensseja jättääksemme anomuksen kliinistä tutkimusta varten. Jennerex oli äärettömän kärsivällinen FIMEA:n kanssa, mutta sekään ei lopulta riittänyt.

Tässä on lyhyt listaus tapahtumien kulusta:

7/05 FDA hyväksyi Jennerexin vaccinia-viruksen JX-594 kokeelliseksi uudeksi lääkkeeksi (engl. investigational new drug), jota voidaan käyttää vaiheen 1 tutkimuksiin syöpäpotilailla.
7/05 positiivinen lausunto Helsingin yliopistollisen keskussairaalan eettiseltä komitealta.

9/05 geenitekniikan lautakunta hyväksyi tutkimuksen.
8/05 anomus FIMEA:lle (tarkkaan ottaen Lääkelaitos, joka muuttui FIMEA:ksi; käytän kirjassa selvyyden vuoksi kauttaaltaan nimeä FIMEA . FIMEA vastasi haluavansa laajempia biodistribuutio- ja toksiteettitutkimuksia eläimillä (hinta-arvio 200 000 €).
Jennerex teki FIMEA:n pyytämät lisätutkimukset, kesto 9 kk
FIMEA-anomus lähetettiin uudelleen 5/06.
FIMEA vaatii lisäinformaatiota.
Pitkän vitkuttelun jälkeen FIMEA suostui henkilökohtaiseen tapaamiseen 12/06.
FIMEA:n normaalimenettelyyn kuuluvat asiakirjoihin tutustuminen ja kirjalliset vastaukset, ja se oli meidän tapauksessamme johtanut siihen että, joka kerta saimme joitakin lisäkysymyksiä. Aikaa oli kulunut jo 16 kuukautta, eikä oltu lähelläkään tilannetta, jossa tutkimus olisi voinut alkaa. Henkilökohtaisen tapaamisen myötä kävi ilmi, että heillä oli herännyt toive siitä, että Jennerex kuitenkin valmistaisi vielä uuden erän virusta. Perusteluna oli se, että virustuotannossa käytettävän solulinjan GMP-sertifikaatti ei ollut FIMEA:n hallussa. Tämä johtui siitä, että sertifikaatin omistava yritys oli mennyt konkurssiin, ja sertifikaatti oli siten ainoastaan Yhdysvaltain lääkelaitoksen, FDA:n hallussa.

Yritin ratkaista asiaa suostuttelemalla fimealaisia puhelinkonferenssiin FDA:n kanssa, jotta FDA voisi vakuuttaa, että heillä on ko. sertifikaatti, mutta FIMEA vaati kuitenkin alkuperäistä sertifikaattia haltuunsa. FDA:sta ilmoitettiin, että Yhdysvaltain lain mukaan se ei voinut luovuttaa yritykseltä saatua sertifikaattia ilman yrityksen lupaa, jota ei nyt ollut mahdollista saada konkurssin vuoksi.

FIMEA:n tulkinnan mukaan ainoa keino ratkaista tilanne tutkimuksen tekemiseksi Suomessa oli tuottaa uusi erä virusta, joka olisi maksanut GMP-testeineen arvioni mukaan 500 000 – 800 000 €. Jennerexista tiedotettiin minulle, että se oli aloittanut uuden erän virustuotannon keväällä 2007. Itse suoraan sanoen vähän ihmettelin, miksi he

halusivat käyttää tällaisen rahamäärän kohtuuttoman vaatimuksen vuoksi.

8/07 vastaanotin FIMEA:sta kirjeen, jossa tutkimuslupa-anomuksemme hylättiin. Perusteluksi ilmoitettiin, ettemme olleet vastanneet heidän kysymyksiinsä ajoissa. Päätös oli melkoinen yllätys, sillä FIMEA oli vaatinut uutta tuotantoerää, ja viranomaisten täytyi sääntelyn ammattilaisina olla tietoisia siitä, että viruserän tuotanto ja karakterisaatio GMP:n mukaisesti vie vähintään vuoden, yleensä kaksi vuotta. FIMEA ei ollut antanut mitään päivämäärää, johon mennessä tuotantoerän olisi pitänyt olla valmis. Anomuksesta vastuussa oleva osastopäällikkö Ali Bardy oli jäämässä eläkkeelle, joten voi epäillä, että hän halusi "siivota pöytänsä" ennen lähtöänsä.

Henkilökohtaisesti pettymys oli suuri, sillä olin käyttänyt tutkimuksen käynnistämiseen valtavan paljon aikaa ja energiaa edellisten kahden ja puolen vuoden aikana: järjestänyt tilat ja laitteet Naistenklinikalla, Syöpätautien klinikalla, saanut eettisen toimikunnan puoltavan lausunnon, Geenitekniikan lautakunnan luvan... Lisäksi Jennerex oli käyttänyt runsaasti rahaa ja aikaa. Kaikki tämä työ pyyhkäistiin roskiin tri Bardyn jäädessä eläkkeelle.

Viimeistään tässä vaiheessa viesti meni perille Jennerexissäkin, ja joka teki tutkimuksensa Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Etelä-Koreassa.[135]

Tutkimustulokset olivat oikein mielenkiintoisia, ja valtaosa potilaistakin tuntui hyötyneen. Etenemässä oleva tauti stabiloitui 90:llä prosentilla ja 30:lla prosentilla saatiin osittainen hoitovaste turvallisuuden ollessa hyvä.[136] Potilaat olisivat hyvin voineet olla suomalaisia....

Sillä välin olin yrittänyt toisenlaistakin lähestymistapaa kliinisen tutkimuksen käynnistämiseksi. Jätimme patenttianomuksen uudentyyppisestä onkolyyttisestä adenoviruksesta, jonka erikoisuus

oli kapsidin polylysiinimuokkaus, geeninsiirtoa syöpäsoluihin lisäävä viruksen pintamuokkaus.[137] Keskustelin patentista keskeisten alan yritysten kanssa ja *Big Pharman* 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 patenttianomuksen 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.[138] Firman suunnitelmana oli käyttää adenovirusvektoria terveen p53-geenin viemiseksi kasvaimiin, joita näille potilaille vääjäämättä kehittyy.[139] En ole varma, uskoinko menetelmän toimimiseen, sillä lähestymistapa oli kovin perinteinen ja ei-jakaantuvien (ei-onkolyyttisten) virusvektoreiden rajoitteet kiinteiden kasvaimien hoidossa tiedettiin jo tuossa vaiheessa huomattaviksi. Järjestin silti tilat ja keskustelin näitä potilaita hoitavien kliinikoiden kanssa. Jonkin ajan päästä sähköposteihini ei kuitenkaan enää vastattu, ja myöhemmin syyksi selvisi yrityksen konkurssi.[140]

Hoitoa kliinisen tutkimuksen sijasta

Vaikka yhteydenpitoni FIMEA:n kanssa ei ollut vielä johtanut siihen, että Suomessa olisi aloitettu ainoatakaan kliinistä tutkimusta onkolyyttisellä viruksella, olin oppinut jotakin mielenkiintoista erääs-

sä keskustelussa. Kesällä 2006 FIMEA:n osastopäällikkö *Ali Bardy* oli ehdottanut minulle: *"Jos haluat vain hoitaa potilaita etkä tehdä lääkekehitystä, miksi et anna virusta hoitona tutkimuksen sijaan."* [141] En tuossa vaiheessa tuntenut toimintaa rajoittavia säännöstöjä kovin tarkkaan, joten kysyin häneltä, olisiko sellainen täysin laillista. Hän vastasi: *"Potilaalle voi syöttää vaikka rautanauloja, jos lääkärillä on kokemukseensa tai tieteelliseen informaatioon perustuen käsitys siitä, että se voisi auttaa."* [142] Hänen kommenttinsa viittasi aiemmin mainittuun Maailman lääkäriliiton 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 rautanaulojen käyttö, ehdotus kuulosti 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 osastopäällikko 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.[143] Esitutkinta käynnistettiin *Ali Bardyn* seuraajan,

Esko Nuoton pyynnöstä. Tähän asiaan palataan tuonnempana.

Tuossa vaiheessa mielessäni ei suinkaan ollut poliisitutkinnan mahdollisuus, vaan potilaiden auttaminen, enkä ehkä osannut suhtautua tarpeeksi kriittisesti viranomaisen antamaan neuvontaan. Arvelin *Ali Bardyn* kannan edustavan FIMEA:n näkemystä, mutta en silti uskonut häntä sokeasti vaan aloin selvittää tarkemmin asian lainopillista puolta. Alla on tiivis lista niistä tahoista, joiden kanssa keskustelin kokeellisten onkolyyttisten virushoitojen antamisesta. Täydellisempi lista löytyy esitutkintamateriaalista, joka on julkinen asiakirja ja muodostaisi mielenkiintoisen tutkimuskohteen jollekulle tutkivalle journalistille tai oikeustieteellistä gradua valmistelevalle.[144]

2006 Suomen Lääkäriliiton lakimiehet.
2006 HYKS-instituutti, joka vastaa pääosasta kliinisiä tutkimuksia HYKS/HUS:n alueella.
2006 Valtakunnallinen sosiaali- ja terveysalan eettinen neuvottelukunta ETENE.
2006 HYKS:n operatiivinen eettinen komitea.
2006 Geenitekniikan lautakunta.
2007 Sosiaali- ja terveysministeriö.
2007 Terveydenhuollon menetelmien arviointiyksikkö FinOHTA.
2007 Lääkäriliiton eettinen neuvottelukunta.
2007 Luento FIMEA:ssa täydelle salille.
2009 Eduskunnan sosiaali- ja terveysvaliokunta.
2009 kirjallinen lausunto FIMEA:lle koskien EU-asetusta pitkälle kehitetyistä terapioista.
2010 ja 2011 henkilökohtaiset keskustelut FIMEA:ssa.

Yhteenveto laeista, asetuksista ja tapaamisista on koottu alle. Tarkempi luettelo lainopillisine perusteluineen löytyy oikeudenkäyntimateriaalista. Osa viitteistä ja kontakteista sijoittuu ajallisesti hoitojen käynnistymisen jälkeiseen aikaan, eikä lista ole mitenkään

kattava, sillä uskoin – ja uskon – siihen, että kenenkään, joka toimii avoimesti, ei pitäisi joutua poliisitutkinnan kohteeksi. Siksi olin mahdollisimman laajasti yhteydessä eri tahoihin ennen hoitojen aloittamista ja niiden aloittamisen jälkeen. Kerroin avoimesti, mitä olimme tekemässä ja toivoin saavani neuvoja ja opastusta. Suuri osa kontakteista oli kuitenkin epävirallisia, enkä tehnyt niistä virallisia muistiinpanoja, sillä en totisesti uskonut, että niitä tarvittaisiin raastuvassa!

Potilaskohtaista geeniterapiahoitoa käytetty spesifisenä esimerkkinä väitöskirjassa (Salla Lötjönen. Lääketieteellinen tutkimus ihmisillä, Helsingin Yliopiston oikeustieteellisen tiedekunnan väitöskirja 2004).
Lasse Lehtonen, Bio-oikeus lääketieteessä, Edita, Helsinki 2006.
Laki terveydenhuollon ammattihenkilöistä 559/1994, 15 §.
Maailman lääkäriliiton Helsingin julistuksen artikla 37.
EU:n pitkälle kehitetyt terapiat -asetus EU/1394/2007, joka määrittää "sairaalapoikkeuksen", eli pitkälle kehitettyjen terapioiden antamisen hoitavan lääkärin yksinomaisella vastuulla ("Hospital exemption: treatments under the sole responsibility of the treating physician"). Asetuksen tarkoitus on määrittää geeniterapian (joihin myös onkolyyttiset viruksen luetaan) ja kantasolujen käyttö yksilöllisesti tilanteessa, jossa terapiat eivät ole myyntiluvallisia lääkkeitä.
Terveydenhuollon oikeusturvakeskuksen päätös 18.4.2008.
Peruspalveluministeri Paula Risikon vastaus kansanedustaja Tommy Tabermanin kirjalliseen kysymykseen 20.3.2009.
Eduskunnan sosiaali- ja terveysvaliokunnan kokous 1.4.2009 (HE 21/2009 vp).
Kokous FIMEA:ssa 9.12.2009 liittyen onkolyyttisten virusten tuotantoon yllä mainitun EU-asetuksen (EU/1394/2007) puitteissa (Dnro 608/03.01.01/2009).
Etelä-Suomen lääninhallitus 22.12.2009.
FIMEA:n omat säännökset liittyen pitkälle kehitettyihin terapioihin 1.1.2010.
Tieteellinen neuvonta FIMEA:ssa 22.1.2010.
Tieteellinen neuvonta FIMEA:ssa 3.3.2011.

Yhteenvetona voidaan todeta, että eri keskusteluiden perusteella viranomaisten ohjeista ja lainopillisista teksteistä, mitään ristiriitaa tai tulkintaerovaisuutta ei ollut sen suhteen, että potilaalla ja lääkärillä on oikeus keskenään päättää kokeellisesta hoidosta tilanteessa, jossa rutiinihoitoa on käytetty, mutta se ei ole auttanut tai se ei ole ollut tarpeeksi tehokasta. Onkolyyttisten virusten antaminen kokeellisena hoitona vaikutti siis täysin sallitulta, aivan kuten FIMEA:n osastopäällikkö *Ali Bardy* oli vuonna 2006 todennut. Samalla selvisi myös se, että hoitoa ei itse asiassa juurikaan säädellä, vaan toiminta tapahtuu pääosin terveydenhuollon ammattihenkilöiden tavanomaisten sääntöjen puitteissa.[145] Keskeisin lääketieteellis-eettinen referenssi sisältyy Helsingin julistuksen pykälä 37, joka toteaa asian varsin selvästi (Tekstikehys 2 edellä).

Tulossa oli myös EU:n pitkälle kehitettyjen lääkkeiden asetus, jossa säädeltäisiin erityisesti geeniterapian ja onkolyyttisten virusten käyttöä yksilöllisissä hoidoissa.[146] Asetus pantiin täytäntöön kansallisesti vasta 1.1.2010, mutta luonnos) oli ollut käytettävissä jo vuodesta 2005.[147] Asetus määrittää "sairaalapoikkeuksen" (engl. *hospital exemption*) joka sallii, tai jopa kannustaa yksilölliseen hoitoon hoitavan lääkärin yksinomaisella vastuulla. Asetus määrittää geeniterapian ja onkolyyttiset virukset lääkkeiksi, mikä oli tavallaan tervetullut selvennys vuoden 2001 direktiiviin verrattuna. Sen tulkinnan mukaan oli jossain määrin epäselvää, katsotaanko onkolyyttiset virukset – joista osa on luonnosta löytyviä muokkaamattomia viruksia – lääkkeiksi, hoidoksi vai luontaistuotteiksi. Huono puoli uudessa asetuksessa oli se, että viranomaisten tehtävänä oli nyt yrittää puristaa virukset, monimutkaiset biologiset organismit, samaan muottiin kuin perinteiset lääkepillerit, joiden teollista tuotantoa varten oli olemassa selkeät ohjeet (GMP).

Sairaalapoikkeus on tärkeä kategoria, sillä se määrittää yksityiskohtaisesti olosuhteet, joissa potilaita voidaan hoitaa yksilöllisesti pitkälle kehitetyillä terapioilla kliinisten tutkimusten ulkopuolella. Kansalliset viranomaiset velvoitetaan valvomaan hoitoja edellyttämällä lupaa lääkkeiden tuotantoon ja myös haittavaikutusrapor-

tointia. Asetus tekee selvän eron kokeellisten hoitojen ja kliinisten 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.

Kliininen tutkimus	Hoito
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 *Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä* (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 asetuksen (EC/1394/2007) mukaisesti olisi yrittämisen väärti, joten aloin organisoida virustuotantoa vuonna 2006. Tuossa vaiheessa oli täysin auki, missä hoitoja annettaisiin, sillä oli tullut selväksi, ettei hankkeella ollut HYKS:n syöpäklinikan tuonaikaisen johdon tukea (klinikan johto on sittemmin järjestetty uudelleen). Klinikalla oli geeniterapiahuone, jolle olin anonut Geenitekniikan lautakunnan luvat, ja toimintatilat oli kuvattu myös Eettisen toimikunnan anomuksissa. Huonetta oli käytetty muutaman potilaan hoitamiseen 1990-luvun lopulla, kun geeniterapia yritti tehdä ensimmäistä tulemistaan ennen tapaus Gelsingeriä. Yllättäen kuulin eräältä hoitajalta, että huone oli muutettu sydänfilmihuoneeksi, ikään kuin sydänfilmejä ei voisi ottaa missä tahansa huoneessa. Vaikka klinikan johto ei ollut informoinut minua etukäteen, viesti oli silti melko selvä, varsinkaan kun en kuukauteen saanut audienssia kysyäkseni syitä tapahtuneelle, eikä sähköposteihin vastattu.

Lopulta marssin johtajan sihteerin ohi ja vaadin tietoa aiheesta. Saadakseni asian loppuun käsitellyksi kysyin suoraan syöpäklinikan johtajalta, mikä olisi hänen vastauksensa, jos pyytäisin pyytäisin häneltä lupaa onkolyyttisen virushoidon antamiseen. Lääkärit toimivat aina ylilääkärin valvonnassa, ja jos ylilääkärin tukea ei ole, lääkäri ei voi toimia kyseisessä toimipaikassa. Hän sanoi, että hoitoja oli ehkä parempi antaa jossakin muualla. Kyseessä on sama henkilö, joka rekrytoi minut aikoinaan Yhdysvalloista, mutta tuki oli kadonnut siinä vaiheessa, kun kävi ilmi, että minulla oli suunnitelmia oman tutkimusryhmäni perustamisesta. Tuntui siltä, että jokainen apuraha, jonka saimme, jokainen lehtikirjoitus ja jokainen onkolyyttisiä viruksia koskeva TV-ohjelma, joka ilmestyi, huononsi tilannettani klinikalla. Jälkikäteen ajatellen kyse lienee siitä, että johtajan näkökulmasta olin muuttunut resurssista kilpailijaksi. Tuolloin en suhtautunut asiaan yhtä analyyttisesti.

Laaja ongelma akateemisissa tutkimuskeskuksissa maailmanlaajuisesti on se, että johtajat saatetaan valita käytännössä pelkästään tieteellisten meriittien perusteella. Ei ole lainkaan harvinaista, että

älykkäät ja kovasti töitä tekevät lahjakkaat tutkijat päätyvät yliopistosairaaloiden klinikoiden johtajiksi, ilman että heillä olisi kykyjä tai edes haluja hallintotyöhön. Eri ihmiset sopeutuvat eri tavoin siihen, että heidän onnistumistaan ei mitata enää henkilökohtaisella gloorialla, ensimmäisillä kirjoittajuuksilla ja julkaisuluettelon pituudella, vaan sillä, miten heidän johtamansa organisaatio onnistuu toiminnassaan.

”Ylennetty inkompetensiin asti” on yleinen tilanne kaikissa ammatillisissa organisaatioissa: menestyvät ihmiset etenevät urallaan, kunnes päätyvät asemaan, jossa eivät enää menestykään ja yleneminen loppuu. Organisaation kannalta on harmillista, että usein nämä ihmiset jämähtävät usein viimeiseen asemaansa eli siihen, jossa he eivät enää pärjää. Tutkimusorganisaatioissa on vielä se erityispiirre, ettei menestyviä tutkijoita voida siirtää syrjään, sillä organisaatio tarvitsee artikkeleista tulevat pisteet menestyäkseen kansallisessa ja kansainvälisessä kilpailussa. Ainoa ratkaisu voi olla organisaation muuttaminen. Tämä ei kuitenkaan tapahdu niin nopeasti, että se auttaisi nuoria tutkijoita. Heidän vaihtoehdokseen jää jaloilla äänestäminen.

Olin tavallaan huojentunut, ja saatoin ryhtyä katselemaan muihin suuntiin. Kuten huonossa avioliitossa, eroaminen voi olla kaikkien osapuolten kannalta paras ratkaisu. Olin roikkunut akateemisessa sairaalaympäristössä jo viisi vuotta klinikan johtajan tuen puutteesta huolimatta, lähinnä siksi, että minulla oli edelleen päässäni perinteinen akateeminen lääkäri-tutkijan malli. Olin ollut myös yli-optimistinen kuvitellessani, että ”yhteinen hyvä”, eli tärkeä tiede ja potilaiden pääsy käsiksi uusiin hoitomuotoihin, voittaisi lopulta pienisieluisen sisäpolitiikan ja kateuden.

Tavoitteenani oli ollut yrittää seurata legendaaristen maailmanluokan tutkijoiden, kuten *Paul Ehrlich*, *William Coley*, *Robert Koch*, *Louis Pasteur*, jalanjälkiä niin pitkälle kuin pääsisin. Oman aikamme jättiläisiä immunoterapian alalla ovat esimerkiksi *Harald zur Hausen*, *Steve Rosenberg*, *Malcolm Brenner* ja *Carl June*, jotka kaikki työskentelevät akateemisessa ympäristössä. Tuonaikaisen

filosofiani voi todeta esimerkiksi diasta, jota käytin luennoidessani lääketieteen opiskelijoille (Taulukko 2). Nyt akateemisen sairaalaympäristön kylmä puhuri kuitenkin työnsi minua poispäin, ja odotin mielenkiinnolla, vaikka hiukan jännittäen, mitä tulevaisuus toisi tullessaan.

Vaikka tässä vaiheessa ei ollut mitään tietoa siitä, missä hoitoa voisi antaa, arvelin, että potilaita kyllä löytyisi, sillä olin saanut paljon puhelinsoittoja ja sähköposteja potilailta ja omaisilta. Olimme saaneet paljon julkisuutta tuohon aikaan, sillä laboratoriotutkimuksemme ja saamani palkinnot olivat herättäneet mielenkiintoa. Olin jo useita vuosia joutunut selittelemään, että huolimatta sitkeästä yrittämisestä, meillä ei ollut mitään tarjottavaa potilaille, sillä emme olleet pystyneet ylittämään laboratorion ja klinikan välistä Kuoleman laaksoa.

Taulukko 2. Ehdotuksia kliinikkotutkijoille. Dia esityksestä, jonka pidin lääketieteen opiskelijoille 2004.

Ehdotuksia kliinikkotutkijoille
Tee aina hyvää työtä, älä etsi oikopolkuja.
Sivuuta neuvot ja mentorit, jotka kannustavat määrään laadun kustannuksella.
Älä tee tiedettä vain ansioitumista varten.
Julkaisupisteitä on turha murehtia; laadukas tiede saa aikanaan ansaitsemansa huomion.
Ole kohtelias, käy juhlissa, verkostoidu ja puhu ihmisille.
Tieteen maailma on pieni, erityisesti Suomessa.
Tapaat samat ihmiset matkalla alas ja ylös. (tuntematon rockstara).
Mene rohkeasti sinne, minne kukaan ihminen ei ole aiemmin mennyt (kirjoittajan käännös *Star Trek*-sarjasta).

Perehtyessäni vuonna 2006 potilaiden hoidossa käytettävien virusten tuottamiseen, kävi ilmi, ettei spesifisiä vaatimuksia ollut.[149] Vasta vuonna 2010 Suomessa voimaan astunut EU/1394/2007 muutti tilanteen. Vuonna 2006 ei ollut selvää, katsotaanko virukset enemmän lääkkeiksi, luonnontuotteeksi vai hoidoksi, kuten esimerkiksi kirurgia, elinsiirrot, hedelmöityshoidot tai luuydinsiirteet. Nämä kaikki ovat tehokkaita hoitoja, joita ei voida puristaa perinteiseksi pilleriksi tai lääkeinjektioksi. Vaatimusten puuttumisesta huolimatta arvelin, että korkealaatuinen ja jäljitettävä tuotanto olisi perusteltua, ja harkitsimme monia eri vaihtoehtoja sen toteuttamiseksi. Tuotantoasian ratkaisi lopulta vahva tukijamme *Pekka Häyry*, transplantaatiokirurgian ja -tutkimuksen uranuurtaja, joka oli aikanaan tehnyt Suomen ensimmäiset munuaisensiirrot toisen vuoden erikoistuvana kirurgina ja sittemmin useita tärkeitä tieteellisiä läpimurtoja transplantaatiotieteessä. Hän järjesti tuotantotilat yhteen yliopiston rakennuksista, ja niiden remontoinnin tasolle, joka sallisi virustuotannon potilaita varten. Olimme varsin ylpeitä uusista puhdastiloista, ja tuotantotiimi näytti vaikuttavalta suojavaatteissaan.

Teimme monenlaisia testejä laitteille, kertakäyttötavaroille, säilytysliuoksille, tuotteen stabiiliudelle, ja lopulta ensimmäinen potilaskäyttöön tarkoitettu viruserä valmistettiin kesällä 2007. Ensimmäiseksi virukseksi valittiin sellainen konstrukti, rakennelma, jota oli muokattu kolmella eri tavalla turvallisuuden optimoimiseksi onkolyyttisen tehon kärsimättä.[150] Viruksen pintaa oli muutettu, jotta geenisiirto syöpäsoluihin olisi mahdollisimman tehokasta, mutta koska tällaista virusta ei ollut käytetty ihmisten hoitamisessa aiemmin, sitä muokattiin vielä kaksi kertaan siten, jotta sen vaikutus rajoittuisi tiukasti vain syöpäsoluihin.

Adenovirusta on mahdollista muokata monin tavoin geeninsiirron kohdistamiseksi, mutta suosikkimenetelmämme oli yhden pintamolekyylin lainaaminen toisesta serotyypistä. Ihmisen adenoviruksia on vähintään 57:ää eri serotyyppiä, toisin sanoen virusvariantteja, joiden pintarakenne poikkeaa toisistaan. Suurin osa

niistä käyttää soluihin siirtymistä varten coxsackie-adenovirus -reseptoria, jonka ongelma on se, että pitkälle edenneiden kasvaimien soluissa tämän reseptorin ilmentyminen on usein vähäinen. Se heikentää geeninsiirtoa ja onkolyyttistä vaikutusta.[151] Jopa syy tähän on tiedossa: mainitun reseptorin tehtävä elimistössä liittyy solujen väliseen kiinnittymiseen ja kommunikaatioon. Nämä ovat ominaisuuksia, jotka ovat yleisesti epänormaaleja syöpäkasvaimissa.

Julkinen ja yksityinen

Vuoden 2007 aikana olin selvitellyt mahdollisia paikkoja hoidon toteuttamiseen. Kun oli osoittautunut, ettei HYKS:n syöpäklinikka tukisi hanketta, eikä perhetilanteeni sallinut muuttamista muualle, keskustelin helsinkiläisten yksityissairaaloiden kanssa. Kiinnostuksen määrä vaihteli suuresti. Eräässä sairaalassa soittopyyntöihini ei ikinä vastattu. Toisessa ylilääkäri vastasi puhelimeen, mutta muuttui pian kärsimättömäksi, sillä hän ei tuntenut aihetta ja hänellä oli kiire leikkaamaan. Eiran sairaalassa, Suomen vanhimmassa ja ehkä arvostetuimmassa yksityissairaalassa, asiasta kiinnostuttiin. Tapasin joitakin sairaalan johtavia henkilöitä, ja aloimme suunnitella hoitojen aloittamista. Sairaalasta löytyi tila, jota voitaisiin käyttää viruksen saattamiseksi käyttökuntoon, ja tilat potilaiden hoitamista varten. Hain Geenitekniikan lautakunnan luvat ja keskustelin röntgenlääkäreiden ja -hoitajien kanssa. Elokuussa 2007 sain mielenkiintoisen yhteydenoton Eirasta. Eiran sairaalan tiloissa olisi aloittamassa uusi toimija, jonka tavoitteet olivat samankaltaisia kuin meillä.

Timo Joensuu oli vanha tuttu HYKS:n syöpäklinikan ajoilta. Hän oli päättänyt ottaa rohkean harppauksen ja perustaa Suomen ensimmäisen yksityisen syöpäsairaalan, yhdessä kahden yhtiökumppanin kanssa. Heillä oli kunnianhimoiset tavoitteet rakentaa oma sairaalansa perustuksista lähtien, jotta kaikki olisi suunniteltu alusta asti nimenomaan syövän hoitoa varten. Tavoitteena oli rakentaa

sairaala, josta saisi Pohjois-Euroopan parasta syövän hoitoa. Syöpätautien hoito on kasvavassa määrin moniammatillista, ja monia menetelmiä yhdistelevää, minkä vuoksi oli tärkeää saada saman katon alle lääkehoidot, sädehoito ja paras mahdollinen kuvantaminen. Eiran kanssa yhteistyössä pystytettiin myös vuodeosasto ja laboratorio verinäytteiden analysoimiseksi.

Tietokonetomografialaitteita on kaikissa sairaaloissa nykyään, mutta tässä sairaalassa olisi myös positroniemissiotomografia (PET-CT), laadukas magneettikuvauslaite ja yksifotoniemissiotomografia(SPECT-CT)-laitteistot. Sädehoitolaitteet ja -ohjelmistot olisivat parhaat mahdolliset. Näillä resursseilla ohitettaisiin kertaheitolla useimmat suomalaiset yliopistosairaalat syövän hoidossa, diagnosoinnissa ja seurannassa.

Docrates Klinikka, sittemmin Docrates Sairaala, aloitti toimintansa syksyllä 2007 Eiran Sairaalan tiloissa, ja Docrateen oma rakennus valmistui 29.4.2009. Vaikka Eirassakin homma toimi mallikkaasti, oli hienoa siirtyä täysin uuteen sairaalaan, jossa kaikki oli suunniteltu pienintäkin yksityiskohtaa myöten syövän hoitoa ja potilaita ajatellen. Omaan luonteenlaatuuni sopi mainiosti se, että jos potilas oli kuvantamisen tai muiden tutkimuksien tarpeessa, ne oli mahdollista järjestää päivässä parissa.

Suomalainen julkinen terveydenhuoltojärjestelmä toimii hienosti, jos arvioidaan teknisiä suoritteita, käytettyjä lääkkeitä ja annettuja hoitoja, mutta potilasnäkökulma ei toteudu aina optimaalisesti. Järjestelmän tarkoituksena on maksimoida tehokkuus ja kapasiteetti sekä minimoida kulut, mutta säilyttää kuitenkin siedettävä hoidon taso. Näissä tavoitteissa on onnistuttukin, sillä useissa arvioissa suomalaisen terveydenhuollon kustannustehokkuus on huippuluokkaa.[152] Tosin tutkijana täytyy huomauttaa, että tällaisiin vertailuihin sisältyy huomattava määrä virhelähteitä muun muassa siksi, ettei syövän hoidon kokonaiskustannusten tai laadun mittaamiseen ole luotettavia menetelmiä, mistä kertoo sekin, että tulokset vaihtelevat eri vertailuissa suuresti.

Keskeinen mekanismi tehokkuuteen pyrkimisessä on minimoida

resurssien luppoaika, joka toteutetaan jonotuttamalla potilaita, kuten jokainen julkista terveydenhuoltoa hyödyntänyt suomalainen tietää. Lähes kaikkia toimenpiteitä joutuu jonottamaan: kuvantamiseen, lääkärien vastaanotoille, hoidon aloitukseen... Kuvaavaa on, että jonotusaikoja piti hoitotakuulailla rajoittaa, ja vaikka rajat kiireettömän hoidon saamiseksi ovat todella joustavia,[153] niitä silti rikotaan monissa sairaanhoitopiireissä.[154] Potilaan on vaikea ymmärtää, miksi hänen pitäisi ylipäätään jonottaa, jos kyseessä on sairaus, joka varmuudella vaatii hoitoa. Kuten 9-vuotias poikani sen kiteytti: *”Ei kai silloin tarvitse jonottaa, jos on vakavasti sairas?”*

Jonotuttaminen tuottaa säästöjä ja tehostaa julkista järjestelmää myös siten, että a) osa potilaista kuolee jonoon, tai ainakin sairaus pahenee niin, ettei sitä enää voida hoitaa suunnitellulla menetelmällä, ja b) moni potilas hakeutuu yksityissektorille. KELA ja osin työnantajat maksavat sairauspäivärahat, joten ne eivät näy kuntabudjetissa eivätkä nosta terveydenhuollon näkyviä kuluja. Aikoinaan, kun KELA ja terveyskeskusjärjestelmät luotiin 1960- ja 1970-luvuilla, sairausvakuutuksen KELA-korvausten tavoitteena oli minimoida potilaalle tulevat kulut, ei ottaa poliittista kantaa terveydenhuollon järjestämiseen. Lääkärinpalkkioiden korvaustaksa on kuitenkin vuosikymmeniä ollut käytännössä muuttumaton, joten nykyään vain murto-osa todellisista kustannuksista korvataan, eli korvauksilla ei ole juurikaan käytännön merkitystä. Esimerkiksi erikoislääkärin vastaanotoista tai laboratoriotutkimuksista KELA-taksa on monissa lääkärikeskuksissa vain 10–25 %. Tämän seurauksena ihmiset ovat alkaneet hankkia yksityisiä sairausvakuutuksia, joita on jo yli viidenneksellä suomalaisista, ja määrä on nopeassa kasvussa.[155]

Suomessa terveydenhuoltoon käytetty osuus bruttokansantuotteesta, 9,1 % vuonna 2012,[156] on matalampi kuin länsimaissa keskimäärin ja noin puolet siitä mitä Yhdysvalloissa käytetään.[157] Jotkut poliitikot ja virkamiehet vielä kehtaavat kerskailla järjestelmän tehokkuudella, ehkä ymmärtämättä, että alhaiset kustannukset itse asiassa voivat merkitä sitä, ettei potilaiden hoito ole aina

niin laadukasta kuin mitä se voisi olla. Perinteisesti lääkäreiden ja hoitajien palkkataso on Suomessa ollut varsin alhainen verrattuna moniin länsimaihin. Se selittääkin pitkälti järjestelmän suhteellisen matalan kustannustason.

Hoitajat ja lääkärit joutuvat jatkuvasti toimimaan portinvartijoina sen suhteen, mitä kuvauksia, tutkimuksia ja hoitoja voidaan tarjota. Yksi yleisimmistä huolenaiheista potilaalla, joka on kääntyy jonkin toisen lääkärin puoleen saadakseen ”toisen mielipiteen” on se, saako hän parasta mahdollista hoitoa vai onko toimenpiteistä tingitty rahan säästämiseksi. Onneksi huoli on useimmiten turha, mutta kysymys paljastaa jotain oleellista: potilaat ovat varsin tietoisia siitä, että resursseja pyritään säästämään ja säästötarve lisääntyy koko ajan.

Itse en ole ikinä pitänyt portinvartijan roolista, sillä se tuo kliiniseen päätöksentekoon kunnallispoliittisen sävyn. Lääkärin pitäisi saada ajatella vain potilaan parasta. Priorisointia toki tarvitaan, mutta sen pitäisi tapahtua poliitikkojen ja kunnan päättäjien asettamilla läpinäkyvillä ja tasapuolisilla perusteilla. Erityisen tuskalliselta portinvartijana toimiminen tuntuu, kun kyse on vakavista sairauksista. Mielestäni Suomi on tarpeeksi rikas, jotta kaikkia syöpäpotilaita voidaan hoitaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja niin, että potilaskin kokee saavansa tarvitsemansa huomion.

Resurssien epätasa-arvoinen jakautuminen eri erikoisalojen välillä johtuu osin historiallisista syistä. Kun yliopistosairaalajärjestelmää luotiin 1950-luvulla, sisätaudit, sydäntaudit, infektiosairaudet, lastentaudit, naistentaudit ja muut tuohon aikaan yleiset sairaudet olivat kansanterveydellisesti syöpää tärkeämpiä. Koska hoitomenetelmiä ei leikkauksen lisäksi juuri ollut, rahaa syövän hoitoon ei olisi oikein pystynytkään käyttämään. Kipulääkkeet ovat halpoja, mutta koska potilaat elivät vain lyhyen aikaa etäpesäkkeisen tautinsa kanssa, niitäkään ei tarvittu kovin pitkään.

Syöpäsairauksien hoito oli 1900-luvun alkupuoliskolla Suomessa yhtä alkeellista kuin muissakin länsimaissa. Jos tauti ei parantunut kirurgialla, yleensä käytettävissä oli vain sädehoito, jonka biologiaa

ei kunnolla ymmärretty, ja jonka kohdistamista kasvaimiin ei osattu. Eikä siihen ollut laitteistojakaan. Tilannetta kuvaa hyvin se, että Suomen Syöpäyhdistys, yksityinen järjestö, järjesti vuonna 1936 ekskursion Afrikkaan ostaakseen radiumia, jotta syöpäpotilaiden sädehoitotoiminta voitiin käynnissä Suomessa.[158]

Muiden sairauksien hoidon kehityttyä onkologiaa nopeammin, ja väestön ikääntyessä, syövästä on tullut huomattava kansanterveysongelma. Monissa länsimaissa syöpä on jo kahden yleisimmän kuolinsyyn joukossa, [159] ja koko maailma huomioon ottaen syöpä on yleisin kuolinsyy.[160] Suomessa syöpä on toiseksi yleisin kuolinsyy sydänsairauksien jälkeen, mutta työikäisillä syöpä on yleisin.[161]Terveydenhuollon resurssien jakautuminen ei kuitenkaan ole seurannut tätä kehitystä, ja muutokset ovat hitaita.

Tällä hetkellä länsimaissa ja Suomessa noin neljänneksellä (25 %) kuolleista kuolinsyy on ollut syöpä, mutta syövän hoito muodostaa vain 5 % terveydenhuollon menoista.Syöpä yleistyy koko ajan, ja pian se aiheuttaa jo 30 % kuolemista.[162] Terveydenhuollon käytettävissä oleviin varoihin ole sen sijaan oletettavissa lisäystä, joten epäsuhta syövän aiheuttaman kansanterveysvaikutuksen ja hoidon resursoinnin välillä tullee lisääntymään.

Työskennellessäni yliopistosairaalassa vuosina 2003–2007 jouduin lukemaan sairaskertomuksesta valitettavan usein surullisen tarinan, jonka mukaan potilas oli ensin odottanut pääsyä terveyskeskuslääkärille, jonottanut sitten kuvaukseen, odottanut pari viikkoa lausuntoa kuvauksesta, ja palannut sitten taas lääkärin vastaanotolle. Lääkäri määräsi koepalan otettavaksi, potilas odotti toimenpiteeseen pääsyä kaksi viikkoa, ja vielä toiset kaksi viikkoa patologin lausuntoa. Patologis-anatomisen diagnoosin myötä potilaasta voitiin kirjoittaa lähete sairaalaan, joko kirurgille tai onkologille taudista riippuen, ja tämä vastaanotto järjestyi ehkä neljässä viikossa. Jos päädyttiin leikkaushoitoon, se pystyttiin suorittamaan mahdollisesti kuukauden sisällä, ellei tulossa ollut kesälomia tms., joka ”sotkisi listat”. Jos leikkauksen jälkeen tarvittaisiin liitännäishoitoa, onkologille pääsisi ehkä kuudessa viikossa. Hänen määräämäänsä

hoitoon olisi neljän viikon jono.

Tällaisessa ”pahin mahdollinen skenaario” -tilanteessa usean kuukauden viive oireista leikkaukseen, ja miltei puolen vuoden viive syövän oireista liitännäishoidon aloitukseen on psykologisesti ja lääketieteellisesti katastrofaalista. Kaikkein huonoin onni on saada syöpädiagnoosi kesäkuun alussa, jolloin leikkauslistalla saattaa olla tilaa vasta elokuun lopulla. Miltä tuntuisi viettää kolme kuukautta syöpäkasvaimen kanssa leikkausta odotellen?

Tällaiset äärimmäiset esimerkit ovat toivottavasti harvinaisia, mutta jokainen suomalainen onkologi tietää, että potilaat valittavat viiveistä. Elleivät lääkärit ja hoitajat tuntisi järjestelmää ja käyttäisi mielikuvitustaan syöpäpotilaan sujauttamiseksi jonojen ohitse, tilanne olisi paljon pahempi. Tilanne ei ole tasa-arvoinen, sillä vaativa ja äänekäs potilas, tai sellainen, jonka kohdalle on osunut keskimääräistä aktiivisempi lääkäri, saattaa saada hoitoa nopeammin, kuin sellainen, joka hiljaisesti tyytyy jonohoitajan (ei ole vitsi, jonoa hoitavia jonohoitajia on oikeasti olemassa) postissa lähettämään aikatauluun. Lisäksi monimutkaisissa ja byrokraattisissa organisaatioissa, joiden logistiikka on kehittymätöntä, ja jotka ovat pullollaan portinvartijoita, lähetteet saattavat juuttua jonnekin tai hävitä. Monet potilaat ovat kärsivällisiä ja luottavat siihen, että järjestelmä toimii. Voi mennä viikkoja tai pidempään, ennen kuin he ymmärtävät soitella kadonneen lähetteen perään.

Vaikka suomalainen julkinen terveydenhuolto näyttää toimivan erinomaisesti tilastojen valossa, ja kaikki huipputason terveydenhuoltoon kuuluvat temput, laitteet ja lääkkeet ovat käytössä, järjestelmää ei ole suunniteltu potilaslähtöisesti. Järjestelmän ”tehokkuus” on saavutettu jonotuttamalla potilasta joka vaiheessa. Jokainen ihminen, joka on ollut vakavasti sairas tietää, kuinka turhauttavaa on odotella prosessin seuraavaa vaihetta, kun jonotus on itse asiassa teoriassa tarpeetonta.

Täydellisessä terveydenhuoltojärjestelmässä potilas tapaa lääkärinsä aamulla, minkä jälkeen otetaan laboratorionäytteet ja tehdään kuvantaminen. Iltapäivän aluksi otetaan koepala, joka käsi-

tellään välittömästi patologian laboratoriossa. Värjäysanalyyseihin voi mennä muutama tunti, joten vastaukset ovat valmiina iltapäivän päätteeksi, ja potilas tapaa lääkärinsä uudelleen. Hoidosta päätetään yhdessä, ja se alkaa seuraavana päivänä, 48 tunnin kuluttua siitä, kun potilas tuli vastaanotolle syöpäepäilynsä kanssa. Nopea ja joustava toimintatapa tulee tietenkin kalliimmaksi. Toisaalta säästöjä saadaan aikaan sairaslomien ja kuolleisuuden vähenemisen kautta. Tärkein tavoite tällaisessa nopeassa toiminnassa ei kuitenkaan ole rahan, vaan inhimillisen kärsimyksen säästäminen.

Tämä ei ole pelkästään utopiaa, vaan monissa maailman huippusairaaloissa päästään aika lähelle täydellistä toimintatapaa. Jotkut omatkin potilaani Docrateella ovat olleet melkein järkyttyneitä siitä, miten nopeasti kaikki etenee. He ovat olettaneet tahdin olevan huomattavasti hitaampi. Kyse ei ole siitä, että julkisella sektorilla oltaisiin laiskoja tai ilkeitä, vaan siitä, että syöpä yleistyy koko ajan, ja mitä paremmin syöpää voidaan hoitaa, sitä pidempään potilaat elävät, sitä pidempään ja kalliimmalla heitä hoidetaan ja sen sitä enemmän tarvitaan resursseja. Valtavan paljon voidaan saavuttaa hoitopolkuja ja logistiikkaa optimoimalla. Surkeista tietojärjestelmistä puhumattakaan, joille ”tarttis tehrä jotain”. Ne ovat todellinen murheenkryyni suomalaisessa terveydenhuollossa.

Yksi esimerkki siitä, miten epätyydyttävä perinteinen organisaatio ”listoineen” voi olla potilaan kannalta, on hoitavan lääkärin jatkuva vaihtuminen. Puoli vuosisataa vanhassa järjestelmässä potilaille varataan ajat ”listoille”, sanokaamme vaikkapa sytostaattipoliklinikan erikoislääkärin vastaanotto numero 1. Kun potilas on käynyt lääkärillä, hoitaja varaa kontrollikäynnin lääkärin ohjeen mukaisesti esimerkiksi kolmen kuukauden päähän samalle listalle. Kuitenkin usein käy niin, että tuona päivänä listaa hoitaa jokin muu lääkäri, ja vaikka lääkärit ovat taitavia kommunikoimaan keskenään sairaskertomuksen välityksellä, toisin sanoen hoitosuunnitelma sinänsä ei ole uhattuna, mutta potilas joutuu kohtaamaan taas uuden lääkärin. Helppoja ratkaisuja ei ole, mutta suuri parannus olisi, jos listan nimen sijasta potilaita varattaisiin lääkäreiden nimillä. On

vääjäämätöntä, että lääkäri on joskus poissa. On koulutuksia, lomia ja sijoituspaikkakin voi muuttua, mutta tietotekniikan avulla ei pitäisi olla vaikeaa järjestää niin, että potilaan vastaanotto joustaa lääkärin aikataulun mukaan. Jos lääkärillä on loma tulossa, niin vastaanotto on sitä ennen tai sen jälkeen, potilaan kliinisen tilanteen salliessa. Jos systeemi toimii yksityispuolella näin, miksei se toimisi julkisellakin?

Jäykkä, vanhanaikainen, joustamaton siilo-organisaatio ei ole tyydyttävä myöskään lääkäreiden kannalta. Lääkärit haluaisivat pitää omat potilaansa, jotta hoitosuhteisiin tulisi jatkuvuutta. On järkyttävää, että huomattava osa yliopistosairaaloiden pysyväluonteisista työntekijöistä ei ole virassa tai toimessa. Itse asiassa heillä ei ole edes työsopimusta, vaan ainoastaan määräyskirja, jolla työntekijä käsketään töihin. Määräyskirja voi olla kuukaudeksi, viikoksi tai yhdeksi päiväksi, ja usein niitä kirjoitellaan vasta jälkikäteen, kun työ on jo tehty. Erikoislääkärit ovat kouluttautuneet kaksitoista vuotta tai pidempään lukion jälkeen, ja koulutus on maksanut yhteiskunnallekin paljon. Näin ollen tuntuu käsittämättömältä, ettei tällaisia huippuosaajia pyritä sitouttamaan edes tekemällä heidän kanssaan työsopimus.

Viiveiden vaikutus hoitotuloksiin ja potilaiden selviytymiseen on tärkeä kysymys, johon ei ole täysin luotettavaa vastausta olemassa. Sellaisen saaminen edellyttäisi potilaiden satunnaistamista ”hoidon aloitus heti” ja ”hoidon aloitus puolen vuoden päästä” -ryhmiin, ja vähintään kymmenen vuoden seurantaa. Mikään eettinen toimikunta tuskin hyväksyisi tällaista tutkimusta, eivätkä lääkäritkään luultavasti rekrytoisi siihen potilaita. Vaikka jälkimmäistä ryhmää pidettäisiin epäeettisenä, on mielenkiintoista, että nykytilanne, jossa viiveet ja jonottaminen ovat jokapäiväistä, kuitenkin hyväksytään.

Olemassa oleva tieteellinen informaatio viittaa siihen, että viiveet voivat huonontaa hoitotulosta ja ennustetta. [163] Kaikki tutkimukset eivät ole päätyneet samaan tulokseen, vaan osassa viiveiden ei todettu huonontavan hoitotulosta.[164] Satunnaistamisen puuttumi-

nen voi myös johtaa vääriin negatiivisiin, sillä on luonnollista, että vakavimmat ja huolestuttavimmat tapaukset junaillaan jonon ohi pikaiseen hoidon aloittamiseksi. Lääkärit ja hoitajat kyllä tietävät, mistä ohituskaista löytyy, jos potilaan tilanne on tarpeeksi dramaattinen. Sen sijaan ”tavalliset tapaukset” joutuvat kiltisti odottamaan jonossa. Joskus saatetaan päätyä alkuun seurantalinjalle, jos syöpä ei vaikuta kovin aggressiiviselta, ja potilaalla on vakavia perussairauksia. Nämä tapaukset voivat aiheuttaa suuren virheen seurantatutkimusten tuloksiin.[165]

Kun satunnaistettuja tutkimuksia ei ole voitu eikä voida suorittaa, täyttä varmuutta ei ole, mutta hoidon viivästymisestä on todennäköisesti haittaa potilaille. Biologisesta näkökulmasta hoidon viivyttämisestä voi olla vain haittaa. Tuumori kasvaa jatkuvasti, ja joka päivä lisääntyy riski siihen, että etäpesäkkeitä on lähtenyt liikkeelle tai on kehittynyt solupopulaatio, joka ei ole parannettavissa hoidolla. Jos asiaa ajattelee toisinpäin, lienee mahdotonta löytää lääketieteellisiä seikkoja, jotka puoltaisivat hoidon viivyttämistä.

Ainoa poikkeus tämän suhteen saattaa olla aktiivinen seuranta (engl. *watchful waiting*), hiukan ristiriitainen lähestymistapa, jota käytetään iäkkäiden ja monisairaiden potilaiden ei-aggressiivisissa syövissä – erityisesti eturauhassyövässä.[166] Prostatasyöpä saattaa erota useimmista muista syöpätyypeistä siinä, että merkittävällä osalla potilaista syöpä kasvaa niin hitaasti, ettei sairaus ehdi aiheuttaa ongelmia, jos potilas on jo varsin iäkäs. Potilasta on turhaa altistaa hoidon aiheuttamille haitoille, jos hän saa elää elämänsä loppuun ennen kuin syövästä olisi haittaa. Kustannussäästöäkin tietysti syntyy. Jos potilasta lopulta kuitenkin hoidetaan, viiveestä on luultavasti haittaa, sillä seurannan jälkeen kasvain on isompi ja aggressiivisempi, ja tarvitaan ehkä raskaampia hoitojakin. Syöpäkasvain ei voi muuttua kiltimmäksi ajan myötä ilman hoitoa.

Tyypillinen kiinteä kasvain (muut syövät kuin lymfooma ja leukemia), saattaa kasvaa kymmenen vuotta tai pidempäänkin ennen kuin se havaitaan. Tätä taustaa vasten voi olla voidaan ajatella, ettei parin kuukauden viive merkitse mitään, mutta varmuutta siitä

ei ole. Parikin kuukautta voi vaikuttaa siihen, voidaanko kasvainta leikata, tai onko kasvain muodostanut jo etäpesäkkeet, jotka voivat johtaa syöpäkuolemaan. Vaikka syöpä olisi parantumaton, odottaminen ei siltikään silloinkaan ole vaaratonta, sillä mitä isompi kasvain on, sitä enemmän siinä on monimuotoisuutta, joka aiheuttaa lääkeresistenssin, kykyä kasvaa kudosrakenteiden läpi, immunosuppressiota ja uudisverisuonimuodostusta, jotka kaikki huonontavat lääkehoitojen tehoa. Kasvaimen hallinnan kannalta ei ole poikkeuksia sääntöön, jonka mukaan hoidon viivästyminen on huono asia, jos hoitoon lopulta päädytään. Jos syöpä todetaan monisairaalla ja heikkokuntoisella, aktiivinen hoito ei aina ole hyvä vaihtoehto, koska se saattaa aiheuttaa enemmän haittaa kuin hyötyä potilaalle. Usein kuitenkin jotakin hoitoa kannattaa käyttää, esimerkiksi oireenmukaista sädehoitoa ja kipulääkkeitä.

Aloitettuani vastaanoton pitämisen myös HUS:ssa keväällä 2015, kahdeksan vuoden tauon jälkeen, on ollut hienoa huomata, miten paljon asiat ovat muuttuneet parempaan suuntaan. Se antaa uskoa siihen, että julkinen terveydenhuolto voi pärjätä kasvavan syöpäepidemian kanssa. Klinikan johto oli järjestetty kokonaan uudelleen, kullakin syöpätyypillä oli omat vastuulääkärinsä, moniammatilliset kokoukset päättivät hoitolinjauksista, käytännössä kaikkiin syöpiin oli yhdessä sovitut hoito-ohjeet, hoitojonot olivat lyhentyneet, talossa oli meneillään kymmeniä kliinisiä tutkimuksia, ja lääkäreitä oli saatu rekrytoitua. Uusi johto oli saanut solmittua sopimuksen ainoan suomalaisen tutkivan lääketehtaan kanssa, tavoitteenaan tehostaa potilaiden mahdollisuuksia päästä mukaan kliinisiin tutkimuksiin niin halutessaan.[167] Sekä potilaiden että henkilöstön kannalta tilanne oli muuttunut dramaattisesti paremmaksi.

Potilasmäärien jatkuva nopea kasvu muodostaa kuitenkin huomattavan haasteen, joten mitä useampi potilas valitsee yksityisen hoidon, sitä paremmin julkinen puoli pärjää omien potilaittensa kanssa. Vuonna 2014 noin 3 % suomalaisista syöpäpotilaista hoidettiin yksityisesti Docrateella, joten tosiasiassa kyseessä on marginaalinen ilmiö. Psykologisesti on kuitenkin tärkeää, että potilailla

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 närkästyä, jos potilas toimii näin, mutta heidän olisi syytä asettua egonsa yläpuolelle ja nähdä asia potilaan näkökulmasta.

Ensimmäinen potilas

Heti ensimmäisessä keskustelussamme Docrateen perustajan, ylilääkäri *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 virushoidonkin 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 muutamaan tuoreimpaan ja kerroin, että onkolyyttinen 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-

alta, mutta potilaan vanhemmat olivat päättäväisesti sillä kannalla, että potilaan pitäisi saada mahdollisuus. Vanhempana olisin ehkä menetellyt samoin, mutta syöpälääkärinä mietin, olikohan tauti jo liian pitkällä, jotta se olisi voitu pysäyttää. Toisaalta ei ollut tiedossa, miten nopeasti hoito voisi tehota, jos se toimisi. Tilanne ratkesi itsestään, kun potilas ei päässyt suunnitellulle vastaanotolle. Hän oli joutunut Lastenklinikalle ja kuoli kolme viikkoa myöhemmin.

Toinen potilas, jonka kohdalla hoitoa mietittiin, sairasti pitkälle edennyttä keuhkosyöpää, mutta hänellä ja hänen vaimollaan oli varsin realistinen käsitys tilanteesta. He suhtautuivat asiaan rauhallisesti ja hyväksyivät uudenlaiseen hoitoon liittyvät riskit, senkin jälkeen, kun selitin, ettei missään maailmassa ollut hoidettu ketään aikaisemmin serotyyppi kimeerisellä viruksella. Suuri päivä oli 12. marraskuuta 2007. Puolet virusannoksesta annettiin suonensisäisesti – tavoitteena oli päästä käsiksi keuhkoissa sijaitsevaan isoimpaan kasvaimeen ja puolet ruiskutettiin suoraan päänahan etäpesäkkeisiin. Haittoja ei juurikaan esiintynyt, eli hoito oli hyvin siedettyä.[168]

Vaikka kaikki sujui hyvin, en ole eläessäni nukkunut yhtä huonosti kuin hoidon jälkeisinä viikkoina. Olin pysyvässä huolestuneisuuden tilassa ja pelkäsin puhelimen soimista. Mitään kamalaa ei kuitenkaan tapahtunut. Hoito onnistui itse asiassa hämmästyttävän hyvin ja oli juuri niin turvallista kuin olimme laboratoriossa suunnitelleet. Päänahan kasvaimet hävisivät kokonaan, joten hoito osoitti syöpäsoluja tappavaa vaikutusta. On vaikeaa sanoa, vaikuttiko se potilaan kokonaistilanteeseen merkittävästi, sillä myöhemmin hänen vointinsa huononi, ja lopulta hän kuoli sairauden edetessä. Hänelle suoritettiin ruumiinavaus, jossa todettiin, että keuhkon kasvain oli isompi kuin ennen virushoitoa. Se ei sinänsä ei ollut yllättävää, koska kuolinsyy oli syövän eteneminen, ja hoidostakin oli jo pari kuukautta. Aikanaan saimme viranomaisluvat ruumiinavausnäytteiden analysoimiseen, ja virusta löytyi myös injisoimattomasta keuhkokasvaimesta. Se viittasi siihen, että virushoidosta saattoi olla jotakin hyötyä myös kokonaistilanteen kannalta.[169]

Seuraava potilas hoidettiin neljä viikkoa ensimmäisen jälkeen, minkä jälkeen potilaita alkoi ilmaantua säännöllisemmin. Hoitoa ei mainostettu mitenkään, mutta ilmeisesti informaatio levisi internetin keskustelupalstoilla. Tyypillinen hoitoa haluava potilas oli käynyt läpi jo kaikki rutiinihoidot ja joitakin kokeellisempiakin hoitoja, ja hänellä oli etenevä kasvain, mutta yleinen terveydentila oli vielä melko hyvä. Jälkikäteen arvioiden olimme alkuvaiheessa ehkä liian optimistisia hoidon vaikutuksien mahdollisuuksista, ja hoidimme myös potilaita, joiden tauti oli varsin pitkällä.

Tyypillisesti potilaat halusivat saada mahdollisuuden kokeilla vielä jotakin, vaikka kokeelliseen hoitoon liittyykin tunnettuja ja tuntemattomia riskejä. Jotkut potilaat mainitsivat myös toivovansa, että ehkä joku tulevaisuuden potilas voisi hyötyä heidän hoitokokemuksestaan;[170] informaatiokaavakkeessa olimme tuoneet esille aikeemme julkaista kaikki tulokset. Halu auttaa tulevia potilaita on tärkeä kliinisiin tutkimuksiin osallistuvia potilaita motivoiva tekijä, ja sama tuntui pätevän kokeelliseen hoitoon osallistuvien suhteen. Potilaita ei tuntunut haittaavan, että kyseessä ei ollut tutkimus vaan hoito. Itse asiassa yksilöllisesti räätälöity joustava hoito kuulosti monen mielestä houkuttelevammalta kuin hoidon antaminen tiukan etukäteissuunnitelman mukaan.

Moni lääkäri ja tiedemies ajattelisi varmasti potilaana samoin. Jos on mahdollisuus saada kokeellista hoitoa, kumpi kuulostaa paremmalta: se, että alan huippuammattilainen räätälöi hoidon yksilöllisesti ja tähtää ainoastaan hoidosta hyötymiseen, vai se, että hoito annetaan etukäteen määritetyn protokollan mukaan? Kliinisessä tutkimuksessa protokollan, tutkimusmenetelmän prosessin, on suunnitellut aina joku muu kuin hoitava lääkäri, ja tutkimuksen luonteesta riippuen on mahdollista, että hoitoannos on liian matala, liian korkea tai että kyseessä on jopa lumehoito.

Lääketieteen eteneminen voi tapahtua ainoastaan kliinisten tutkimusten avulla. Tutkimustulosten luotettavuuden kannalta on hyödyllistä, että potilasjoukko on mahdollisimman homogeeninen, hoito on standardisoitu etukäteissuunnitelman mukaisesti, ja kustakin

potilaasta kerätään mahdollisimman paljon informaatiota. Mutta tämä on kuitenkin tieteellinen, ei potilaskeskeinen näkemys. Kuten aiemmin on kerrottu, Euroopan unionin kliinisen tutkimuksen säännökset lähtevät siitä, että kullakin tutkimuksella on sponsori, yleensä lääkeyritys. Sen intresseissä on lääkekehitys, jonka toivotaan johtavan aikanaan lääkkeiden myyntilupiin. Erityisesti uusien lääkkeiden suhteen yrityksillä on tutkimuksissa monopoli. Näiden viranomaissäännösten myötä ”tieteellinen” näkökulma muuttuu itse asiassa yritysten intresseiksi. Lääkeyritysten kannalta lääkekehitys etenee nopeammin, jos uusia lääkkeitä annetaan tutkimuksissa yksilöllisten hoitojen sijasta. Bioteknologiayritysten tavoitteena on edetä tärkeimpiin tutkimuksiin (engl. *pivotal trials*) mahdollisimman nopeasti, jotta mahdollinen myyntilupa saataisiin viivytyksettä, ja patenttisuojasta olisi mahdollisimman suuri hyöty. Vaikka yrityksen valmisteesta olisi olemassa potilasdataa virallisten kliinisten tutkimusten ulkopuolelta, sen painoarvo riippuu viranomaistulkinnoista. Se ei voi kuitenkaan koskaan korvata tutkimuksista saatua aineistoa.

Meidän tapauksessamme kyse ei ollut valinnasta potilashoitojen ja kliinisen tutkimuksen välillä, vaan valinnasta potilashoitojen ja pelkän laboratoriotutkimuksen välillä. Varovaisenkin arvion mukaan Suomessa onkolyyttisellä viruksella tehtävän ensimmäisen vaiheen tutkimuksen hinta on viitisen miljoonaa euroa. Millään akateemisella ryhmällä Suomessa tai Euroopassa ei ole sellaisia rahoja, joten se ei ollut mikään todellinen vaihtoehto.

Alkuun olimme varsin joustavia hoidettavien potilaiden suhteen, sillä emme tienneet, ketkä hyötyisivät hoidosta. Eläinmalleissa virukset olivat olleet erittäin tehokkaita, joten teoriassa olisi voinut olla mahdollista että myös isot kasvaimet olisivat saattaneet kutistua kokoon ihmisilläkin. Varauduimme jopa tuumorilyysioireyhtymään, tilanteeseen jossa suuri määrä syöpäsoluja kuolee niin nopeasti, että munuaiset ovat vaarassa tukkeutua jätteistä. Olimme huolissamme myös akuutista eli lyhyen tähtäimen turvallisuudesta, sillä rakentamamme virukset olivat onkolyyttisempiä kuin mikään

aiemmin ihmisissä käytetty virus. Järjestin nukutuslääkäriystäväni päivystämään ensimmäisten hoitojen jälkeiset yöt siltä varalta, että hoidossa olisi tullut jokin henkeä uhkaava hätätilanne. Anestesiologit ovat henkeä uhkaavien tilanteiden ja elvytysten erikoisosaajia. Häntä ei onneksi tarvittu, sillä hoitojen turvallisuus osoittautui erinomaiseksi. Oli jännittävää, että heti ensimmäisistä hoidoista lähtien osassa potilaista oli merkkejä siitä, että hoidosta saattoi olla hyötyä.[171]

Vaikka hoidot käynnistyivät hyvin, huoli painoi mieltäni koko ajan, sillä koko ammatillinen tulevaisuuteni oli pelissä. Jos tapahtuisi jokin katastrofi, tieteellinen ja kliininen urani olisi varmasti ohi. Ennen hoitojen aloittamista olin keskustellut asiasta vaimoni kanssa. Hän lupasi muuttaa kanssani johonkin toiseen maahan, jos kokeellisista hoidoista seuraisi jotakin, minkä vuoksi en pystyisi enää työllistymään Suomessa. Tieteelliset kollegat olivat myös huolissaan, sillä jos *Gelsinger*-episodi toistuisi, siitä olisi huomattavaa haittaa koko tutkimusaiheelle.

Kun hoitoja oli annettu nelisen kuukautta, tiivistin siihen saakka saadut tulokset abstraktiin, jonka lähetettiin Yhdysvaltojen syöpäyhdistyksen, *American Association for Cancer Researchin* kokoukseen keväällä 2008.[172] Kuvittelin, että yksilöllinen hoito-ohjelma herättäisi kiinnostusta, mutta näin ei käynyt. Abstrakti hyväksyttiin vain julisteeksi eli posteriksi, ei korkeamman profiilin puheeksi, ja vain muutama ihminen kävi katsomassa, mitä olimme puuhanneet. Syöpätutkimusyhteisö ei ollut kiinnostunut, ei ainakaan vielä.

Viroterapia alkaa näyttää immunoterapialta

Kun hoitoja oli annettu puolisen vuotta, aloimme ymmärtää, että emme näkisi ihmeparantumisia niissä potilaissa, joilla oli pitkälle edennyt kasvain. Tällaiset potilaat olivat lisäksi aika työläitä, sillä heillä oli paljon oireita syöpänsä vuoksi, ja oli vaikea sanoa, mitkä oireet johtuivat taudista, ja mitkä hoidosta, eikä ollut helppoa ar-

vioida, oliko hoidoista jotakin hyötyä. Mittasimme viruksen määrää potilaiden verenkierrosta arvioidaksemme, kuinka pitkään se jakaantui kasvaimissa.

Pyrimme arvioimaan hoidon vaikutuksen kestoa tällä lailla, ja yksilöllisesti määrittää seuraavan hoidon optimaalisen ajankohdan. Tyypillisesti virus tuntui jakaantuvan kasvaimissa parisen kuukautta. Sen perusteella osalle potilaista annettiin uusintahoitoja kahden kuukauden päästä ensimmäisestä hoitokerrasta. Myös vasta-aineita virusta kohtaan mitattiin, sillä ajatuksella, että niiden avulla voitaisiin entistä tarkemmin yksilöllisesti päätellä, ketä kannattaa hoitaa tai uusintahoitaa. Perinteinen käsitys oli, että ne potilaat, joilla on adenovirusvasta-aineita ennen hoitoa eivät ehkä hyötyisi hoidosta, mutta me emme todenneet vasta-aineilla olevan juuri mitään vaikutusta tehoon tai turvallisuuteen.

Varsin pian ilmeni, että hoidosta seurasi monenlaisia immunologisia vaikutuksia. Sytokiineja, elimistön puolustusjärjestelmän välittäjäaineita, mitattiin turvallisuussyiden vuoksi *Gelsinger*-tapauksen opettamana, mutta niissä ei tapahtunut mitään dramaattista. Vasta-aineet lisääntyivät, kasvaimet punoittivat ja turposivat, sekä paikallisesti että myös injisoimattomilla alueilla, mikä osoitti koko elimistön laajuista immuunivastetta. Jälkikäteen tietämättömyytemme tuntuu surkuhupaisalta, mutta tosiasiassa kukaan onkolyyttisten virusten kanssa työskentelevä ei tuntunut ymmärtävän sitä, miten immunogeenistä viruksen jakaantuminen kasvaimissa on. Syy sokeuteemme oli toki selvä: tutkijat työskentelevät mieluiten laboratorioissa viljellen soluja petrimaljoilla.

Eläintyötkin ovat sottaisempia kuin solutyöt, ja aina on olemassa riski, että joutuu eläinaktivistien kohteeksi. Tuskin kukaan tutkija tekee eläintöitä mielellään, mutta niitä tehdään, koska on pakko, jos tiedettä halutaan edistää. Eläinmallit ovat myös paljon monimutkaisempia kuin pelkkien solujen viljely, joten monet menestyneet tutkijat ovat keskittyneet pelkästään soluihin. Kuten eräs kollegani vitsaili, perustutkijalle ”translationaalinen tutkimus” voi tarkoittaa suurta hyppäystä soluviljelystä eläinmalleihin. Yleensä

translationaalisella tutkimuksella tarkoitetaan sellaista tutkimusta, joka tähtää teknologioiden viemistä laboratoriosta klinikkaan.

Tutkijat, jotka ovat tarpeeksi rohkeita edetäkseen soluista eläimiin, joutuvat vaikeiden valintojen eteen. Pieneläimet ja erityisesti jyrsijät ovat paljon halvempia kuin suuret eläimet, jotka kuitenkin muistuttavat fysiologialtaan enemmän ihmistä. Kädelliset ovat ihmistä lähimpänä, mutta sen vuoksi myös eläinkoesäännökset ovat tiukimpia. Kokeiden käytännönjärjestelyjen vaikeus sekä niiden hinta tekevät kädellisten käyttämisestä hankalaa. Useimmiten tutkijat päätyvätkin kotihiiren, *mus musculuksen*, käyttämiseen. Tämä vaatimaton eläin on vaikuttanut lääketieteen etenemiseen enemmän kuin mikään muu eläin – mukaan lukien ehkä myös kliinisten tutkimusten potilaat – sillä ihmistutkimuksissa hypoteesina on yleensä hiiritulosten varmistaminen. Hiirten kanssa on helppo työskennellä, ja niiden biologia tunnetaan jopa paremmin kuin ihmisten.

Keskeinen hyöty tutkimusta ajatellen on se, että hiirianalyysejä varten on olemassa valtavasti reagensseja eli työkaluja, joilla voidaan selvittää, mitä kokeessa tapahtui. Lisäksi on erilaisia hiirikantoja, joilla kullakin on omat hyödylliset erikoisominaisuutensa. Sisäsiittoisten kantojen hyöty on siinä, ettei sisarusten välillä ole eroja, jolloin variaatio tuloksissa jää vähäiseksi. On olemassa erilaisia geneettisesti muokattuja kantoja, joista on poistettu tai lisätty geenejä, mikä auttaa hypoteesien testauksessa. Hiiripopulaatiot ovat hienoja apuvälineitä tutkimustyössä, mutta ne ovat kuitenkin varsin epätäydellisiä malleja ennakoimaan ihmisissä tapahtuvia reaktioita erityisesti sellaisten hoitojen suhteen, jotka ovat eläinspesifisiä, kuten esimerkiksi onkolyyttiset adenovirukset.

Onkolyyttisten adenovirusten tutkimista mallieläimillä hankaloittaa se, että ihmisen adenovirus ei juurikaan jakaannu muissa eläimissä. Jakaantumiskyky on keskeisin syy onkolyyttisen vektorin käyttämiseen, ja jos mallilla ei voida luotettavasti sitä tutkia, turvallisuuden ja tehokkuuden estaaminen jää varsin vajavaiseksi. Hiirimallien käyttämisessä on myös se ongelma, että hiirten elimistö on erittäin sitkeä ja kestää monenlaisia rasitteita aivan toisella

tavalla kuin ihminen. Hiirillä tehdyt myrkyllisyystutkimukset ovat siten huonosti ennustavia ihmisten suhteen. Suurin ero on hiirten ja ihmisten kasvaimien välillä. Ihmiset sairastuvat syöpään yleensä melko iäkkäinä, ja tyypillinen kasvain on kehittynyt ehkä kymmenen vuoden kuluessa, kun taas hiiret harvoin elävät edes kahta vuotta. Hiirten tuumoreissa ei siten voi koskaan olla samanlaista monimuotoisuutta kuin ihmisten kasvaimissa.

Osa monimuotoisuudesta johtuu immuunijärjestelmän toiminnasta eli immunoeditoinnista, mutta ihmisten kasvaimia ei voi kasvattaa hiirissä, sillä niiden immuunijärjestelmä hylkisi niitä. Yleisin ratkaisu tähän ongelmaan on käyttää immuunipuutteisia hiiriä, joita on useampia kantoja. Yleisimpiä ovat kannat, joista puuttuvat T-solut, mutta joistakin toisista puuttuvat lisäksi B-solut ja NK-solut. Näiden puutoksien myötä ihmisten tuumoreita voidaan kasvattaa hiirissä, erityisesti kun syöpäsolut ruiskutetaan hiiren kylkeen, rikkaaseen ihonalaiskudokseen. Kasvuympäristöllä on suuri merkitys kasvaimen käyttäytymiseen, eikä ihonalaiskudos ole se paikka, jossa ihmisen kasvaimet yleisesti sijaitsevat.

Jotta kasvaimet saataisiin suurella varmuudella kasvamaan säännöllisiksi, hyödynnetään laboratoriossa ylläpidettyjä solulinjoja, jotka ovat optimoineet oman kasvunsa soluviljelymaljalla oleviin olosuhteisiin. Solulinjat ovat olleet alun perin ihmisen kasvaimia, mutta laboratoriokasvatuksen myötä niistä on poistunut monimuotoisuus ja tukikudokset, ja jäljellä on keskenään identtisiä syöpäsoluja, joita on helppo käsitellä laboratoriossa. Ihmisten kasvaimet sen sijaan syntyvät spontaanisti ja kasvavat pitkään samassa elimessä kehittäen valintapaineen alla vastustuskyvyn kaikille elimistössä oleville syövän vastaisille puolustusjärjestelmille. Tyypillinen hiirikoe on siis sellainen, jossa soluviljelyssä kasvatettuja ihmisen syöpäsoluja kasvatetaan immuunipuutteisten hiirten ihon alla. Syöpäsolut ovat ihmisestä, mutta tuumorin mikroympäristö on hiirestä, ja vielä täysin eri elimestä kuin siitä, mistä kasvain lähti aluksi liikkeelle, ja immuunijärjestelmän solut puuttuvat.

Kun ajatellaan edellä mainittua koeasetelmaa, ei tunnu niinkään

ihmeelliseltä, etteivät tiedemiehet taikka -naiset olleet havainneet, että onkolyyttiset virukset ovat immunoterapiaa. Kyseessä on myös kuvaava esimerkki siitä, miten väärään suuntaan lääketiede voi kulkea, jos toimitaan pelkkien mallien varassa ilman potilaista saatua kokemusta. Asian tulkinta riippuu toki siitä, onko tutkimuksen tarkoitus a) optimoida henkilökohtainen CV ja julkaisuluettelo vai b) kehittää hoitoja b1) ihmisille tai b2) hiirille. Suurin osa tutkijoiden käytössä olevasta rahoituksesta on ihmisten myöntämää, joten rahoittajien lopullisena tavoitteena on oletettavasti ihmisten hyötyminen. Tätä ei kuitenkaan välttämättä arvaisi tarkastelemalla, mitä arvostetuimmat tutkijat julkaisevat. Kategoria b1 näyttää selvästi olevan aliedustettuna modernissa biomedisiinisessä tutkimuksessa. ”Translationaalinen tutkimus” on inflaation kokenut ja loppuun kulunut termi sen vuoksi, että mitä kauempana perustutkijan työ on kliinisestä sovelluksesta, sitä suuremmalla varmuudella hän väittää työnsä olevan translationaalisesti olennaista. Suurin osa syövän perustutkimuksen julkaisuista päättyy siihen toteamukseen, että tuloksilla on merkitystä, koska ne auttavat uusien syöpähoitojen kehittämisessä. Toimittajat toistavat uskollisesti tätä väitettä raportoidessaan lääketieteen”läpimurroista”. Tosiasiassa varsinainen translaatio laboratoriosta klinikkaan on marginaalista verrattuna puhtaaseen perustutkimukseen, kuten edellä olevassa kappaleessa *Onko Kuoleman laaksoa olemassa?* (s. 82) on kuvattu.

Parhaat reitit onnistuneen urapolun luomiseksi syöpätutkijana ovat: 1) keskitytään perustutkimukseen mahdollisimman kapealla sektorilla eikä murehdita tulosten relevanssia potilaiden kannalta; 2) toimitaan kliinikkotutkijana lääketehtaiden kliinisissä tutkimuksissa; 3) tehdään kliinisten potilasnäytteiden korrelatiivisia analyysejä (perustutkimuksen tulosten vahvistamista) ja väitetään, että sillä on translationaalista relevanssia. Näissä kaikissa vaihtoehdoissa on selkeät menetelmänsä, selkeät urapolkunsa ja omat rahoitusmekanisminsa. Mikään niistä ei kuitenkaan ole translationaalista tutkimusta, joka veisi uusia hoitomuotoja laboratoriosta klinikkaan.

Taulukko 3. Translationaalisen eli "laboratoriosta klinikkaan" -lääketieteen suositukset ja varoitukset.

Kyseenalaista lääketieteen dogmit; ne ovat usein väärässä.	Älä odota kollegojen hyväksyntää, kun kyseenalaistat perinteet.
Työstä rohkeasti uusia ideoita.	Älä turhaudu, kun valtaapitävät ovat kanssasi eri mieltä ja toimivat sen mukaisesti.
Pystytä yritys, jos haluat tehdä kliinisen tutkimuksen; se on usein ainoa keino.	Älä ajattele, että yrittäjyys muodostaa ylitsepääsemättömän eturistiriidan.
Huolehdi eturistiriidoista.	Älä anna periksi, kun intohimoasi väitetään ahneudeksi.
Ota kliiniset tutkimukset henkilökohtaiselle vastuullesi; muuten ne eivät ehkä toteudu.	Älä ala ihmisvihaajaksi, kun toimittajat kirjoittavat omiaan lehtiä myydäkseen.
Kerro tuloksistasi toimittajille.	Älä kyynisty, kun motiivisi tulkitaan väärin.
Pidä potilaiden etu aina etusijalla.	

Translationaaliselle tutkimukselle ei oikeastaan ole urapolkuja tai rahoitusmekanismeja, ja koska projektien aikajänteet ovat pitkiä, niin se ei sovellu yhteen nopeasti tuloksia tuottavan tutkijanuran kanssa. Vaikka translaatio potilaisiin lopulta onnistuisi, ei siitä kertovien artikkelien vaikuttavuuskerroin, impaktifaktori, ei yllä samalle tasolle kuin yllä mainittujen aihealueiden artikkeleiden, mikä huonontaa menestymismahdollisuuksia kilpailussa rahoituksesta ja työpaikoista (Taulukko 3). Mitä sitten pitäisi tehdä? Olen aina ollut sitä mieltä, että kenenkään ei pitäisi valittaa, jollei hänellä ole esittää parannusehdotuksia. Translationaaliselle tutkijanuralle voisi luoda omat rahoitusmekanisminsa ja *tenure-track* -työpaikkansa. Kyllä, arvasitte oikein. Muutamassa maassa näin onkin tehty,[173] mutta

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

Onkolyyttisestä terapiasta yksilöllisiin syöpärokotteisiin

Potilashoitojen edetessä oli helppo todeta, että onkolyysi aiheutti huomattavia immunologisia vaikutuksia potilaissa. Siitä nousi kysymys, herättääkö virus myös kasvainimmuniteettia, toisin sanoen saadaanko elimistön puolustusjärjestelmä tunnistamaan myös niitä soluja, joissa virusta on. Jos onkolyysi herättää kasvainimmuniteetin tai murtaa syövän aiheuttaman immunologisen toleranssin tai johtaa molempiin, seurauksena voisi olla pitkäkestoisia hyötyjä potilaalle. Kasvainimmuniteetin edistämiseksi muokkasimme seuraavan sukupolven viruksia, joissa oli nyt mukana immunostimulatorinen aseistusmolekyyli. Onkolyysin lisäksi virukset tuottavat proteiinia, joka kannustaa elimistön puolustusjärjestelmiä taistelemaan syöpäsoluja vastaan. Silloin kun mietitään potilaiden hoitamista, turvallisuus on aina etusijalla. Siksi ei ollut mielekästä 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 GMSCF on sittemmin korvaantunut GCSF-molekyylillä, joka on paremmin siedetty kuin GMCSF ja yhtä tehokas sytostaattihoitojen valkosoluromahduksen estämisessä.

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

sessa.[174] Immuunivasteet luokitellaan synnynnäiseen ja hankittuun immuniteettiin, joista edellä mainittu on koko ajan valmiina siltä varalta, että sitä tarvitaan. Adaptiivinen eli hankittu immuniteetti puolestaan vaatii ennakkovaroituksen siitä, että jotakin on pielessä, eli tarvitaan vaarasignaali. Lisäksi tarvitaan kohde, epitooppi, ja jonkin verran aikaa immuunivasteen käynnistymiseksi. Jos kyseessä on täysin uusi kohde eikä vaarasignaali ole kovin voimakas, aikaa voi mennä joitakin viikkoja. Aiemmin kohdattua epitooppia vastaan on yleensä muistisoluja, jolloin adaptiivinen vaste voi herätä henkiin muutamassakin päivässä.

Hankittu immuniteetti jakaantuu kahteen ryhmään, humoraaliseen ja sellulaariseen, eli liukoiseen ja soluvälitteiseen. Edellä mainitun ryhmän tärkein mekanismi ovat vasta-aineet, joilla on tärkeä rooli mikrobien neutraloinnissa. Opsonisaatioksi kutsutussa prosessissa vasta-aineet kuorruttavat koko viruksen estäen sitä pääsemästä verenkierrosta soluihin. Kuorrutetut virukset poistetaan erityisillä jätteenkäsittelymekanismeilla. Vasta-aineet voivat myös osoittaa epänormaaleja rakenteita eli epitooppeja puolustussoluille. Vasta-aineet ovat Y:n muotoisia rakenteita, joiden sakara tunnistaa epitooppeja ja häntä aktivoi puolustusmekanismeja, tarkkaan ottaen puolustussoluja ja komplementtia.

Soluvälitteinen hankittu immuniteetti on varsin monimutkainen järjestelmä, jonka salat ovat alkaneet avautua kunnolla vasta uudella vuosituhannella. Immunologian alan kokoukset voivat olla masentavia, sillä parhaatkaan asiantuntijat eivät tunnu olevan samaa mieltä edes perusasioista. Erimielisyydet johtuvat siitä, että koko elimistön laajuista järjestelmää on vaikeaa tutkia perinteisin menetelmin. Kuten on todettu, tutkijat keskittyvät mieluiten kysymyksiin, joita voidaan ratkaista yksinkertaisella ja luotettavalla tavalla analysoimalla esimerkiksi jotakin solulinjaa viljelymaljalla. Immuunijärjestelmä sen sijaan toimii ainoastaan kokonaisissa elävissä eliöissä, ja kaikki sen osaset ovat vuorovaikutuksessa keskenään. Sekään ei riitä, että käytössä on kokonainen eliö, esimerkiksi hiiri. Adaptiivista immuunivastetta tutkitaan tyypillisesti ottamalla hiiren

koko verivolyymi tai koko perna, sillä ainoastaan siten on mahdollista saada tarpeeksi soluja analyysejä varten. Näiden elimien solut eivät välttämättä kuitenkaan kerro tapahtumista kasvaimissa.

Veri on maantie, jota pitkin immunologiset solut kulkevat kohteeseensa. Syöpäimmunologiassa kohde on kasvain. Jos kyseessä olisi Helsingin Pasilan Areena-jäähallissa pelattava jääkiekon MM-finaali, jossa Suomikin pelaisi, juuri ennen ottelua ja heti sen jälkeen teillä on paljonkin liikennettä, mutta ottelun aikana autoja liikkuu huomattavasti vähemmän. Siksi voi olla varsin vaikeaa arvioida tapahtumia tuumorissa (Pasilan hallissa) laskemalla erivärisiä autoja Tampereen moottoritieltä. Ilmiselvä ratkaisu olisi keskittyä analysoimaan tapahtumia tuumorissa, mutta silloin syntyy ongelma, että samaa kasvainta ei voi tutkia eri aikapisteissä, jos se oli jo kertaalleen poistettu analyysejä varten.

Kliinisissä tutkimuksissa ihmisiltä otetaan usein koepaloja kasvaimista, mutta on vaikea saada viranomaisen tai potilaan lupaa useiden koepalojen ottamiseen samasta potilaasta, sillä toimenpide ei ole vaaraton eikä kivuton. Vaikka useita koepaloja saataisiinkin ottaa, neula ei aina osu kasvaimeen, tai vaikka se osuukin, se saattaa osua alueelle, jossa on vain tukikudosta tai kuollutta kudosta. Vaikka koepalat onnistuisivat täydellisesti, ne eivät voi kuitenkaan olla täsmälleen samasta paikasta, sillä tämä poistettiin edellisen koepalan ottamisen yhteydessä.

Immuunijärjestelmän muuntautumiskykyisyys muodostaa haasteen tutkijoille. Solutyypit voivat vaivihkaa muuttua, ja pienetkin muutokset voivat tarkoittaa suuria eroja solun toiminnassa. Lähistölle ilmaantunut tietynlainen solu voi vaikuttaa jonkin säätelijämolekyylin toimintaan niin, että antituumorisolu muuttuukin suppressiiviseksi soluksi, ja pienelläkin määrällä jälkimmäisiä voi olla suuri merkitys immunoterapian kannalta. Tiedemiesten tavoitteena on pelkistää asioita yhden molekyylin tasolle, jotta monimutkaisiin ilmiöihin saataisiin selkeyttä ja järkeä. Jos kohde muuttuu koko ajan, sen määrittäminen on vaikeaa.

Jos palaamme Pasilan jäähallin esimerkkiin, tutkijan rooli voisi olla

laskea, kuinka monta henkilöautoa, moottoripyörää ja bussia Areenan parkkihallissa oli ottelun aikana. Mutta toisen erän alkaessa osa henkilöautoista onkin jo muuttunut city-maastureiksi, osa moottoripyöristä polkupyöriksi ja bussit ovatkin siirtyneet kadunvarteen. Asiaa vaikeuttaa vielä se, että joka kuukausi löytyy uusia ajoneuvotyyppejä. Ajoneuvot, jotka luokiteltiin aikaisemmin henkilöautoiksi luokitellaankin nyt Fordeiksi, Volkkareiksi, Mersuiksi jne. Hieman myöhemmin luokittelu muuttuu taas, ja tällä kertaa nyt puhutaankin Passateista, Golfeista ja Poloista. Samaa autoa saatetaan nimittää eri nimillä eri maissa, tai ne ovat ainakin toiminnallisesti samanlaisia, vaikka peräpeilissä olisi eri merkki (VW, Skoda, Seat).

Eläinmallien käytöstä seuraa yksi vaikeusaste lisää. Ihmisten ja hiirien immuunijärjestelmät ovat varsin erilaisia. Koska ihmisten kasvaimet kehittyvät vuosikymmenen aikana, niillä on huomattavan monimuotoinen kyky vältellä immuunijärjestelmän puolustusmekanismeja. Hiiret elävät kasvaimien injektion jälkeen vain joitakin viikkoja tai korkeintaan joitakin kuukausia, jos on kyse transgeenisestä mallista, jolloin samanlaista kasvaimen monimuotoisuutta kuin oikeilla potilailla ei ehdi kehittyä. Kasvaimien muuntumiskykyä säätelee pääasiassa strooma eli tukikudos. Jos eläinmalli perustuu ihmisten solujen kasvattamiseen hiiressä, tukikudos ja syöpäsolut eivät ole samasta eläimestä, mikä johtaa kommunikaatiohäiriöihin.

Koska immuunipuolustusjärjestelmä on näin monimuotoinen, ei ole kummallista, että ymmärtämyksemme adaptiivisen immuniteetin ja syövän välisestä suhteesta on vajavainen. Immunologia on kuitenkin kehittynyt suurin harppauksin, joten joistakin perusasioista ollaan sentään yhtä mieltä. Adaptiivisen immuunijärjestelmän keskeisimmät solut ovat dendriittisoluja. Tähtien sota-elokuvan *Hutt Jabban* tavoin dendriittisolut istuskelevat pääosin paikoillaan kudoksissa ja maistelevat ympäristönsä makupaloja, joita nimitetään epitoopeiksi. Jos makupalat vaikuttavat normaaleilta, toleranssi on vallitseva olotila eikä immuunivastetta käynnistetä.

Jos epitoopit vaikuttavat epänormaaleilta, esimerkiksi jostakin taudinaiheuttajasta peräisin olevilta, nuori *Jabba* saattaa stimuloitua ja maturoitua, ”herätä” ja muuntua aktivoiduksi dendriittisoluksi, joka kykenee käynnistämään immuunivasteen. Tämä edellyttää suuttumista, sohvasta nousemista ja reissaamista alueelliseen päämajaan, joka on paikallinen imusolmuke. Sieltä *Jabba* voi mobilisoida puolustusvoimia koordinoidusti. Klassisen kaavan mukaan ensin käskytetään kapteenit eli auttaja-T -solut, jotka ohjeistavat sotilaat eli sytotoksiset T-solut. Ne hoitavat suurimman osan tappamisesta. Kapteenit ja sotilaat voidaan tunnistaa niiden pinnan rakenteiden, CD4 ja CD8 perusteella.

On tärkeää, että *Jabba* on pääosin tolerantti, sillä jatkuvasta vihaisuudesta seuraisi autoimmuniteettia eli reagointia elimistön omia terveitä kudoksia kohtaan. Autoimmuniteetti uhkaa erityisesti, jos normaalikudoksiin tulee jokin vaurio. Klassinen esimerkki on reumakuume, jossa *Streptococcus pyogenes* -bakteeri vaurioittaa kudoksia. Varsinaiset ongelmat johtuvat kuitenkin siitä, että syntyvä immuunivaste on niin voimakas, että se ei kohdistu pelkästään bakteeriin, vaan myös siihen normaalikudokseen, jossa bakteeria oli aiemmin. Vaikka reumakuume on nykyään harvinainen, autoimmuunisairaudet ryhmänä ovat yleisiä. Yksinkertaistaen voi sanoa, että ne johtuvat liian voimakkaista immuunivasteista.

Yksi näkökulma syövän syistä on immunologinen: syöpä on immunologinen häiriö, jossa immuunijärjestelmä ei ole pystynyt hävittämään epänormaaleja solukloneja. Jos autoimmuniteetti merkitsee liiallista immuunivastetta, niin kasvaimet johtuvat liian vähäisestä immuunivasteesta. Kriittinen vaihe immuunivasteen synnyssä on *Jabban* vihastuminen. Silloin kun maisteltu epitooppi on ilmiselvästi epänormaali, suuttuminen voi tapahtua hetkessä. Tyyppiesimerkki epäilyttävästä epitoopista on ”patogeeniin assosioituva molekulaarinen kuvio” (PAMP), jollainen löytyy useimmista viruksista.

Syöpien tunnistaminen on vaikeampaa, sillä syöpäsolut ovat alun perin olleet elimistön omia soluja, joten ne muistuttavat monessa mielessä edelleen normaalikudoksia, ja ilmeisimmät vaarasignaalit puuttuvat. Syövän kehittyminen yhdestä solusta autonomiseksi

organismiksi edellyttää satoja mutaatioita. Osa niistä johtaa epänormaaleihin proteiineihin, jotka *Jabba* voisi periaatteessa tunnistaa. Suurin osa syöpäepitoopeista on kuitenkin heikkoja verrattuna virusten PAMP-kuvioihin, mikä korostaa vaarasignaalin tärkeyttä. Jos epitooppi on hiukan epänormaali, mutta tilanne ei ole selvä, *Jabban* pitää päättää toleranssin ja immuniteetin välillä. Liiallinen ärtyvyys voi johtaa autoimmuniteettiin, kun taas yletön flegmaattisuus mahdollistaa syövän kasvun. *Jabba* tekee päätöksensä vaarasignaalien perusteella. Jos niitä ei ole, laiskottelu luultavimmin jatkuu, mutta jos niitä on tarpeeksi, *Jabba* ärtyy, aktivoituu, ja lähtee kohti imu- solmuketta.

Jos paikallinen vaarasignaali on tarpeeksi voimakas, suhteellisen heikkokin kasvainepitooppi voi raivostuttaa Jabban.[175] On käynyt ilmi, että adenoviruksen aiheuttama onkolyysi on voimakkaimpia tunnettuja vaarasignaaleja, sillä se aiheuttaa suuren määrän tuhoa ja melua kasvaimessa. Sekin on tärkeää, että onkolyysin seurauksena syntyvät uudet virukset provosoivat *Jabbaa* PAMP-kuvioilla.[176] Immunologiselta kannalta onkolyyttinen virus on täydellinen kone kasvainimmuniteetin herättämiseen, koska hajoavista soluista vapautuu epitooppeja Jabban maisteltavaksi, ja samaan aikaan tuotetaan voimakkaita vaarasignaaleja. Mitä tahansa epitooppeja kasvaimessa onkin, niitä vapautetaan *Jabban* maisteltavaksi, eikä lääkäreiden tarvitse edes tietää, mitä ne olivat.

Kyseessä on suuri edistysaskel verrattuna perinteisiin syöpärokotteisiin, joiden *Akilleen* kantapää on se, että immuniteetin herättävät epitoopit on päätettävä etukäteen. Tutkijoiden pitäisi ikään kuin yrittää olla luontoa viisaampia. Onkolyyttistä adenovirusta käytettäessä kullekin kasvaimelle ominaiset epitoopit tarjoillaan Jabballe hälytyssireenien soidessa. GMCSF on erinomaisen hyödyllinen molekyyli tässä mielessä, sillä se auttaa Jabban houkuttelussa kasvaimeen ja stimuloi sitä vihastumaan. Yhteenvetona voidaan sanoa, että GMCSF-koodittava onkolyyttinen adenovirus tekee injisoidusta kasvaimesta yksilöllisen syöpärokotteen.[177]

Pärjättyään immuunijärjestelmän puristuksessa vuosikymmenen

tai pidempään, kasvaimet eivät ole helppoja vastuksia *Jabban* joukoille. Tuumorit osaavat maastoutua, hämätä, lahjoa, huijata, ryhtyä vastahyökkäykseen, muuntua, käyttää propagandaa ja tarvittaessa uhrautua. Jos muu ei auta, kasvaimet voivat lukita porttinsa ja linnoittautua pitkäksi aikaa hioen suunnitelmiaan, kunnes ne yllättäen nostavat päätään taas jostain aiempaa vahvempina.

Monet näistä taktiikoista voidaan luokitella immunosuppressioksi. Kasvaimet tuottavat monenlaisia immuunipuolustusta vastustavia ja hillitseviä molekyylejä, jotka tekevät kasvainepitoopit näkymättömiksi puolustussoluille ja voivat jopa muuttaa hyviä antituumorisoluja pahoiksi suppressorisoluiksi. Elokuvista tutut valtasormukset, avaruusalusten naamiointilaitteistot, *Predatorin* tai *T-1000 Terminaattorin* ominaisuudet ovat pientä verrattuna kasvaimien kykyihin. Ne voivat houkutella, kouluttaa ja monistaa elimistön omia suppressorisoluja, joita normaalisti tarvitaan autoimmuunireaktioiden hillitsemiseen. Yksi tärkeimmistä kategorioista on regulaattori-T -solut, joilla on jarruttavia vaikutuksia kaikkiin edellä mainittuihin antituumorisoluihin: NK-soluihin, CD4+ -auttajasoluihin ja CD8+ -sytotoksisiin soluihin.[178] Toinen keskeinen suppressorisolutyyppi ovat myeloidiset suppressorit, jotka ovat relevantteja GMCSF kannalta. Jokaisella voimalla on vastavoimansa, ja GMCSF:n pimeä puoli liittyy sen vaikutuksiin myeloidisiin suppressoreihin.[179]

Immuunijärjestelmän ja kasvaimien välillä on jatkuva taistelu, mutta jokaisen kliinisen kasvaimen tapauksessa tuumori on niskan päällä. Tuumoria ei olisi ikinä todettu, jos immuunijärjestelmä olisi pärjännyt. Immuunijärjestelmä lähettää sinnikkäästi parhaat taistelijansa syöpää vastaan, mutta ne kaikki on aivopesty, eksytetty, lamautettu liikkumattomaksi, tyrmätty, käännytetty kaksoisagentiksi tai tapettu, jos muu ei ole auttanut. Jokainen kasvain on kehittänyt vastustuskyvyn immuunimekanismeille, muuten se ei voisi olla olemassa. Tuumoreiden kehittymiseen liittyy suuri määrä mutaatioita. Ne johtavat siihen, että kaikissa kasvaimissa on epänormaaleja proteiineja, joita kohtaan voi syntyä immuniteettia. Jotta kasvain voi kasvaa, sen täytyy muuntua ja sopeutua immunoevasiiviseksi

eli kykeneväiseksi 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.[181]

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.[182]

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

Immunoeditointi

Immunoeditoinnin ”kolmen E:n” hypoteesin mukaisesti kasvaimien immunologinen evoluutio etenee kolmen vaiheen kautta: *elimination* (eliminaatio eli hävittäminen), *equilibrium* (tasapaino) ja *escape* (karkaaminen).[180] Ensimmäisessä vaiheessa epäluonnolliset solut tunnistetaan normaalisti ja hävitetään. Emme koskaan saaneet tietää, että meissä oli syöpäsoluja. On vaikeaa ja itse asiassa mahdotonta tietää, kuinka yleisesti tämä tapahtuu. Päätellen siitä, miten yleisiä tietyt syövät ovat immunopuutteisissa yksilöissä, kuten AIDS-potilailla tai elinsiirron saaneilla, syöpäsoluja syntyy luultavasti koko ajan. Eliminaation kohteeksi joutuvat kaikkein immunogeenisimmät solukloonit. Se selittää sen, miksi pitkälle edenneet syövät eivät ole helppoja kohteita immunoterapialle. Aika ajoin jokin solujoukko välttää hävityksen. Silloin siihen voi kertyä lisää mutaatioita, jotka antavat sille lisää kasvuetua, ja vaihe vaiheelta kasvain kerää itselleen syövän tyyppiominaisuudet.[183]

Syövän tyyppiominaisuuksilla on keskeinen merkitys immunoterapian kannalta, koska huomattava osa mutaatioista johtaa epänormaalien proteiinien muodostumiseen. Mutaatioiden määrän kertyessä soluissa on yhä enemmän epänormaaleja proteiineja. Kukin niistä on teoriassa epitooppi, jonka immuunijärjestelmä voi tunnistaa. Suuri osa klooneista eliminoituu, mutta osa voi olla niin kavalia, että ne passivoivat immuunijärjestelmää eli luovat immunosuppressiota. Seurauksena voi olla tasapainotilanne, jossa immuunipuolustus pystyy estämään tuumorin kasvamisen, mutta ei pysty hävittämään sitä kokonaan. Päästään immunoeditoinnin toiseen ”E:hen”. Oletettavasti tasapainotilanne voi kestää vuosikymmeniä, ja iäkäs potilas ehtii ehkä kuolla johonkin muuhun tautiin, ennen kuin syöpä muodostuu ongelmaksi. Immunologinen tasapainotilanne selittänee sen, miksi matala-aggressiivista syöpää löytyy aika paljon ruumiinavauksissa, joissa potilaiden kuolinsyy oli aivan jokin muu kuin syöpä.[184]

Erityisesti eturauhassyövän osalta kiistellään, pitäisikö matala-aggressiivista syöpää hoitaa. ”Kilpikonnat” saattavat olla kasvaimia, jotka ovat immunologisessa tasapainossa eivätkä ehkä ikinä etenisi miehiä tappaviksi ”jäniksiksi”. Onkologit, jotka näkevät työssään lähinnä jäniksiä, saattavat olla sitä mieltä, ettei ole turvallista seurata kilpikonnia, sillä ne saattavat muuttua jäniksiksi, jolloin ollaan ehkä jo myöhässä. Urologeilla on usein eri näkemys, sillä he näkevät, millaisia haittoja eturauhassyöpäleikkaus voi aiheuttaa. He eivät hoida potilaita, joilla on hormonirefraktaarinen eturauhassyöpä, toiseksi yleisin miesten syöpäkuolleisuuden aiheuttaja heti keuhkosyövän jälkeen.

Ongelma tappajajäniksien ja kilttien kilpikonnien erottamisessa on se, että ainoa keino varmistua siitä, ettei mikään osa kilpikonnalta näyttävää kasvainta ole itse asiassa jänis, on poistaa koko kasvain. ”Aktiivisessa seurannassa” hyödynnetään yleensä prostata-spesifisen antigeenin eli PSA:n mittauksia ja aika ajoin otetaan koepaloja. PSA:n heikkous on se, että sekä normaali että epänormaali eturauhanen tuottaa PSA:ta, ja itse asiassa kaikkein aggressiivisimmat kasvaimet eivät välttämättä tuota antigeeniä kuin pieniä pitoisuuksia. Kasvain voi edetä ja lähettää etäpesäkkeitä, ilman että PSA-taso muuttuu merkittävästi. Patologeilla on onkologiassa aina viimeinen sana, ja siten koepalat ovat ”virallinen totuus”.Kuitenkaan taitavakaan patologi ei pysty arvioimaan alueita, joihin neula ei ole osunut, ja koepalat kattavat vain pienen murto-osan eturauhasesta. Negatiivinen biopsia ei takaa sitä, etteikö neulanreitin vieressä ole aggressiivista kasvainta, joka pitäisi ehdottomasti hoitaa.

Immunoeditoinnin kolmas ”E”, escape eli karkaaminen, viittaa solukloneihin, jotka immuunijärjestelmän valintapaineen alla pystyvät muuntumaan sellaisiksi, ettei immuunivaste enää ole enää kasvun este. Pitkälle edenneissä kasvaimissa on usein valtava määrä mutaatioita, jotka auttavat tuumoria sopeutumaan. Koska syöpä yleistyy vasta myöhäisellä iällä, immuunijärjestelmän kyky hallita kasvaimia vuosikymmeniä on varsin vaikuttava.

Perinteisempien onkologisten hoitojen, kuten sytostaattien ja sä-

Solujen kasvunsäätelyreitit ja niiden yhtymäkohdat onkolyyttisiin viruksiin

Terve solu on kuin keskiaikainen kaupunki, jonka ympärillä on kaksitoista suojamuuria. Suojamuureja nimitetään kasvunsäätelyreiteiksi. Voidakseen ottaa kaupungin hallintaansa kasvaimen täytyy päästä kuninkaanlinnaan, yhdyskunnan keskelle, eli sen täytyy selvittää jokainen suojamuuri. Jokaisessa muurissa on useita heikkoja kohtia, joista kasvain voi mennä läpi, ja usein samakin muuri voi olla murrettu useasta kohdasta. Keskeinen oivallus on ollut se, että jokaisessa kaupungissa (syövässä) muurit on murrettu eri lailla, eli kunkin muurin vauriot ovat erilaisia: Kun tutkitaan kliinisiä syöpiä, kaikki kaksitoista suojamuuria on murrettu kaikissa kasvaimissa, mutta muurien vauriot (mutaatiot) ovat erilaisia eri kasvaimissa, vaikka ne olisivat alun perin lähtöisin samasta elimestä.[187]

Tärkeä johtopäätös näistä havainnoista on se, että kaupungin takaisin valtaamiseksi jokaista vauriota on vaikeaa yrittää korjata, sillä jokainen muuri on hajalla liian monesta kohdasta. Tämän vuoksi vuosituhannen vaihteessa suuressa suosiossa ollut pienimolekyylisten inhibiittoreiden käyttö ei ole parantanut syöpää. Inhibiittorin käyttö on kuin peukalon tunkemista muurissa olevaan aukkoon. Toimella on merkitystä ainoastaan, jos kyseessä sattuu olemaan sellainen harvinainen vallattu kaupunki, jonka suojamuurissa on yksi ainoa aukko (”oncogene addiction”). Muutamia tällaisiakin esimerkkejä on kappaleessa Mikä on ”näyttöön perustuvaa” onkologiassa? , mutta useimmissa syövissä muuri vain vuotaa jostakin toisesta kohdasta sitä enemmän, mitä tiukemmin peukalo puristuu aukkoon.

Vaihtoehtoinen toimintatapa hyödyntää sitä, että muurit on murrettu. Syövän hoidossa ei tarvitse yrittää säästää kaupunkia (kasvainta), vaan riittää, että se tuhotaan. Miksi huippukoulutettuja iskujoukkoja ei siis lähetettäisi murrettujen muurien läpi suoraan kuninkaanlinnaan, jossa heidän tehtävänään on räjäyttää se kappaleiksi. Kuka arvaa, keitä nämä iskujoukot ovat?

Samat kaksitoista suojamuuria, jotka suojaavat syövältä, suojaavat myös muilta soluja uhkaavilta vaaroilta, kuten viruksilta. Keskiaikainen kaupunki ei tiedä, mistä seuraava vaara uhkaa, vaan se yrittää puolustautua kaikilta uhkilta suojamuurien avulla. Jos kuitenkin käy niin, että edellinen hyökkääjä on saanut muurit murrettua, seuraava armeija (tai ainakin yössä hiipivä iskujoukko) voi hyödyntää puolustusmuurien vaurioita kaupungin uudelleen valtaamiseen. Syöpä ei ole kurinalainen komppania ammattilaisia vaan raivokas ja hallitsematon luonnonvoima, kuten Tsingis-kaanin hevosmiehet, joita ei kiinnosta seinien korjailu vaan kaupungin mahdollisimman perinpohjainen tuhoaminen, ahmiminen, polttaminen, ryöstely, raiskaaminen ja juopottelu. Toisin sanoen reitti muurien läpi olisi luultavasti auki iskujoukolle.

Karsinogeneesin eli syöpäprosessin (Tsingis-kaanin joukot) aiheuttamat vauriot muureille tekevät kaupungin haavoittuvaksi onkolyyttisille viruksille. Tätä informaatiota voidaan käyttää hyödyksi onkolyyttisten virusten suunnittelussa. Esimerkiksi yksi suojamuureista on p16/Rb-säätelyreitti. Tämä reitti on epänormaali kaikissa kasvaimissa, mikä johtaa siihen, että E2F-nimistä molekyyliä on epänormaalin paljon, mitä voidaan hyödyntää onkolyyttisten virusten jakaantumisen kontrollointiin.Vastaavia esimerkkejä on kymmeniä. Virukset ovat edellä mainittua huippukoulutettua iskujoukkoa tehokkaampia siinä mielessä, että räjäytettyään kuninkaanlinnan kaupungista purkautuu jopa 100 000 uutta erikoistaistelijaa. Ne ovat identtisiä niiden kanssa, jotka uhrasivat itsensä mongolien tuhoamisessa.[188]

dehoidon, immunogeenisyys olisi oman kirjansa aihe. On esitetty varsin vakuuttavasti, että osa näidenkin hoitomuotojen vaikutuksesta välittyy immuunijärjestelmän kautta,[185] ja monoklonaalisten vasta-aineiden osalta tämä on jossain määrin jo osoitettukin.[186] Sytostaattien välillä on luultavasti suuria eroja siinä, miten immunogeenistä niiden aiheuttama solukuolema on; myös eri kasvaimien herkkyys kuolla immunogeenisesti vaihtelee.

Solukuoleman eri mekanismit voivat aiheuttaa erilaisia immunologisia vaikutuksia. Apoptoosi eli klassinen ohjelmoitu solukuolema, solujen itsemurhaksikin nimitetty, ei herätä immuunivastetta. Tämä on loogista, sillä apoptoosi on elimistön normaalisolujen mekanismi ”kuolla vanhuuteen”. Nekroosi sen sijaan liittyy väkivaltaiseen solukuolemaan, ja se on mekanismina myös silloin, kun solut ovat apoptoosille resistenttejä, mikä on kasvamien yleinen piirre. Nekroosi voi herättää immuunivastetta.[189] Kolmas solukuoleman mekanismi on autofagia eli itsensä syöminen. Autofagiaa pidetään normaalina ilmiönä kuolevissa soluissa, sillä se on elimistön keino säästää energiaa ja rakennusaineita. Onkolyyttisen viruksen aiheuttama solukuolema voi aiheuttaa epänormaalia autofagiaa, joka tuntuu olevan erittäin immunogeenistä.[190] Onkolyyttisen autofagian immunogeenisyys lisääntyy, mitä enemmän virus stimuloi PAMP-rakenteita.[191]

Tämän lyhyen syöpäimmunologia-alustuksen jälkeen ei ole yllättävää, että GMCSF:n toimintaa ei täysin tunneta. Julkaisuja aiheesta on yllin kyllin, mutta tulokset eivät ole yhteneväisiä, ja johtopäätöksetkin vaihtelevat. Kuten yleensäkin lääketieteessä, suurin osa tutkimustuloksista on peräisin hiirikokeista. Se johtaa tulkintaongelmaan, sillä ihmiset eivät ole hiiriä eivätkä hiiret ihmisiä. Tämä pätee myös GMCSF-molekyylin suhteen. Joistakin asioista ollaan kuitenkin samaa mieltä, esimerkiksi siitä, että GMCSF on yksi voimakkaimmista immunologisista molekyyleistä. Yksi sen keskeisimmistä vaikutuksista on luonnollisten tappajasolujen eli NK-solujen rekrytointi. NK-solut ovat erityisen hyviä tappamaan soluja, joista puuttuu normaalisolujen piirteitä, kuten leukosyytti-antigeenin ilmentyminen, mikä on yleinen syöpäsolujen ominaisuus.[192]

GMCSF-aseistetut onkolyyttiset adenovirukset

Palatakseni *Tähtien sota* -esimerkkiini, GMCSF:n tärkein ominaisuus syövän immunoterapian kannalta voi olla sen kyky rekrytoida *Jabba* ja kumppanit (dendriittisolut) kasvaimen lähistölle, ja maturoida eli muokata niitä toimintakykyisiksi ja -haluisiksi.[193] Kaikilla sytokiineillä on pimeä puolensa, mutta hyvä asia vanhassa kunnon 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.[194] 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 onkolyyttisestä viruksesta vain kasvaimessa, saataisiin voimakas paikallinen vaikutus dendriittisoluihin, mutta haitalliset systeemiset vaikutukset jäisivät ehkä vähäisiksi.[195]

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.[196] Virus ikään kuin luuli tuottavansa omia proteiinejaan, vaikka tuloksena olikin ihmisen GMCSF-tuotanto. Koska onkolyyttiset virukset jakaantuvat lähinnä kasvaimissa, saatiin transgeenituotantokin rajattua sinne, mikä vahvistettiin sekä laboratorio- että eläinkokeissa.[197] 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

saattaisi joutua potilaaseen laboratoriossa tai muualla, tulisi huomioida, jotta ei olisi riskiä vaarallisen superviruksen syntymisestä. Tämä on yksi lisäsyy siihen, minkä vuoksi olen aina pitänyt adenoviruksesta moniin muihin käytössä oleviin onkolyyttisiin viruksiin verrattuna. Kaikilla ihmisillä on ollut monenlaisia adenovirusinfektioita, ja niistä on yleensä seurannut vain lieviä oireita. Jos kävisi niin, että onkolyyttinen adenovirus rekombinoituisi, eli muuntuisi takaisin villityypiksi, jolloin se ei olisi enää olisi kasvainselektiivinen eikä olisi villityypin virusta vaarallisempi. Immunostimulatoriset transgeenit, kuten GMCSF, lisäävät viruksen turvallisuutta, koska ne tekevät siitä helpommin näkyvän immuunijärjestelmälle. Eräs yritys jopa kehitti syövän hoitoon suunniteltua GMCSF-aseistettua herpesvirustaan myös rokotteena herpestä vastaan.[198]

Virusten pinnan muokkaaminen voi vaikuttaa siihen, mihin soluihin virus pääsee tunkeutumaan. Serotyyppi kimeerismi, jossa adenovirusbiologiaan ei tuoda mitään vieraita komponentteja, vaan ainoastaan yhdistetään olemassa olevia serotyyppejä, on varsin bioturvallinen tapa kohdentaa viruksia. Virusevoluution asiantuntijoiden mukaan maailman kaikki virukset ovat jo kohdanneet toisensa soluissa miljoonia kertoja, joten kaikki yhdistymismahdollisuudet on jo kokeiltu.[199] Siten serotyyppien yhdisteleminen laboratoriossa ei vaikuta riskaabelilta. Jos serotyyppi kimeerismi synnyttäisi jonkin vaarallisen yhdistelmän, se olisi jo tapahtunut.

Transgeenin valinta on tärkein asia bioturvallisuuden kannalta. Vaikka jotkut uhkarohkeattiedemiehet ovat eri mieltä, immunosuppressiiviset transgeenit eivät välttämättä ole suositeltavia, sillä ne saattaisivat estää virukseen kohdistuvan immuunivasteen ja luoda hallitsemattomasti jakaantuvan organismin. Sen sijaan immunostimulatoriset transgeenit, kuten GMCSF, lisäävät viruksen bioturvallisuutta.

Vaikka siitä, kun suunnittelimme GMCSF-koodittavat viruksemme, on kulunut kauan, ja olemme sittemmin rakentaneet paljon kehittyneempiäkin versioita, ovat alkuperäiset virukset edelleen oivallisia esimerkkejä virtaviivaisista ja hyvin toimivista rakenteista. Ne

ovat kompakteja, dynaamisia ja syöpäsolujen kannalta tuhoisia, mutta potilaille turvallisia. Vaikka suunniteltujen virusten rakenne on yksinkertainen, niiden vaikutukset syöpäsoluihin ovat moniulotteisia, ja yhdessä ne tekevät kasvaimista jokaiselle potilaalle yksilöllisen syöpärokotteen. Vaikutukset voidaan luokitella kolmeen ryhmään: 1) onkolyysin vaikutukset, 2) GMCSF:n vaikutukset dendriittisoluihin, 3) GMCSF:n vaikutukset luonnollisiin tappajasoluihin (NK-solut).

Onkolyysi eli viruksen jakaantumisen aiheuttama solun hajoaminen tappaa syöpäsoluja vapauttaen epitooppeja eli kohdemolekyylejä dendriittisolujen (*Jabba* ja kumppanit) maisteltavaksi. Riippumatta siitä, mitkä epitoopit ovat kullekin kasvaimelle ominaisia, ja vaikka ne vaihtelisivat kasvaimen eri osissa, onkolyysi vapauttaa niitä. Kasvaimien monimuotoisuus ei ole ongelma. Onkolyysi, siihen liittyvä sytokiinimyrsky, ja suuri määrä PAMP-molekyyleihin sitoutuvia virusgenomeja toimivat vaarasignaaleina pitäen huolen siitä, että *Jabba* raivostuu, valmistautuu sotaan ja koordinoi CD4+ -kapteenit ja CD8+ -sotilaat kasvaimen kimppuun.

GMCSF on erinomaisen hyödyllinen molekyyli siinäkin mielessä, että se houkuttelee dendriittisoluja kasvaimeen ja auttaa niitä eteenpäin taistelussa. Adaptiivisten vaikutusten lisäksi GMCSF vaikuttaa luonnolliseen, sisäiseen immuniteettiin, ja erityisesti NK-soluihin. NK-solujen houkuttelu paikalle on nyrkkeilytermein optimaalinen vasen–oikea-kombinaatio, sillä T-soluvaste voi kohdistua ainoastaan soluihin, joissa on ihmisen leukosyyttiantigeenia eli HLA:ta. Sen vuoksi kasvaimissa valikoituu herkästi HLA-negatiivisia klooneja, jotka puolestaan ovat NK-solujen erikoisosaamista.

GMCSF-aseistetut virukset potilaissa

Jännittäviä asioita alkoi tapahtua heti, kun aloimme hoitaa potilaita GMCSF-aseistetuilla viruksilla. Jotkut tuumorit hävisivät kokonaan, ja toiset stabiloituivat pitkäksi aikaa.[200] Kunkin potilaan hoi-

don optimoimiseksi pidimme tärkeänä selvittää, mitä hoidossa tapahtuu kudos- ja molekyylitasolla, sillä se voisi auttaa parhaan viruksen valinnassa kullekin potilaalle, hoidon pituuden räätälöinnissä, uusintahoidon ajoituksessa ja hoito-ohjelman muussa yksilöllisessä muokkauksessa (virusherkistäjät yms.). Tavoitteena oli potilaiden arviointi etukäteen, jotta ketään ei hoidettaisi vailla realistista mahdollisuutta hyötyä.

Tuossa vaiheessa emme olleet asiantuntijoita immunologiassa, sillä vasta potilaskokemusten myötä alkoi valjeta, että onkolyyttinen terapia on immunoterapiaa. Itse asiassa olimme ensimmäisiä maailmassa, jotka ymmärsivät tämän. Asiasta on sittemmin syntynyt laaja konsensus.[201] Meidän piti siis opiskella immunologiaa, ja pikkuhiljaa paransimme osaamistamme hoitoprosessien ymmärtämisessä ja optimoinnissa. On ollut hienoa nähdä, että osalla potilaista vaikutukset ovat kestäneet yllättävän pitkään hoidon loppumisen jälkeenkin.[202]

Vaikka adenovirus on monessa mielessä erinomainen syövän hoidossa, siinä on yksi iso ongelma. Virukset menevät soluihin reseptorien eli vastaanottimien kautta. Geeniterapiassa käytetyin adenoviruslaji on serotyyppi-5, jonka reseptori on *coxsackie-adenovirus* -reseptori, CAR.[203] Tämän molekyylin luonnollinen toiminta ei kuitenkaan liity viruksiin, joista ei ole mitään hyötyä soluille, vaan adheesioon eli solujen väliseen kontaktiin ja kommunikaatioon. Syövän määrittävien piirteiden joukkoon kuuluvat hallitsematon kasvu ja kyky kasvaa rakenteiden läpi. Eräs normaalikudosten kasvunsäätelymekanismi liittyy ympäröiviin kudoksiin. Normaalia käytöstä on lopettaa kasvu, kun seinät tulevat vastaan. Sen sijaan taas syöpä kasvaa seinän läpi, mikä edellyttää poikkeavia kiinnittymis- eli adheesio-ominaisuuksia. Se selittää, miksi adheesiomolekyylit, kuten CAR, ovat epänormaaleja kasvaimissa. Niiden määrä saattaa olla vähentynyt tai niitä sijaitsee väärässä paikassa. Adenovirusgeeniterapian kannalta tämä on huono uutinen, sillä muokkaamaton adenovirus ei pääse kohdesoluihin, jolloin antituumorivaikutuksetkaan eivät ole mahdollisia. Mitä edistyneempi kasvain on, sitä

poikkeavammat ovat adheesio-ominaisuudet, ja sitä huonommin adenovirus serotyyppi-5 soveltuu geeninsiirtoon. Kokeellisia hoitoja käytetään potilaissa, jotka eivät ole rutiinihoidoin parannettavissa ja joilla on sen vuoksi yleensä pitkälle edennyt kasvain. Serotyyppin-5 adenovirus soveltuu huonosti tällaisten potilaiden hoitoon.[204]

Heti kun asia oivallettiin vuoden 1996 paikkeilla, sille voitiin tehdä jotakin. Adenoviruksia osataan muokata monin tavoin, ja esimerkiksi viruksen pintaa voidaan modifioida niin, että virus tunkeutuu soluihin eri tavalla.[205] Syövän geeniterapiahoidon tehostamiseksi tavoitteena on saavuttaa parempi geeninsiirto syöpäsoluihin ja vähäisempi normaalisoluihin . Kaikenlaisia muokkauksia on tehty laboratoriossa, mutta vuonna 2008 aihetta ei ollut tutkittu yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa. Kaikki 50 000 syöpäpotilasta, jotka tuohon mennessä oli hoidettu adenoviruksilla, olivat kaikki saaneet virusta, joka sitoutui ongelmalliseen CAR-reseptoriin.[206]

Geeninsiirron tehokkuus määrittää suoraan onkolyysin tehokkuuden.[207] Sen vuoksi siirryimme pian käyttämään GMCSF-koodittavaa virusta, joka ei ollut riippuvainen ongelmallisesta CAR-reseptorista.[208] Jo heti ensimmäinen virus, jota olimme käyttäneet ATAP-ohjelmassa (*Advanced Therapy Access*-ohjelmassa), oli ollut kapsidimuokattu eli pintamuokattu, mutta siinä ei ollut transgeeniä.[209] Myöskään vuoden 2006 paikkeilla ei ainakaan omassa mielessäni ollut selvää, olisiko transgeenillä aseistaminen välttämätöntä vai olisiko puhdas onkolyyttinen vaikutus riittävä ja huonontaisiko transgeeni hyöty-haittasuhdetta. Kun aseista maton 5/3-kimeerinen virus ja GMCSF-aseistettu serotyypin-5-virus olivat erikseen olleet turvallisia, ovi oli auki 5/3-kimeerisen GMCSF-aseistetun viruksen käyttämiselle.[210]

Kolmas potilashoitoihin päätynyt virus, CGTG-102, oli sekin turvallinen ja vaikutti myös tehokkaalta monien eri syöpätyyppien hoidossa.[211] Tässä viruksessa hyödynnetään ovelaa temppua adenovirusreseptoriongelman ratkaisemiseksi. Adenoviruksia on 57:ää eri alalajia eli serotyyppiä, jotka muutamaa lukuun ottamatta käyttävät coxsackie-adenovirus -reseptoria. Serotyyppi-3 käyttää des-

moglein-2 -nimistä molekyyliä, jonka ilmentyminen ei vähene aggressiivisissa kasvaimissa, vaan jopa lisääntyy.[212] Jo turvalliseksi todettuun GMCSF-koodittavaan virukseen vaihdettiin vain pieni osa viruksen ulkokuorta eli kapsidia, se kohta, joka sitoutuu reseptoriin, ja virus saatiin näin kohdennettua uudelleen.[213] Logiikka oli se, että halusimme säilyttää kahden ensimmäisen viruksen turvallisuuden, mutta lisätä tehokkuutta välttämällä reseptoriongelma.

Vaikka nyt on selvää, että 5/3-kimerismi on turvallinen lähestymistapa, siitä ei ollut takeita ennen potilaskokeita, eikä ole ollut olemassa prekliinisiä malleja, joissa asiaa olisi voinut tutkia. Jotta kaikki potilashoidot eivät olisi olleet tämän viruksen varassa, rakensimme myös viruksia, joissa hyödynnettiin toista tapaa adenovirusreseptoriongelman kiertämiseen. Viruksen pinnan kriittiseen kohtaan lisättiin muutama aminohappo. Niiden avulla virus saatiin kiinnostumaan integriinineiksi kutsutuista molekyyleistä, jotka muistuttavat desmoglein-2 -molekyyliä siinä mielessä, että ne eivät häviä syövän muuttuessa aggressiiviseksi, vaan niiden pitoisuus jopa lisääntyy. Käytimme jälleen samaa logiikkaa: ensin hyödynnettiin aseistamatonta virusta ja sitten siirryttiin GMCSF-aseistettuun versioon.[214] Integriineihin kohdentaminen on edelleen lupaava menetelmä, mutta siitä on tehty vain yksi kliininen tutkimus *Ronnie Alvarezin* johdolla Alabamassa. Itse asiassa tein paljon töitä tuon tutkimuksen aloittamiseksi ollessani Alabaman yliopiston geeniterapiakeskuksen kliinisten tutkimusten johtajana. Kuvaa hyvin translationaalisen tutkimuksen pitkiä aikajänteitä ja sattumanvaraisuutta, että panokseni oli jo unohtunut siinä vaiheessa, kun tutkimuksesta kertovaa artikkelia kirjoitettiin.[215]

Seuraavaksi otettiin vielä yksi askel adenovirusreseptoriongelman ratkaisemiseksi. Teimme viruksia, joissa ei ollut mitään komponentteja serotyypistä 5, vaan ne perustuivat kokonaan serotyyppiin 3. Näiden virusten rakentaminen osoittautui paljon vaikeammaksi kuin normaalien adenovirusten, mikä korostaa teknologian ja molekyylibiologisen osaamisen suurta merkitystä syöpähoidon kehittämisessä. Lopulta, useiden yhteistyökuvioiden jälkeen viruksen muokkaaminen onnistui, ja yli 20 potilasta hoidettiin turvallisesti prekliinisten kokeiden jälkeen.[216]

Geeniterapian mahdolliset haittavaikutukset ovat herättäneet paljon huolta, minkä vuoksi onkolyyttisten adenovirusten kehitys 2000-luvun alussa keskittyi turvallisuuden parantamiseen. Kliiniset tulokset eivät kuitenkaan anna aihetta huoleen. Jopa matalan selektiivisyyden virukset, kuten Onyx-015, joka on oikeastaan villityypin virus, ovat olleet turvallisia.[217] Näitä asioita on kuitenkin helppoa tarkastella ainoastaan jälkikäteen. Kehitimme itsekin tuohon aikaan aktiivisesti yhä turvallisempia viruksia lisäämällä mekanismeja, jotka rajoittivat entisestään viruksen jakaantumista syöpäsoluihin. Neloismuokattu CGTG-602 oli monimutkaisuudestaan huolimatta erinomaisen käyttökelpoinen potilashoidoissa,[218] vaikka tosiasiassa eri viruksia ei voida vertailla potilashoitojen tulosten perusteella, vaan tarvittaisiin satunnaistettu kliininen tutkimus. Virusten kehittymisen lisäksi moni muukin asia muuttui hoidoissa ja siinä, miten niitä annettiin. Jokaisesta hoidetusta potilaasta opittiin jotain, ja sitä sovellettiin heti seuraavaan potilaaseen.[219]

Lisää transgeenejä koodittavia viruksia

GMCSF on edelleen hyvä molekyyli onkolyyttisten virusten aseistamiseksi, eikä ole sattumaa, että adenovirusten lisäksi monia muitakin viruksia on aseistettu sillä. Useat alan firmat ovat myös tehneet niillä tutkimuksia.[220] Satunnaistettuja tutkimuksia on meneillään tai loppuun asti suoritettuina ainakin herpes- ja vaccinia-viruksilla, ja näistä syntyi ensimmäinen onkolyyttiseen virukseen pohjautuva lääke. Yhdysvaltain lääkelaitos FDA antoi 29.4.2015 puoltavan lausunnon T-Vec -viruksen hyväksynnälle USA:ssa, ja myyntilupa heltisi sekä Yhdysvalloissa että EU:ssa lokakuussa 2015.[221] Kiinassa ollaan toki edellä, ja siellä kaksi adenoviruspohjaista lääkettä on jo hyväksytty. GMCSF:n lisäksi on kuitenkin tutkittu monia muitakin lupaavia aseistusmolekyylejä. Meillä oli EU:n tukema yhteistyöprojekti,

jossa tutkittiin CD40L-nimistä molekyyliä, jolla on monia tärkeitä immunologisia ominaisuuksia. Tulosten inspiroimina (ei kuitenkaan varsinaisesti EU-projektiin liittyen) rakensimme myöhemmin CD40L-koodittavia onkolyyttisiä viruksia ja veimme yhden niistä ATAP-hoito-ohjelmaan.[222] Tämän viruksen käyttöönotto oli hieno esimerkki ATAP-ohjelman vahvuuksista. Jo kymmenen kuukauden kuluttua siitä, kun aloitimme viruksen muokkaamisen ja tuottamisen, hoidimme sillä ensimmäistä potilasta.

Geeniterapia ja sädehoito ovat synergistisiä eli lisäävät toistensa vaikutusta. Mielestämme lupaavaa oli käyttää virusta suun kautta annosteltavan säteilylähteen kohdistamiseksi syöpäsoluihin.

Ajatus vaikuttaa ehkä oudolta, mutta perustuu lähes sadan vuoden kokemukseen kilpirauhassyövän hoitamisesta radioaktiivisella jodilla. Kilpirauhasen ja useimmiten myös kilpirauhassyövän solut koodittavat natrium-jodi -symportteriksi nimettyä molekyyliä, jota tarvitaan kilpirauhashormonien valmistamiseen. Tätä symportteria ei juurikaan esiinny muissa kudoksissa, mikä johtaa siihen, että suun kautta annosteltu radioaktiivinen jodi kertyy lähinnä kilpirauhaseen ja kilpirauhassyöpiin. Vuosituhannen vaihteen jälkeen onkologiassa on hehkutettu ”uusia” täsmähoitoja ja unohdettu, että esimerkiksi radiojodia on käytetty jo vuodesta 1941. Se on edelleen levinneen kilpirauhassyövän tehokkain ja turvallisin hoitomuoto ja huomattavasti täsmällisempi kuin mikään ”täsmälääke”.

Symportteri on proteiini, ja melkein mitä tahansa proteiinia voidaan koodittaa transgeeninä. Ajatuksemme oli, että näin saataisiin mikä tahansa syöpäsolu keräämään radiojodia. Rakensimme onkolyyttisiä adenoviruksia, jotka koodittivat symportteria ainoastaan syöpäsoluissa, kytkemällä transgeenituotannon viruksen jakaantumiseen. Laboratorio- ja eläinkokeissa havaittiin, että virus toimi suunnitellusti, minkä jälkeen virusta tuotettiin puhdastiloissa. Testausten jälkeen hoidettiin ensimmäinen potilas. Potilaan tilanne oli kriittinen, minkä vuoksi oli perusteltua yrittää tehostaa onkolyyttistä vaikutusta kasvaimeen kohdistetulla sädehoidolla. Symportterin käyttö mahdollistaa todella pitkälle yksilöllistetyn hoidon, sillä jodin jakaantumista potilaan elimistössä on mahdollista mitata antamalla aluksi kuvausannos ja vasta sen perusteella räätälöity hoitoannos, jos kasvaimeen kertyy riittävästi jodia.

Tässä tapauksessa kävi kuitenkin niin, ettei jodia kertynyt kasvaimeen tarpeeksi. Ensimmäisen potilaan hoitaminen osoitti, ettei viruksen rakenne ollut optimaalinen.[223] Koska olimme taitavia tekemään viruksia, jotka olivat erinomaisen onkolyyttisiä, se merkitsi myös sitä, että viruksen jakaantuminen oli nopeaa ja solut kuolivat pian. Aseistustapamme johti transgeenin pitoisuushuippuun noin kahdeksan tunnin kohdalla, ja jos onkolyysi tapahtuu esimerkiksi vuorokaudessa, symportterin kerääntymiseen solukalvolle ei jäänyt kovin paljon aikaa. Vaikka jonkin verran jodia kertyisikin symportteria ilmentävään soluun, solun kuoleminen hiukan myöhemmin vapauttaisi jodin huuhtoutumaan kasvaimesta. Tulos oli pettymys, mutta potilaan hoitaminen mahdollisti johtopäätösten tekemisen. Siten pystyimme siirtymään eteenpäin muihin tekniikoihin. Potilaalle ei tullut haittaa siitä, ettei symportteria voitu hyödyntää terapeuttisen radiojodiannoksen keskittämiseen kasvaimeen, sillä hän sai kuitenkin onkolyysistä tulevan hyödyn. ATAP -hoito-ohjelman potilaskohtaisen filosofian mukaisesti pystyimme heti muokkaamaan potilaan hoitoa, sillä emme olleet sidottuja mihinkään protokollaan, ja jatkoimme pari viikkoa myöhemmin GMCSF-koodittavalla viruksella. Näin ei voitaisi toimia kliinisessä tutkimuksessa, jossa vaihtoehdot ovat protokollan mukainen hoito tai sitten jääminen pois tutkimuksesta.

Seuraava ajatus, jota haluttiin hyödyntää potilaiden hoidossa, oli terapeuttisen vasta-aineen tuotanto onkolyyttisestä viruksesta. Monoklonaaliset vasta-aineet olivat tehneet läpimurtonsa kliiniseen käyttöön 1990-luvun lopulla rituksimabin ja trastutsumabin myötä. Tätä oli edeltänyt kahdenkymmenen vuoden jakso epäonnistuneita kliinisiä kokeita, ja ekspertit olivat todenneet, että teknologia ei toiminut. Monoklonaaliset (jokainen vasta-aine on samanlainen, toisin kuin elimistön omassa polyklonaalisessa vasta-ainevasteessa) vasta-aineet ovat alkuperäinen ”taikaluoti”, jonka

Paul Ehrlich visioi 1800-luvun lopulla. Vasta-aineet ovat lääkkeistä täsmällisimpiä kiinnittymiskohtansa suhteen, mutta kohdetta sijaitsee yleensä myös muualla kuin kohdekudoksessa. Se voi aiheuttaa *on-target-off-tumor* -haittoja, joissa vasta-aineet kiinnittyvätkin väärään paikkaan. Esimerkkinä mainittakoon *trastutsumab*i, jonka kohde on Her2, rinta-, munasarja- ja mahasyövissä yleisesti ilmentyvä proteiini, jota esiintyy osalla potilaista kuitenkin myös normaalissa sydänlihaksessa, ja joka selittää harvinaiset, mutta vakavat sydänvaivat. Toinen laajassa käytössä oleva vasta-aine on rituksimabi, jonka kohde on lymfoomissa mutta myös normaaleissa valkosoluissa ilmentyvä CD20.

Monoklonaalisia vasta-aineita on monia muitakin, mutta yhteinen piirre niissä on se, että *on-target-off-tumor* -haitat voivat rajoittaa annosta. Silloin kasvaimessa saavutetaan toivottua matalampi pitoisuus. Systeemisellä annostelulla verenkierron kautta kasvaimeen saatava pitoisuus ei voi olla korkeampi kuin veressä. Jos vasta-ainetta voitaisiin tuottaa kasvaimessa, saataisiin suuremmat paikalliset pitoisuudet sinne, missä vaikutusta halutaan, ja pienemmät pitoisuudet niihin elimiin, joissa mahdolliset haitat syntyvät.

Tärkein syy siihen , miksi monoklonaalisten vasta-aineiden katsottiin epäonnistuneen 1990-luvun lopulle asti, on se, että käytettiin hiiren vasta-aineita. Jälkikäteen tarkasteltuna logiikka vaikuttaa surullisen vajavaiselta. Hiirimalleissa oli tietenkin hiiren immuunijärjestelmä, jolloin käytettiin hiiren vasta-aineita. Kun siirryttiin ihmiseen, kohteen tunnistava alue humanisoitiin tunnistamaan ihmisen vastaava molekyyli, mutta loppuosa vasta-aineesta oli edelleen hiiren. ”Yllättäen” ihmisen puolustusjärjestelmä reagoi hiiren molekyyliin, ja *off-target-off-tumor* -vaikutusten seurauksena oli joko molekyylin inaktivaatio tai allerginen reaktio taikka molemmat.

Melko pienillä muutoksilla vasta-aineet saatiin kuitenkin toimimaan. Kun valtaosa vasta-aineesta humanisoitiin, ei-toivottujen vaikutusten riski väheni, ja vasta-aine pääsi vaikuttamaan suunniteltuun kohteeseensa. Kuitenkin edelleenkin pieni osa esimerkiksi trastutsumabista on peräisin hiirestä, mikä aiheuttaa osalle potilaista allergisia reaktioita. Pahimmillaan ne voivat uhata henkeä. Jos vasta-aine voitaisiin tuottaa paikallisesti ihmisen solusta, esimerkiksi kasvainsolusta, se olisi täysin ihmisperäinen jolloin allergisten *off-target-off-tumor* -haittojen riskiä ei olisi.

On rajallista, miten paljon geneettistä materiaalia eli esimerkiksi transgeenejä adenovirukseen voidaan liittää. Kun perimän koko ylittää 105 % perimän normaalista koosta, viruksen pakkaantuminen heikkenee nopeasti. Uskonnollinen ihminen voisi väittää, ettei ole sattumaa, että meidän suosimallamme aseistusmekanismilla kokonainen monoklonaalinen vasta-aine mahtuu juuri ja juuri onkolyyttiseen adenovirukseen, ilman että sen koko ylittää 105 %:n krittisen rajan. Rakensimme useita tällaisia viruksia, mutta ehkä kiinnostavin niistä kooditti vasta-ainetta CTLA4:ksi (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) nimettyä molekyyliä vastaan.[224] Tämäntyyppiset vasta-aineet, annosteltuina tavanomaiseen tapaan suonensisäisesti, ovat sittemmin johtaneet immuno-onkologian läpimurtoon rutiinihoidoksi.

Syövän immunoterapia on ollut olemassa lähestymistapana jo yli vuosisadan alkaen *Coleyn toksiineista* 1880-luvulla, mutta läpimurrot ovat olleet harvassa. *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) kehitettiin aikanaan tuberkuloosirokotteeksi, mutta sen tärkein käyttö länsimaissa on viime aikoina ollut virtsarakon syövän hoidossa.[225] Se on itse asiassa tehokkain hoito pinnalliseen rakkosyöpään. *Vitespen* (*Oncophage*) [226] on potilaan omista soluista valmistettu syöpärokote, joka on hyväksytty käyttöön Venäjällä, mutta ei muualla. *Sipuleucel-T* edusti uraauurtavaa, joskin ehkä hiukan yksinkertaistavaa immunoterapiaa, jossa hyödynnettiin lukijalle jo tuttua GMCSF-molekyyliä.[227] Tämä hoito oli erittäin hyvin siedetty ja pidensi potilaiden elinaikaa, mutta haasteet soluprosessoinnin teollistamisessa, ja kenties ylimitoitettu hinnoittelu koituivat yrityksen kohtaloksi vuonna 2014.[228] Sittemmin toinen yritys on hankkinut patentit ja aikoo jatkaa lääkkeen tuotantoa.[229]

Ensimmäinen globaalin hyväksynnän saanut immunoterapialääke oli *ipilimumabi* vuonna 2011. Tämä vasta-aine sitoutuu CTLA4-mo-

lekyyliin, jolla on keskeinen rooli kasvaimien immunosuppressiossa.[230] Lääke ei varsinaisesti tuota mitään uutta immuniteettia, 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 immuniteetilta, autoimmuniteetin välttämiseksi. *Ipilimumabi* havainnollistaakin sen, miten paljon elimistössä on jatkuvasti autoimmuniteettia, 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 onkolyyttisestä viruksesta toisi mukanaan myös ”kaasun painamisen”, sillä onkolyysi pystyy luomaan uutta immuniteettia kasvainta kohtaan, kuten edellä on kuvattu. Rakensimme tällaisen viruksen, mutta se ei päätynyt hoito-ohjelmaan. Ohjelma oli jo alkanut tuhota itseään, tai oikeastaan kyse oli siitä, että perustukset, joille ohjelma oli rakennettu, eivät olleet vakaat, 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

sellaisia potilaita, joiden tauti ei ollut muilla hoidoilla parannettavissa. Valta-osalla syöpä oli etenevässä vaiheessa potilaan saatua jo kaikki rutiinihoitonsa ja usein joitakin kokeellisia hoitoja. Etenevä syöpä aiheuttaa ihmiselle välittömän kuolemanvaaran, ja kuolleisuus sairauteen ilman hoitoa lähentelee sataa prosenttia. Edellä puhuttiin jo kliinisten tutkimusten ja hoitojen välisistä eroista. Tutkimusten tärkein päätemuuttuja liittyy tieteellisen tiedon lisäämiseen, kun taas hoitojen ainoa tavoite on potilaan auttaminen (ks. Taulukko 3 s. 138).

Monet lääkärit valitsevat ammattinsa siksi, että heillä olisi mahdollisuus auttaa sairaita. Kuulostaa ehkä kornilta, mutta kyky tehdä hyvää on vahva, palkitseva voima, joka auttaa jaksamaan päivittäisessä uurastuksessa. Evoluutionihilisti saattaisi väittää, että potilaiden auttaminen tuntuu hyvältä, koska se on äärimmäinen osoitus omasta kyvykkyydestä. Yleensä eliöiden ensisijainen tavoite on oman itsensä, sukunsa ja jälkeläistensä turvaaminen. Henkilöiden, joilla on vielä senkin jälkeen kapasiteettia auttaa muita, täytyy olla jotenkin erityisiä. Tämä teoria tuskin pitää paikkaansa mitenkään yleisemmin, sillä lopulta lääkärinkin työ on vain työtä, jota tehdään toimeentulon vuoksi ja siksi, että jotta saisi päivänsä kulumaan. Toisaalta teoria kyllä selittäisi sen, miksi lääkärit ja hoitajat ovat suosittuja seksisymboleita ja puolisoita…

Mielipiteeni hoitajien roolista syövän hoidossa on, että he ovat epäitsekkäin ja kaikkein eniten antava ammattiryhmä. He muodostavat etulinjan potilaiden kohtaamisessa, hoitavat suurimman osan vuorovaikutuksesta potilaiden kanssa, ja tapaavat potilaat ennen lääkäreiden vastaanottoja ja niiden jälkeen – joissakin Suomenkin sairaaloissa syöpäpotilaat tapaavat lääkäriä tuskin koskaan, ainoastaan hoitajia. Hoitajien rooli on keskeinen lääkäreiden viestin kääntämisessä selkokielelle ja tilanteen selittämisessä. Lisäksi hoitajat lopulta annostelevat suonensisäiset lääkkeet potilaille lääkärin määräysten mukaisesti. Hoitajat todellisuudessa toteuttavat hoidon.

Syöpätaudeissa tilanne on usein se, ettei parantavaa hoitoa ole,

mutta auttaa voi aina. Lääkkeiden lisäksi hoito eli hoiva on yhtä tärkeää, joskus tärkeämpääkin, sillä siihen ei yleensä liity haittoja, mutta tehoa sillä on melkein aina. Hoitajilla on tärkeä rooli kommunikaatiossa myös toiseen suuntaan; he kertovat lääkärille miten potilaan asiat oikeasti ovat, onko hänellä kipuja, miten hänen perheensä jaksaa, mitä tavoitteita hoidolle pitäisi asettaa. Potilaat järjestään suorittavat ja tsemppaavat lääkärin vastaanotolla, kun taas hoitajille he kertovat asioistaan totuudenmukaisemmin, sillä he tapaavat useammin hoitajia, jotka eivät ole yhtä autoritäärisiä. Lääketieteen edistymisestä keskusteltaessa lääkärit saavat kaiken kunnian, kun taas hoitajien rooli helposti unohtuu. Niin minullekin kävi ennen kuin lisäsin heidät tämän kirjan omistuskirjoitukseen. Kuinka monta hoitajaa on keskeisessä roolissa lääketieteen tai hoitotieteen historiassa? Ainoa, joka itselleni tulee mieleen Wikipediaan turvautumatta on *Florence Nightingale*, Krimin eli Oolannin sodan legenda. Epäilemättä hoitotieteen historia on pullollaan arvostettuja hoitajia, joista en ole kuullutkaan. Hoitajia ei arvosteta niin paljon kuin heitä pitäisi heidän roolinsa huomioon ottaen.

Kaikilla syövän hoitamiseen osallistuvilla on haastava työ. Sairaus on usein parantumaton, hoidon haittavaikutukset voivat olla huomattavia ja hyödyt vähäisiä, ja monissa maissa resurssit rajoittavat hoitomahdollisuuksia. Sen lisäksi että vihollinen on pelottavan vahva, sitä vastaan taistelevat joukot tuntuvat olevan epäjärjestyksessä. Kaikki lääkärit törmäävät ennemmin tai myöhemmin potilasvalituksiin, tyytymättömiin omaisiin, ajan ja resurssien puutteeseen, ilkeisiin ylihoitajiin, epäreiluihin ylilääkäreihin, byrokraattisiin hallintoihmisiin, ylitöihin, päivystyksiin, väsymykseen, burn-outiin, masennukseen, sairaana työskentelyyn, lasten hakemiseen myöhässä päiväkodista, liian vähäiseen aikaan oman perheensä kanssa ja sekin väsyneenä, joitakin yleisimpiä huolenaiheita mainitakseni.

Vaikeimpia ovat ihmiskohtalot. Vaikka syöpäkuolema ei yleensä ole kivulias silloin, kun oireenmukainen hoito on toteutettu asianmukaisesti, vaikeinta kuolemassa on elämästä luopuminen. Jotkut oikein iäkkäät potilaat suhtautuvat asiaan tyynesti todeten jopa,

että he ovat eläneet pitkän ja täyden elämän ja että johonkin sitä ihmisen pitää lopulta kuolla. Tätä ei kuule koskaan 30–40-vuotiaiden isien ja äitien suusta. Heidän pitäisi olla elämänsä parhaassa vaiheessa niin ammatillisesti kuin yksityiselämässäänkin. Heillä on työpaikat, urat, lapset päiväkodissa tai koulussa, lainaa pankista, suunnitelmia, lupauksia, haaveita ja vastuita. Sitku- ja mutku-vaiheita on sinnitelty, ja nyt ollaankin voiku-vaiheessa aivan liian aikaisin.

Jo ennen kuin potilas ymmärtää, että hänen maailmansa on murenemassa, että hänen perheessään mikään ei enää tule olemaan ennallaan, syöpälääkäri saattaa nähdä sanan KUOLEMA kirjoitettuna isoin kirjaimin ja näkymättömällä musteella potilaan esitietoihin. Hänen tehtävänään on ryhtyä kertomaan asiasta potilaalle ja omaisille. Viestintään on eri strategioita, joista yhdestäkään en muista kuulleeni opiskelujen yhteydessä tai edes erikoistumiskoulutuksessa, vaan ne opitaan kai itsekseen jos opitaan. Itse nojaudun kahteen tukipilariin: empatiaan ja asiantuntijuuteen. Sekoittamalla näitä kahta toisiinsa sopivassa suhteessa selviää useimmista vaikeista tilanteista.

Empatia on iso sana, mutta tarkoittaa oikeastaan vain kykyä asettua toisen asemaan. Siinä onnistuminen vaatii sitä, että suljetaan oma suu ja kuunnellaan. Asiantuntijuudella tarkoitan sitä, että lääkäri pysyy roolissaaan ja hyödyntää kaikkea lääketieteellistä ja tieteellistä osaamistaan potilaan hyväksi. Syöpälääkäri ei voi ottaa vastuuta potilaan sairaudesta tai edes hoidostakaan kokonaan, sillä etukäteen ei tiedetä, kuka hyötyy, kuka ei tai kenelle tulee vakavia haittoja. Riskit ja siten myös hoitopäätökset jäävät lopulta potilaan kannettaviksi ja tehtäviksi, usein omaisten tuella. Lääkäri ehdottaa, potilas päättää. Oikein tai väärin, lääkäri ei ”määrää” mitään vaan on tavallaan konsultti, joka tuo kaiken osaamisensa tilanteeseen, jotta potilaan päätöksenteko olisi mahdollisimman helppoa. Käytännössä potilaat yleisimmin menettelevät lääkärin ehdotuksen mukaisesti – perustellusti – mutta mitä pidemmällä sairaus on ja mitä enemmän hoitoja potilas on saanut, sitä paremmaksi asian-

tuntijaksi hän on oppinut oman tilanteensa suhteen ja sitä paremmin hän osaa tehdä päätöksensä. Ne ajat, jolloin lääkäri petti sekä itseään että potilaitaan olemalla kaikkitietävä auktoriteetti, ja päätti asiat potilaan puolesta, ovat jääneet iäksi taakse, onneksi.

Tärkein komponentti asiantuntijuudessa on riski-hyötyarviointi. Maailma on täynnä erilaisia lääkkeitä, hoitoja, toimenpiteitä, rohtoja ja tekniikoita. Lääkärillä on kokemusta, koulutusta ja osaamista niiden arviointiin sekä toimenpiteiden soveltamisesta potilaan tilanteeseen, kasvaimen erityispiirteisiin, aiempiin hoitoihin, potilaan muihin sairauksiin, sosioekonomisiin näkökohtiin ja kaikkein tärkeimpänä seikkana potilaan omiin tavoitteisiin ja toiveisiin, jotka saattavat olla olemassa vain potilaan mielessä ilman että niitä lausutaan edes ääneen.

Riippumatta siitä, miten syöpälääkäri päättää lähestyä kommunikaatiotehtäväänsä, potilaat ja omaiset käyvät vääjäämättä läpi kolmivaiheisen psykologisen prosessin: rejektio, projektio ja rationalisaatio (torjunta, tunteiden heijastaminen ja järkeistäminen). Alkuun henkeä uhkaavan syövän mahdollisuus kielletään: *”diagnoosi on virheellinen”* tai *“näytteet on sotkettu”*. Seuraava vaihe on syyllisen etsintä: *”lääkäri, jolla kävin vuosi sitten, ei huomannut syöpää”* tai *”kirurgi sähelsi leikkauksen”*. Kolmannessa vaiheessa tapahtuneelle haetaan selitystä: “*se oli se palanut makkara, jonka söin kymmenen vuotta sitten”* tai *“olisiko kasvain saanut alkunsa, kun 12-vuotiaana kaaduin pyörällä loukaten rintani”*.

Parantumatonta syöpää sairastavien nuorten aikuisten kohtalo on jopa kohtuuttomampi kuin keski-ikäisten, lasten syövistä puhumattakaan. Iästä riippumatta jokainen syöpäpotilas käy läpi kriisin, vaikka tauti olisi parannettavissakin. Tehdäkseen työnsä hyvin, syöpälääkärin täytyy jossain määrin heittäytyä mukaan tilanteeseen. Voidakseen olla empaattinen ihmisen täytyy laskea suojaustaan ja päästä toinen ihminen lähelle. Kokemuksen myötä hän oppii rakentamaan palomuureja omaksi suojakseen, ja toistuvien iskujen myötä sielu turtuu jossain määrin. Siitä huolimatta väittäisin, että on mahdotonta olla hyvä syöpälääkäri asettumatta jollakin tavalla

kunkin potilaan asemaan. Jotkut potilaat pääsevät lääkärin suojauksesta läpi muita helpommin, ja vaikka lääkäri kuinka yrittäisi suojella itseään, niin sisäisten muurien ylläpitäminen vie energiaa. Aina välillä jonkun potilaan kohtalo säväyttää enemmän kuin olisi terveellistä. Syöpälääkärin työ on vaikea ammatti. Kunnioitan niitä, jotka pystyvät tekemään sitä päätoimisesti vuosikymmeniä.

ATAP-hoito-ohjelma koostuu 290 potilastarinasta, joista osa on painunut mieleeni pysyvästi. Osa potilaista halusi kertoa oman tarinansa TV:ssä, mihin minulla ei ollut osaa eikä arpaa. Mainitsin jo aiemmin rohkean ensimmäisen potilaamme, joka uskalsi vastaanottaa aiemmin kokeilematonta hoitoa.

Eräs ensimmäisistä potilaistamme oli 6-vuotias neuroblastoomaa sairastava poika, jota oli hoidettu pitkillä ja raskailla sytostaattihoidoilla. Siitä huolimatta kasvain eteni luuytimessä ja vasemman munuaisen lähellä. Hänen äitinsä oli erinomaisen päättäväinen ja sai minut lopulta suostuteltua poikansa hoitamiseen. Hoito koordinoitiin potilaan oman lääkärin kanssa, ja se oli menestys. Kuukausi hoidon jälkeen luuydin oli vapaa neuroblastoomasta, ja kuvauksessa kolmen kuukauden kohdalla munuaisen lähellä sijainnut kasvain oli pienentynyt selvästi.[231] Poika pystyi palaamaan esikouluun, jonka hän oli joutunut jättämään kesken luukipujen vuoksi.

Vuonna 2008 pelkäsimme ensimmäisen kerran virushoitojen loppumista, sillä FIMEA:ssa suunniteltiin tuotantovaatimusten rajua tiukennusta. Pojan äiti järjesti kansalaisadressin, jonka allekirjoitti 8850 ihmistä, ja se luovutettiin sosiaali- ja terveysministeriöön 8.9.2008.[232] Adressilla tuotantovaatimusten nousu saatiin mahdollisesti siirrettyä eteenpäin useilla vuosilla.

Vaikka pojan virushoito vaikutti selvästi tehonneen, se ei ollut parantava, vaan luuytimessä havaittiin pieniä määriä syöpäsoluja[233] jo kolmen kuukauden kuluttua ensimmäisestä hoitotoimenpiteestä. Lopulta oli kliinisestikin selvää, että tauti oli uusiutumassa, jolloin pikku potilaalle annettiin toinen ja kolmas virushoito, joilla kaikilla tuntui olevan hyödyllistä vaikutusta. Lopulta hoitoa ei voitu jatkaa luuytimen väsymisen vuoksi, sillä potilas oli saanut aiemmin pitkiä

sytostaattihoitoja. Potilaan ja hänen äitinsä urheudesta ja taistelusta huolimatta tauti vei pidemmän korren. Onkolyyttisillä virushoidoilla oli kuitenkin saatu puolitoista vuotta hyvälaatuista lisäaikaa, joka oli perheelle tärkeää.

Pojan äidin päättäväisyys teki lähtemättömän vaikutuksen. Hän onnistui järjestämään pojalleen kokeellista syöpähoitoa, ja kun se oli vaarassa, hän järjesti kansalaisadressin, jolla hoitojen loppumista saatiin viivytettyä. Hän vaikutti aina vahvalta silloin, kuin hänen poikansa oli paikalla, mutta kun poika nukutettiin erääseen toimenpiteeseen, äiti puhkesi välittömästi kyyneliin. Heidän tarinansa on upea esimerkki siitä, kuinka vanhemmat taistelevat lastensa puolesta ja pitävät yllä vahvan vanhemman roolia lapsensa tueksi.

Toinen tapaus, jonka muistan hyvin, oli keski-ikäinen nainen, joka oli taistellut rintasyöpää vastaan jo jonkin aikaa. Hänellä oli ominaisuuksia, jotka edistivät kokeellisiin hoitoihin pääsemistä; hän oli onnistunut pitämään kasvainmassan määrän matalana, vaikka tauti olikin lopulta edennyt kunkin hoitokokeilun päätteeksi, kuten syövälle on ominaista. Hoidimme häntä GMCSF-koodittavalla viruksella, joka johti täydelliseen hoitovasteeseen kaiken näkyvän taudin hävittyä röntgenkuvista.

Pitkään luulimme, että olimme parantaneet hänet, mutta lopulta syöpä uusiutui yhdeksän kuukautta myöhemmin, jolloin annoimme hänelle uuden geeniterapiakuurin. Jossain vaiheessa hän sai lisää sytostaattihoitoa, josta ei ollut hyötyä, ja maksan lähelle kasvoi kasvain, joka nosti erästä maksa-arvoa estäen onkolyyttisen virushoidon jatkamisen. Potilas ja hänen puolisonsa olivat aktiivisia viranomaisten suuntaan, jotta hoidot voisivat jatkua. Puoliso lupasi järjestää minulle jonkin virallisen mitalin, jos saisin hänen vaimonsa parannettua. En valitettavasti ansainnut mitalia. Potilas kutoi esikoispojalleni villasukat, jotka edelleen muistuttavat hänestä, sillä ne mahtuvat nyt nuorimmalle lapselleni.

Toinen rintasyöpäpotilas sai kaksitoista hoitojaksoa virusta, ja joka kerta kasvainmerkkiaineet laskivat kertoen hoidon hyödystä. Hänellä oli persoonallinen tapa kertoa vaiheistaan sähköposteissa,

joten oli aina jännittävää saada häneltä tilannepäivityksiä. Lopulta kävi niin, että hänelle kasvoi etäpesäke silmän taakse kohtaan, jota ei voinut injisoida viruksella. Hän sai sädehoitoa, joka ei tehonnut, ja hän menehtyi.

Yhdellä nuorella miehellä oli olkapään sarkooma ja etäpesäkkeet keuhkoissa. Virushoito ei pienentänyt olkapään kasvainta paljoakaan, mutta tauti kokonaisuutena stabiloitui. Keuhkoetäpesäkkeitä leikattiin useita kertoja, ja virushoitojakin annettiin lisää. Hän jatkoi urheiluharrastustaan koko ajan, paitsi leikkauksista toipuessaan. Hän pyrki opiskelemaan lääketiedettä, pääsi sisään, ja on tätä kirjoitettaessa hengissä ja hyvävointinen. Hän piirsi hienon lyijykynäpiirroksen, joka roikkuu edelleen hoitajien huoneen seinällä Docrateella.

Eräs nuori nainen sairasti silmän melanoomaa, joka oli lähettänyt etäpesäkkeitä maksaan. Hän sai muutaman kerran virushoitoja, joiden ansiosta kasvain pieneni jonkin verran mutta ei erityisen dramaattisesti. Kuitenkin hän oli elossa ja hyvävointinen neljä vuotta myöhemmin eikä ole edes tavannut syöpälääkäriä puoleentoista vuoteen.

Erään toisen nuoren naisen muistan eri syystä. Hänen kohdallaan hoito ei toiminut, tai sillä ei ollut aikaa toimia, sillä tauti eteni varsin nopeasti. Hänen tapauksensa edustaa tyypillistä esimerkkiä tunteiden siirrosta, projektiosta, sillä hänen vanhempansa tekivät potilasvalituksen väittäen, että heille oli annettu turhaa toivoa tyttären parantumisesta. Valitus ei menestynyt, sillä sekä potilas että vanhemmat olivat allekirjoittaneet perusteellisen informaatio- ja suostumuskaavakkeen, joissa selitettiin, että mistään ei ollut takeita, kuten ei lääketieteessä yleensäkään. Kyseessä oli silti epämiellyttävä episodi, mutta niitä oli lopulta erittäin vähän. Verrattuna esimerkiksi yliopistomaailman selkään puukottamisiin, kokeellisten onkolyyttisten virushoitojen toteuttaminen oli lopulta melko kivutonta. Potilaat ymmärsivät hoitojen kokeellisen luonteen. Käytännössä kaikki heistä olivat lukeneet suostumus- ja informaatiokaavakkeet moneen kertaan jo etukäteen – ennen kuin olin edes

tavannut heidät – sillä he olivat tutustuneet siihen internetin kautta tai perehtyneet kutsukirjeen mukana tulleeseen paperiversioon. Koska he olivat itse hakeutuneet hoitoon, he olivat tyytyväisiä siihen päästessään.

Toinen esimerkki suoraan psykologian oppikirjasta oli ylilääkäri, jonka vaimoa emme voineet hoitaa maksapesäkkeiden edenneisyyden vuoksi. Lääkärikollegamme oli erittäin tyytymätön. Hän kirjoitti vihaisen sähköpostin, jossa hän uhkasi Docrates Syöpäsairaalaa vaikeuksilla, sillä hänelle oli automaattisesti lähetetty lasku puhelinkonsultaatiosta, jonka hän ilmeisesti varmaankin arveli saavansa ilmaiseksi. Ei tarvinnut olla psykologi ymmärtääkseen, että hänen raivonsa ei johtunut 60 euron laskusta vaan vaimon tilanteesta.

Kaikki potilaat eivät näyttäneet hyötyvän hoidosta. Eräs nainen oli päättäväinen hoidon jatkamisen suhteen, vaikka näyttöä hyödystä ei ollut. Hän oli yksi ensimmäisistä, joiden kohdalla yhdistimme normaalin solunsalpaajahoidon ja virusinjektiot. Hän toi minulle puutarhastaan parsaa, jonka vaimoni valmisti, ja se oli herkullista. Toinen nainen, jonka kohdalla hoito ei valitettavasti myöskään näyttänyt tehonneen, halusi kuitenkin meidät valokuvattavan yhdessä. Hän lähetti kuvan myöhemmin minulle, ja näin sen aina, kun avasin pöytälaatikkoni Docrateella.

Yksi mieleenpainuvimmista tapauksista oli sarkoomapotilas, jolla oli valtava etäpesäke oikeassa keuhkossa. Kasvain oli aluksi jalkapallon kokoinen, eikä tervettä keuhkoa ollut käytännössä ollenkaan. Hänellä oli huomattavia hengitysvaikeuksia. Hän pystyi kävelemään ainoastaan joitakin satoja metrejä ja joutui lepäämään vuoteessa useita tunteja päivittäin. Elämän loppuvaiheen oireenmukainen hoito oli käynnistetty, ja hän oli jopa tehnyt listan ihmisistä, jotka hän halusi kutsuttavan hautajaisiinsa. Kolmen kuukauden virushoidon jälkeen kasvain oli täysin inaktiivinen positroniemissiotomografiatutkimuksessa, potilas oli paremmassa fyysisessä kunnossa, hän kävi metsässä kävelyillä, eikä tarvinnut vuodelepoa enää. Yhdeksän kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta hän oli täysin oireeton.

Hän pystyi kuitenkin hyödyntämään hautajaislistaansa kutsumalla siinä luetellut ihmiset 50-vuotispäivilleen. Valitettavasti 12 kuukauden kuluttua virushoitojen aloituksesta hoidon teho heikkeni, ja tauti alkoi taas edetä. Vaikka tauti oli katsottu resistentiksi sytostaateille vuotta aiemmin, saimme potilaan oman syöpälääkärin kuitenkin suostuteltua hoitokokeiluun, ja neljä kuukautta myöhemmin vaikutti siltä, että tauti oli taas hallinnassa.

Kun jälkikäteen mietin näitä 290:tä virushoidossa ollutta potilasta, on uskomatonta, miten hyvin vuorovaikutus heidän kanssaan enimmäkseen sujui. Kukaan heistä ei ollut parannettavissa rutiinihoidoilla, ja tyypillisesti heillä oli etenevä tauti tilanteessa, jossa kaikki muu oli jo kokeiltu. Teoriassa tällainen potilasryhmä voisi olla varsin haastava psykologisesti. Nyt kun ohjelman sulkeutumisesta on kulunut useampi vuosi, olen yhä vaikuttuneempi potilaiden sankarillisesta urhoollisuudesta vaikeissa tilanteissaan.

Onkolyyttiset virukset eivät tunnu pelottavilta henkilöistä, jotka ovat saaneet koulutusta virologiassa, syöpäbiologiassa ja onkologiassa, mutta maallikoille tilanne voi olla toinen. Tästä huolimatta jokainen näistä 290 potilaasta voitti ennakkoluulonsa ja uskalsi tulla hoitoon. Monet vielä matkustivat pitkän matkan päästä. Suomen kaikkien kolkkien lisäksi potilaita tuli ainakin Ruotsista, Venäjältä, Eestistä, Brasiliasta, Singaporesta, Hollannista, Qatarista, Belgiasta, Puolasta ja Saksasta. Näiden 290 hoidetun potilaan lisäksi oli varmasti tuhansia ihmisiä, jotka miettivät asiaa, tutustuivat siihen ehkä internetin kautta ja keskustelivat siitä oman lääkärinsä kanssa, mutta päättivät lopulta ,ettei hoito ollut heitä varten. Noin kolmannes potilaista, jotka kävivät vastaanotolla hoitoarviota varten, eivät lopulta tulleet hoidetuiksi. Yleisin syy oli se, että he päätyivät kokeilemaan ensin jotakin muuta hoitoa, ja sitten kun he palasivat asiaan, tauti oli edennyt jo niin pitkälle, ettei hoitoa voitu turvallisesti antaa.

Yliopistoelämää

Kun tutustuin geeniterapiaan lähestymistapana ensi kertaa vuonna 1998, perusolettamukseni oli, että uusia lääketieteellisiä teknologioita tutkittaisiin yleensä ensin laboratoriossa ja sitten kliinisissä tutkimuksissa, jotka olivat yliopistotutkijoiden suunnittelemia ja toteuttamia, sillä he tuntisivat teknologian parhaiten. Lääkkeiden jakelu, markkinointi ja myynti puolestaan tuntuivat kuuluvan parhaiten lääkeyritysten toimenkuvaan. Vaikutti loogiselta, että viestikapulan siirto yliopistosta yrityksille tapahtuisi kliinisen tutkimuksen vaiheiden 2–3 seutuvilla. Tuolloin ajattelin, että ensimmäisen vaiheen tutkimukset, erityisesti jos ne eivät tähtää lääkekehitykseen vaan tieteellisen informaation lisäämiseen, voisivat olla yliopistotutkijoiden tehtävissä. Translaatioon tähtäävät, ”Laboratoriosta klinikkaan ja takaisin laboratorioon kehittämään uutta, parempaa lääkettä, ja sitten taas takaisin klinikkaan” –tutkimukset olivat siis mielessäni jo silloin.

Ajat olivat kuitenkin muuttumassa ja monissa EU-maissa translationaalinen tutkimus kävi huomattavasti vaikeammaksia *Kliiniset tutkimukset* -direktiivin myötä vuonna 2004. Direktiivi vauhditti jo aikaisemmin alkanutta kehitystä, jonka myötä kliiniset tutkimukset katsottiin kategorisesti yritystoiminnaksi. Piste. Kliinisiä tutkimuksia ei enää nähty joko tieteellisinä tutkimuksina tai lääkekehityksenä, vaan ne katsottiin nyt aina liiketoimintaan tähtääviksi. Ilmapiirin muuttuessa yritystoimintaa edellyttäväksi FIMEA:n osastopäällikköllä oli vaihtoehtoinen ehdotus (*Hoitoa tutkimuksen sijasta* ks. kappale edellä) onkolyyttisten virusten antamiseksi kokeellisena hoitona ATAP-hoito-ohjelman muodossa, jos kerran tavoitteena ei ollut lääkekehitys. Selvitin hoitojen laillisuuden pitkän kaavan mukaan, ja kokeelliset hoidot aloitettiin marraskuussa 2007. Hoito-ohjelman tarkoituksena ei ollut toimia korvikkeena tutkimuksille, vaan saattaa uusi teknologia potilaiden ulottuville.

Eri tahojen kanssa käymieni keskustelujen perusteella päädyin

siihen lopputulokseen, että kokeellisten hoitojen antamiselle ei ollut estettä. Oli kuitenkin myös selvää, ettei hoidoista voisi tulla sellaista informaatiota, joka nopeuttaisi lääkekehitystä. Siinä auttaisi ainoastaan kliiniset tutkimukset. Moni potilas tuntui hyötyvän kokeellisesta hoidosta, mikä kuitenkin kannusti myös kliinisen tutkimuksen tekemiseen. Yksistään vuonna 2012 maailmassa todettiin 14 miljoonaa syöpätapausta, eikä meillä olisi ollut mahdollisuuksia hoitaa edes promillen sadasosan siitä hoitamiseen, vaikka olisimme kuinka olisimme urakoineet.[234]

Ainoa tapa saada virushoito kaikkien niiden ulottuville, jotka siitä olisivat saattaneet hyötyä, oli lääkekehitysprojekti, jonka myötä virus päätyisi apteekkien hyllyille, ja ainoa keino myyntiluvan saamiseksi oli turvallisuuden ja tehon osoittaminen vaiheen 1, 2 ja sitten lopulta satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa. Toisaalta, jos kokeellisissa hoidoissa ei olisi ollut hyötyviä potilaita, virusta ei olisi ollut tarpeen viedä eteenpäin lääkekehitysprojektiksi.

Vaikka kaupallistaminen sisältyykin maailmanlaajuisesti yliopistojen suunnitelmiin, käytännössä useimmissa yliopistoissa sitä ei tapahdu kovinkaan usein. Oma lukunsa ovat ne parikymmentä huippuyliopistoa. Valitettavasti Helsingin yliopisto kuului varsinkin vuoden 2008 paikkeilla kaupallistamista karsastavien joukkoon, ja sen suhtautuminen spin-out -yrityksiin oli lievästi sanoen epäinnostunutta. Suurin osa lääketieteellisen tiedekunnan mielipidevaikuttajista oli varsin konservatiivisia. He näkivät yritystoiminnan parhaimmillaan esteenä ”puhtaalle tieteelle” ja pahimmillaan korruptoivana voimana, joka johtaa epäeettiseen tutkimustyöhön tai jopa tulosten vääristelyyn taloudellisten etujen tavoittelemiseksi. Suomessa ei ole juurikaan onnistumiskokemuksia bioteknologian spin-out-yrityksistä, joten niihin suhtauduttiin epäluuloisesti silloin ja vielä seitsemän vuotta myöhemminkin. Onneksi oli muutamia, jotka eivät ajatelleet näin. Esimerkiksi Helsingin yliopiston innovaatioasiamies *Taina Saksalla* oli erinomaisen tärkeä rooli Oncosin kätilöinnissä ja ensimmäisen patenttianomuksemme kirjoittamisessa. Vuosien mittaan yliopiston innovaatiotoimintaan on satsattu

enemmän, mutta matkaa maailman huippuyliopistoihin on vielä.

Vuonna 2008 kampuksella toimi yksi bioteknologiayritys, jolla oli yhteisiä kiinnostuksen kohteita meidän kanssamme. Yritin saada heitä kiinnostumaan teknologioistamme. Tapasin heidän toimitusjohtajansa ja hallituksen jäseniä ja pidin pienen esityksen virushoidoista. Yrityksen talousvastaava sekä immunologian ja virologian asiantuntijat olivat oikein innostuneita, mutta infektiosairauksien ekspertti, alan tärkeä mielipidejohtaja yliopistosairaalan puolella, lyttäsi yhteistyön nopeasti. Hän totesi, että koska viruksilla ei ollut tehty kliinisiä tutkimuksia, ei asiassa ollut enempää keskusteltavaa. Hän oli selvästi tottunut siihen, että *Big Pharma*, monikansallinen lääketeollisuus, näyttää hänelle tulokset jo tehdyistä tutkimuksista. Koska tutkimuksia ei ollut vielä ollut tehty, vaan ainoastaan hoitoja, ei löytynyt kiinnostustakaan.

Tämä edustaa aika yleistä ”pienen Suomen” näkökulmaa. Keksinnöt ja niiden hyödyntäminen on jotain, mikä tapahtuu jossakin muualla. Suurlääketeollisuus mainostaa meille tuotteitaan sen jälkeen, kun tutkimustulokset on saatu. Sen jälkeen päätetään, otetaanko ne käyttöön myös Suomessa. Tällaisessa maailmankatsomuksessa ei ole tilaa sille, että tehdään jotakin itse, viedään itse jotakin eteenpäin, tehdään itse jotakin ensimmäisen kerran.

Samalla tavalla kuin kansallinen itsetuntomme korjaantui lätkän maailmanmestaruuden myötä vuonna 1995 (*”Den glider in!”)*, start-up -pessimismi on jäämässä historiaan pelialan yritysten menestymisen myötä: SuperCellin 1,1 miljardia. Se on siinä. Suomalaisten onkin pakko alkaa uskoa yrittäjyyteen, kun perinteiset metalli- ja metsäteollisuus eivät enää työllistä ja tuota riittävästi verotuloja. Kun Nokian puhelimetkin on myyty, on havahduttu siihen, että pienet ja keskisuuret yritykset ovat parhaita työllistäjiä ja maksavat veronsakin Suomeen.

Yksi tärkeimmistä artikkeleistamme julkaistiin toukokuussa 2010 *Cancer Research* -lehdessä.[235] Olimme luoneet GMCSF-koodittavan onkolyyttisen adenoviruksen ja hoitaneet sillä potilaita. Tulokset olivat varsin vaikuttavia; kahdella potilaalla kaikki tietokonetomografiassa näkyvät syöpäkasvaimet hävisivät hoidon myötä. Artikkelissa oli myös ensimmäinen osoitus siitä, että onkolyyttinen virushoito voi johtaa immuunivasteeseen kasvainta kohtaan, joten uutinen herätti paljon mielenkiintoa niin Suomessa kuin maailmallakin. Tästä kuitenkin seurasi meille runsaasti ikävyyksiä, sillä saamamme julkisuus ilmeisesti suututti joitakin kollegoitamme. Erityisen paljon tuntui ärsyttävän se, että potilaat oli hoidettu yksityissairaalassa eikä yliopistosairaalassa, jolla oli siihen asti ollut yksinoikeus uusimpiin kliinisiin menetelmiin.

Usein kuulee mainittavan, että akateeminen ympäristö on selkään puukottamisen ja maton jalkojen alta vetämisen luvattu maa, mutta olin silti järkyttynyt siitä, miten totta se oli. Olin naiivisti luullut, että kollegat ymmärtäisivät uuden teknologian edut ja pitäisivät myönteisenä sitä, että se oli saatu viedyksi koko matkan laboratoriosta klinikkaan. Uskon ja toivon, että näitäkin kollegoja oli. Ehkä he muodostivat jopa hiljaisen enemmistön, mutta palautetta heiltä ei juurikaan tullut. Meillä oli onneksi joitakin vahvoja tukijoita, esimerkiksi tiedekunnan dekaani, mutta yksittäisten tutkijoiden merkitys on lopulta rajallinen.

Tieteen ja medisiinan parissa työskentelevien ura perustuu pitkälti maineeseen – tai paremmin sanottuna hyvämaineisuuteen. Jos joku kokenut ja hyvin verkostoitunut kansallinen mielipidevaikuttaja haluaa tuhota nuoremman kollegansa maineen, se on hyvin helppoa. Ei tarvita kuin tietäväisiä katseita, kulmakarvojen kohottelua ja vihjailuja ”mahdollisista eettisistä ongelmista”. Yliopistoihmiset rakastavat juoruilua kilpailijoittensa projektien etiikasta, erityisesti silloin, kun taistellaan samoista apurahoista. Kyseessä on ovela strategia, sillä vihjailuun ei tarvita mitään todellisuuspohjaa. Kollegojen ristiinnaulitseminen tapahtuu helpoimmin kahvikupposen tai kuohuviinilasin äärellä, silloin kun he eivät ole itse paikalla.

Uutisointia seuraavina kuukausina saimme kylmää kyytiä. En aio liata kirjaani levittelemällä lokaa sen sivuille senkään vuoksi, että eräät tapahtumaketjun vaiheet olivat niin säälittäviä ja niihin osallistuneet hahmot niin pikkumaisia, että haluaisin itsekin unohtaa,

miten surullista yliopistomaailman kähmintä voi pahimmillaan olla. Tosiasia kuitenkin oli, että sekä oma maineeni että tutkimusryhmäni maine kärsi suuria kolauksia, mikä vaikeutti tutkimusrahoituksen hankkimista.

Miksi sitten jatkoimme hoitoja? Akateemisen urani kannalta minun olisi ollut viisainta laittaa virushoitopillit pussiin, nuolla haavani ja linkuttaa takaisin laboratorion suojiin. Järkevä ihminen olisi tehnyt näin jo vuonna 2008. Varovainen ihminen ei olisi ikinä edes ajatellut hoitojen aloittamista. Me jatkoimme hoitoja, koska oli selvää, että niistä oli hyötyä monille potilaille. Tuumorit pienentyivät, tai niiden kasvu loppui. Potilaiden vointi parani, tai huonontuminen loppui. Moni potilas eli yllättävän pitkään, vaikka oli kuolemansairas hoitoja aloitettaessa.[236] Voisi jopa sanoa, että hoitojen lopettaminen tällaisessa tilanteessa olisi ollut epäeettistä.

Olimme vasta pääsemässä vauhtiin. Meillä oli uusia viruksia pakastimessa ja monia ideoita hoidon immunologiseksi tehostamiseksi. [237] Monet ryhmät olivat julkaisseet lupaavia laboratoriotuloksia eri lähestymistavoista ja esimerkiksi yhdistelmähoidoista, joita olisi ollut hienoa päästä käyttämään potilaiden hyödyksi. Yhteistyökumppanimme oli esimerkiksi julkaissut artikkelin, jossa todettiin, että verenpaineen rutiinihoidossa käytettävä kalsiumsalpaaja lisää onkolyyttisen adenoviruksen jakaantumista kasvaimissa, mikä mahdollisti lääkkeen käyttämisen potilaissamme.[238]

Opimme myös monia käytännön työmenetelmiä viruksen annostelemiseksi: kuinka usein, mitä reittiä ja missä tilavuudessa annostella, mitä mitata potilaista hoidon turvallisuuden takaamiseksi, miten arvioida hoidon hyötyjä sen päättämiseksi, kuinka pitkään kutakin potilasta kannattaisi hoitaa.[239] Opimme koko ajan lisää siitä, miten optimoida hoito kullekin potilaalle. Aivan kuten kirurgi oppii paremmaksi tekemällä jatkuvasti leikkauksia, mekin opimme työtämme tekemällä paremmiksi geeniterapisteiksi. Jo alusta lähtien osa potilaista tuntui hyötyvän hoidosta. Kuinka moni heistä hyötyisi kuusi kuukautta tai vuotta myöhemmin? Saavuttaisimmeko jossakin vaiheessa tason, jolla osa potilaista parantuisi kokonaan? Potilasorientoituneena onkologina tuntui mahdottomalta ajatukselta lopettaa hoidot, kun nämä mahdollisuudet häämöttivät horisontissa.

Julkaise tai tuhoudu

On ollut masentavaa havaita, että monet lääketieteen tutkijat, joiden työn tarkoitus pitäisi olla parempien hoitojen kehittäminen, eivät uhraa asialle todellisuudessa ajatustakaan. Monien kunnianhimoisten tutkijoiden tavoite on tulla kuuluisaksi, arvostetuksi, ehkä jopa hiukan pelätyksikin Suureksi Tutkijaksi. Ihmisten hyvinvoinnin edistämisen sijasta lääketieteellisestä tutkimuksesta, erityisesti perustutkimuksesta, on tullut suljettu kutsuturnaus, turnajaiset, joissa jokainen ritari taistelee suurimmasta kunniasta. Sama ilmiö toteutuu varmastikin esimerkiksi politiikassa. Alun perin poliitikot halusivat auttaa äänestäjiään ja ihmiskuntaa ylipäänsäkin, mutta päivittäinen jauhaminen, vääntäminen ja kompromissien tekeminen sumentavat idealismin, ja seuraavissa vaaleissa pärjääminen muuttuu välivaiheesta itse tarkoitukseksi, kun lopulta ainoastaan menestymisellä on merkitystä.

Aikoinaan Yhdysvaltojen presidentti *Woodrow Wilson* sanoi oivaltavasti, että yliopistoihmiset riitelevät keskenään kovin mielellään, koska panokset ovat niin matalia. Toisin sanoen mitä merkityksettömämpi on erimielisyys, sitä ankarampi on ristiriita. Ennen valintaansa presidentiksi hän oli toiminut kahdeksan vuotta Princetonin yliopiston rehtorina, joten epäilemättä hänellä oli sisäpiirin tietoa asiasta.

Siinä vaiheessa, kun akateemikolla on oma pysyvä asemansa yliopistolla, omat kapeasti rajatut tutkimusaiheensa ja oma tieteellinen nurkkauksensa johon linnoittautua, hänen ei tarvitse olla ystävällinen, rakentava tai ajatella luovasti perinteitä rikkoen. Ajattelun ja ilmaisun vapaus ovat keskeisessä roolissa yliopistolla, ja on ilmiselvää, että ne ovat hienoja asioita, muutenhan esimerkiksi tämänkin kirjan kirjoittaminen olisi ollut mahdotonta. Kuitenkin

pelkkä akateeminen vapaus, johon ei liity yhteisiä tavoitteita, voi olla este merkittäville edistysaskelille. Yliopistomaailman ulkopuolella suurin osa ihmisistä on sitä mieltä, että tärkeiden tavoitteiden saavuttamiseksi ihmisten ja tiimien pitää vetää yhtä köyttä, samaan suuntaan, puhaltaa yhteen hiileen, toimia joukkueena.

Akateemisessa maailmassa tilanne voi pahimmillaan olla päinvastainen. Jos kollegasi saa apurahan, jota olitte kummatkin hakeneet, hän voittaa ja sinä häviät. Menestymistä aletaan mitata pienillä yksiköillä, yleensä julkaisujen muodossa. Jos on tarpeen luoda illuusio tuotteliaisuudesta, tutkimustuloksia kannattaa pilkkoa ”minimaalisiin julkaistavissa oleviin yksiköihin”. Tieteellinen julkaisutoiminta on eittämättä ihmiskunnan etujen mukaista, mutta tieteen eteneminen on muuttunut toissijaiseksi tavoitteeksi julkaisujen määrän rinnalla.

Koska tieteellisten tutkimuksien laadun mittaaminen on hankalaa, julkaisujen määrä nousee herkästi tärkeämmäksi kriteeriksi. On olemassa monia bibliometrisiä menetelmiä, kuten vaikuttavuuskerroin (impaktifaktori), viittausten (sitaatioiden) määrä, Hirschin indeksi (artikkeleiden määrä, joihin on viitattu enemmän kuin indeksin numeraali). Mikään niistä ei valitettavasti pysty luotettavasti arvioimaan laatua.

Voidakseen menestyä tieteessä tutkijan on pakko julkaista. Julkaista, julkaista ja jatkaa julkaisemista. *”Julkaise tai tuhoudu”* on yhtä totta nyt kuin aina ennenkin. Helpoin tapa julkaista paljon on määritellä tavoitteet kapeasti ja käyttää mahdollisimman kontrolloituja koeasetelmia, jotka on helpoiten löydettävissä soluviljelyolosuhteista tai jyrsijäkokeista. Tämä toimii erinomaisesti perustutkimuksessa, jolla on ollut suuri merkitys kaikkien lääketieteen osa-alueiden kehittymisessä, mutta se toimii huonommin kliinisessä ja translationaalisessa tutkimuksessa.

Perustutkimuksen puolustamiseksi täytyy todeta, että sen suurimmat hyödyt tulevat usein vaikeasti ennakoitavalla, yllättävällä tavalla. Perustutkija on saattanut tutkia jonkin molekyylin toimintaa vaikkapa biokemialliselta kannalta ja julkaista tulokset. Kymmenen vuotta myöhemmin joku syöpäimmunologi törmää samaan molekyyliin ja pystyy hyödyntämään biokemistin julkaisemia tuloksia jonkin immunologisen hoidon kehittämisessä. Koska tieteen etenemisen sattumanvaraisuus on tiedeyhteisön tiedossa, perustutkimuksen voi katsoa tuottavan ”absoluuttista hyötyä”, informaatiota, jonka arvoa on vaikeaa mitata etukäteen. Perustutkimuksen mekanismi on kuitenkin *”spray and pray”* (roiski ja rukoile) eli vain pieni osa löydöksistä lopulta hyödyttää ihmiskuntaa. Etukäteen ei voida tietää, mikä osa tutkimustuloksista lopulta osoittautuu hyödylliseksi.

Tavoitteiden määrittely kapeasti on suorastaan vastakohta luovalle tutkimukselle, jolla pyritään ylittämään tieteenalojen välisiä raja-aitoja tavoiteltaessa innovaatioita ja epäkonventionaalista ajattelua. Monelle ammattitutkijalle julkaisuiden määrän kasvattamisesta tulee tärkein tai ainoa tavoite sen sijaan, että se olisi vain mekanismi tulosten välittämiseen yhteisölle. Koska tutkijoiden urat, toimet, ylennykset ja palkat riippuvat käytännössä pelkästään julkaisuista, ei ole ihme, että käytännössä määrä korvaa laadun.

Vertaisarvioinnissa (engl. *peer review*) on monta hyvää puolta. Ainoastaan alan ihminen pystyy arvioimaan jonkin hankkeen laatua tai tuloksen merkitystä. Vertaisarvioinnissa on kuitenkin omat ongelmansa, ja koska sille ei ole vaihtoehtoa tiedearvioinnissa, sitä voisi pitää jopa huonoimpana järjestelmänä.

Vertaisarviointia tekevät henkilöt ovat yleensä kilpailijoita, jolloin heidän intresseissään saattaa olla muiden tutkimusten hidastaminen, varastaminen tai esimerkiksi muiden tutkimuksien saattaminen outoon valoon. Vertaisarvio tehdään yleensä nimettömästi, mikä mahdollistaa summittaisen kritiikin tai suoranaisen selkään puukottamisen vailla pelkoa seuraamuksista. Erityisen häikäilemätön taktiikka on pyytää toistuvasti isoja korjauksia artikkeliin. Sillä tavalla viivytetään julkaisua, ja samaan aikaa mobilisoidaan kaikki omat voimavarat tuloksen toistamiseen ja sen pikaiseen julkaisuun jossakin ystävällismielisessä lehdessä ennen kuin alkuperäinen artikkeli ilmestyy.

Vaikka vertaisarvioijat eivät olisi varsinaisia kilpailijoitakaan – mikä tosin on harvinaista pienillä ja pitkälle erikoistuneilla aloilla – on enemmän kuin todennäköistä, että he ovat arvostettuja alansa eksperttejä. Kyse on usein senioreista, konservatiivisista ja pitkälle vakiintuneista henkilöistä. Ennakkoluuloton ja innovatiivinen ajattelu ei luultavasti viehätä heitä, joten uudet ideat joutuvat tulilinjalle. Mitä pidemmälle eri tieteenaloilla edetään, sitä isommaksi ongelmaksi muodostuu tutkijoiden osaamisen kapeus. Avaruuden laajentuessa tähtijärjestelmät ovat yhä kauempana toisistaan.

Todellinen poikkitieteellinen translaationaalinen tutkimus geeniterapian alalla edellyttää molekyylibiologiaa, virologiaa, syöpäbiologiaa, solubiologiaa, immunologiaa, eläinfysiologiaa, genetiikkaa ja tilastotiedettä. Siinä vaiheessa, kun halutaan edetä laboratoriosta potilaisiin, tarvitaan vielä farmakologiaa, toksikologiaa, kliinisen lääketieteen osaamista ja viranomaissääntelyn ymmärtämistä. Kenelläkään ihmisellä ei ole kaikkia näitä taitoja eli tarvitaan ryhmä ihmisiä, jotka yhdessä muodostavat hankkeen kokonaisosaamispääoman.

Vertaisarvioija on kuitenkin yleensä jonkin yksittäisen alueen asiantuntija, esimerkiksi T-solubiologian asiantuntija. Hän on varmasti tyytymätön siihen, kuinka translationaalisessa artikkelissa paneuduttiin juuri solubiologiaan ja keskittää kritiikkinsä siihen. Hän ei ymmärrä suurinta osaa muista tutkimuksen näkökulmista, joten ne jäävät huomiotta. Toinen vertaisarvioija on ehkä molekyylibiologi, joka keskittyy sen alueen kritiikkiin. Arvioijia voi olla vaikka kuinka monta, ja jokainen heistä keskittyy oman alueensa kritiikkiin. Paljon huolenaiheita löytyykin. Jokainen on sitä mieltä, että kyseistä aluetta ei ole painotettu tarpeeksi eli artikkelin arvo ei ole suuri. Kukaan ei arvioi sitä, oliko kokonaisuudella arvoa. Oliko se merkittävää, että uusi hoito saatiin laboratoriosta klinikkaan, jolloin kuolemaan tuomittu potilas sai vielä yhden mahdollisuuden?

Vertaisarviointijärjestelmässä tutkija pärjää parhaiten niin, että hän keskittyy työskentelemään mahdollisimman kapealla ja erikoistuneella sektorilla, jossa hän on itse alansa paras asiantuntija.

Tällaisessa tilanteessa arvioijat voivat olla ainoastaan vaikuttuneita tai väärässä. Sellaisiakin mielipiteitä esitetään, ettei vertaisarviointi sovi globalisoituneeseen, verkottuneeseen ja monikulttuuriseen nykymaailmaan, jossa informaatiota voi levittää rajattomasti napin painalluksella. Tiedon määrä ei ole enää rajoittava tekijä, vaan yksilöiden kyky omaksua sitä. Globalisaation ja kansainvälistymisen vuoksi kilpailu tieteessä on myös kovempaa kuin koskaan. Tiede ei ole yleensä harrastus, vaan sitä tehdään yhä ammattimaisemmin. Tutkijoiden pitää julkaista paljon voidakseen ruokkia perheensä, maksaa vuokransa tai asuntolainansa, päiväkotimaksut ja muut jokapäiväisen elämän menot.

Näin ei suinkaan ole aina ollut, vaan vertaisarvioinnin historiallinen tausta on keskiajan jälkeisessä Euroopassa, jossa rahaa perineet yläluokat miettivät, miten saada päivänsä kulumaan, kun toimeentulo ei ollut kiinni työnteosta. Monet käyttivät aikansa sosiaalisiin aktiviteetteihin, politiikkaan tai sodankäyntiin, mutta jotkut alkoivat harrastaa tiedettä. Tyypillisesti kukin rahoitti toimintansa itse perheensä rahoilla. Sitä mukaa kun yliopistoja alettiin perustaa, moni tiedeharrastaja sai yliopistolta tilat laboratoriolleen. Jos oman perheen rahat eivät riittäneet, aika ajoin saatettiin lähestyä jotakuta rikasta aatelista tai vaikkapa kuningasta lahjoituksen toivossa. Laboratorioissa työskenteli yksi tai korkeintaan muutama henkilö. Kenenkään toimeentulo ei ollut kiinni julkaisemisesta. Tällaisessa herrasmiesyhteisössä vertaisarviointi toimi paljon paremmin. Toisaalta, kuten kollegani huomautti, voin vaahdota vertaisarvioinnin ongelmista aivan niin paljon kuin haluan, ja perustellustikin, mutta jäljelle jää kysymys, mitä vaihtoehtoja tieteessä on laadun arvioimiseksi?

Jos yliopistomaailma on niin kamala, miksi roikun siellä vielä? Siksi, että kaikkein mielenkiintoisin tutkimus tapahtuu yliopistolla. Vuosi vuodelta arvostan yhä enemmän ja enemmän nuoria, fiksuja tutkijanalkuja, jotka ovat valmiita valloittamaan maailman. On upeaa nähdä heidän kehittyvän kunnianhimoisista mutta tietämättömistä osaaviksi ja määrätietoisiksi. Ilmaisunvapauteen on myös

helppo tottua. Voisinko kirjoittaa tähän tyyliin, jos työskentelisin jossakin isossa yrityksessä?

Oncos Therapeutics perustetaan

Donn Piatt sanoi, että ihmisen suuruuden voi mitata hänen vihamiestensä mahtavuuden perusteella. Jos tämä on totta, olimme varmastikin tekemässä jotakin oikein. Vaikka vastustajia ei ollut kuin muutama, he olivat vaikutusvaltaisia ja arvostettuja senioreita. Pienessä Suomessa sellaisilla henkilöillä on vahvoja kytköksiä kaikkiin akateemisen maailman kolkkiin. He pitivät huolen, ettei hoito-ohjelmalla ollut tulevaisuutta yliopiston toimintana. Yhä useammin sain neuvoja, että minun pitäisi perustaa yritys viemään asiaa eteenpäin. Sydämeltäni olin kuitenkin tiedemies ja lääkäri enkä heti innostunut yrittäjän roolista. Olin yrittänyt varaslähtöä viitisen vuotta aikaisemmin visioimalla erään onkologiseniorin kanssa viruksia kaupallistavaa biotekniikkayritystä, mutta kun rahoitus ei järjestynyt hänen kontaktiensa kautta, niin hanke hiipui nopeasti.

Intoani lähteä itse perustamaan yritystä laimensi myös se, että ymmärsin, ettei yksi ihminen voi tehdä kaikkea itse. Minulla oli jo kaksi lasta, ja halusin viettää aikaa heidänkin kanssaan. Niinpä etsiskelin yhtiökumppania, ja lopulta lupaava ehdokas löytyikin yhteisen tuttavamme kautta. Tapasimme 22.10.2008, minkä jälkeen asiat alkoivat liikkua nopeasti. Oncos Therapeutics perustettiin, GMCSF-viruksemme patentoitiin, ja olimme matkalla kohti ensimmäistä kliinistä tutkimustamme.

Vaikka patenttianomus oli jätetty ja vaikka oli olemassa vakuuttavaa tutkimusaineistoa laboratoriosta sekä kokemuksia potilaista, rahoituksen kerääminen firman perustamiseksi ei ollut helppoa. Maailmantalous oli lamassa rahoituskriisin jäljiltä, ja onkolyyttiset virukset olivat vielä toteennäyttämätöntä teknologiaa lääketeollisuuden ja sijoittajien silmissä. Immunoterapia ylipäänsä koettiin epäonnistuneeksi konseptiksi, ja adenovirukset olivat melkein kirosana *Gelsingerin* tapauksen jälkeisessä maailmassa.

Will Smithin tähdittämä elokuva *I Am Legend* vuodelta 2007 ei juurikaan helpottanut tilannetta, vaikka se lisäsikin onkolyyttisten virusten tunnettavuutta. Sinänsä viihdyttävässä elokuvassa onkolyyttinen virus parantaa aluksi syövän maapallolta, mutta sitten hoidetut potilaat muuttuvat zombeiksi.

Vuoden keskustelujen jälkeen arvostettu pohjoiseurooppalainen riskisijoittajataho kiinnostui, ja sopimus solmittiin 11.12.2009. Usean kuukauden mittaisen *Due Diligence* -prosessin jälkeen – uusi mielenkiintoinen kokemus sekin – neljän miljoonan sijoitus siirtyi Oncosin tilille. 4 000 000 € näytti isolta summalta tiliotteessa.[240] Muun muassa TEKES:n mainioiden tuki- ja lainaohjelmien avulla kerättiin lopulta yhteensä noin 10 miljoonaa lisää – arvioni perustuu TEKES:n julkisiin tietoihin, sillä käytettävissäni ei ole tosiasiallisia numeroita – joten talouspuoli tuntui olevan kunnossa, vaikka yllätyinkin siitä, miten nopeasti rahat myös kuluivat.

Oncosin ensimmäinen toimi oli ottaa ATAP-ohjelma haltuunsa. Tähän oli molemminpuolinen tarve, sillä oli tullut selväksi, ettei yliopisto halunnut ohjelmaa. Oncos oli perustettu nimenomaan vetämään kokeellista hoito-ohjelmaa. Toinen syy oli kliinisen tutkimuksen toteuttaminen.

On oikeastaan väärin sanoa, ettei yliopisto halunnut ohjelmaa, sillä yliopisto ei ole mikään yksi taho, jolla olisi jokin yhteinen päämäärä, vaan se koostuu suuresta joukosta yksilöitä, joilla kullakin on oma käsityksensä siitä, miten asiat pitäisi hoitaa. Tämä lieneekin yliopiston tehtävä, kultivoida vapaata ajattelua ja yksilönvapautta, mutta nämä arvot eivät välttämättä tue konkreettisten ja vaikeiden tavoitteiden edistämistä. Tarkempi ilmaisu olisikin, että yliopiston piirissä oli tarpeeksi vastustusta, jotta hoito-ohjelman tai tutkimuksen edistäminen siellä olisi ollut mahdollista. Jotkut yksittäiset henkilöt toki tukivatkin näitä tavoitteita.

Kuinka tuottaa viruksia ihmisten käyttöön

Kun virustuotannosta tuli yritystoimintaa, se muuttui yhtäkkiä vaikeammaksi ja kalliimmaksi. Tähän vaikutti kaksi asiaa. Ensinnäkin tuotannosta vastaaville henkilöille onkolyyttiset virukset tai syöpälääketiede ylipäänsä eivät olleet tuttuja, joten niihin sovellettiin tavanomaisia farmasian ja insinööritieteen lähestymistapoja. Ne eivät yleensä ole soveliaita tuotettaessa viruksia, jotka ovat pikemminkin eläviä organismeja kuin perinteisiä kemiallisia yhdisteitä.

Toiseksi, kun kyseessä oli yrityksen toiminta, paljon tehtiin varmuuden vuoksi varautuen auditointeihin ja tuotannon nostamiseen lähelle teollista tasoa. Kunnianhimo tuotannon suhteen on toki ymmärrettävää ja tarpeellista insinöörin näkökulmasta katsottuna, mutta seurauksena oli dramaattinen tuotannon hidastuminen ja kallistuminen. Oncos sai tuotettua vain kaksi erää virusta ensimmäisenä vuotenaan, kun edellisenä vuonna CGTG-tutkimusryhmä oli tuottanut yliopistolla yli 20 erää. Muutokset tuotannossa eivät vaikuttaneet mitenkään hoidon turvallisuuteen tai todettuihin haittavaikutuksiin.

Laadukas tuotanto on tietenkin tärkeää kaikkien lääkkeiden tuotannossa. Olisi väärin altistaa potilaita sellaisille haitoille, jotka olisivat estettävissä toisenlaisella tuotantomenetelmällä. Farmakologian pitkä historia ja lääkkeiden laaja käyttö huomioon ottaen säikähdyksiä on kuitenkin ollut vain muutamia. Eräs klassinen esimerkki liittyy poliorokotteisiin. Sekä *Salkin* että *Sabinin* rokotteet olivat 1950–1960-luvuilla sisälsivät SV40-virusta epäpuhtautena.

Kontaminaation olemassaolosta ei ole nykyään epäilystäkään, mutta sen merkityksestä potilaille on keskusteltu vuosikymmeniä. SV40-virusta, kuten monia mikrobeja, voidaan havaita ihmisten kasvaimissa, ja viruksen on laboratorio-olosuhteissa arveltu vaikuttavan syöpäprosessiin, jos immuunijärjestelmä puuttuu. Ei ole kuitenkaan pystytty osoittamaan, että sillä olisi ollut mitään haitallista vaikutusta poliorokotettuihin. Arvovaltaisin mielipide aiheesta on Yhdysvaltain syöpäinstituutin NCI:n lausuma vuodelta 2004. Se perustui laajojen ihmisjoukkojen tutkimiseen, ja sen viesti oli, ettei SV40 aiheuta syöpää ihmisissä.[241]

Salkin poliorokotteessa oli toisenkin tyyppinen kontaminaatio. Se sisälsi pienen määrän villityypin virusta eli inaktivoimatonta virusta, joka aiheutti poliotaudin joillekin lapsille, mutta joka samalla teki rokotteesta tehokkaimman mahdollisen. Osa lapsista eritti villityypin virusta, mikä aiheutti ”laumaimmunineetin” eli sen, että rokotteen suojavaikutus oli paljon laajempi kuin rokotusten kattavuus. Polio hävitettiinkin lähes koko maailmasta.

Vaikka poliorokotteet tuohon aikaan eivät olleetkaan erityisen kehittyneitä teknisesti ja polion levittäminen terveisiin lapsiin laumaimmuniteetin aikaansaamiseksi olisi epäilemättä ollut arveluttava menettely, jos siitä olisi tiedetty. Kuitenkin rokotteiden puutteet tulisi nähdä oikeassa valossa. Polio oli vakava sairaus, joka vammautti merkittävän osan väestöstä, erityisesti lapsia. Se aiheutti raajarikkoisuutta, halvauksia, kuolemia ja kiduttavaa kituuttamista ”rautakeuhkoissa”, eli mekaanisissa ventilaattoreissa. Hieno kirja poliorokotteiden historiasta on esimerkiksi *Paul Offitin The Cutter Incident.*[242]

Polion hävittäminen on yksi lääketieteen suurimmista menestystarinoista, mutta sillä oli hintansa. Nykyaikaisissa rokotteissa ei ole riskiä villityypin viruksen saamisesta, ja haitatkin ovat huomattavasti vähäisempiä. Rokotusohjelmien noudattaminen on ehdottomasti kannattavaa. Rokotteet kuitenkin auttavat varmimmin väestötasolla.

Yksilö sen sijaan voi hyötyä tai hänelle voi tulla haittoja, minkä vuoksi eri rokotteista käydään edelleenkin kiivasta keskustelua. Viranomaiset pyrkivät kannustamaan rokottamiseen, sillä he ajattelevat väestötasoa, kun taas jotkut yksilöt pelkäävät mahdollisia haittoja. Ihmisten itsenäinen päätäntävalta on varmasti kannatettavaa terveysasioissakin, vaikkakin rokotteiden suhteen päättäjinä eivät ole yleensä rokotettavat itse vaan heidän vanhempansa. Rokotteista kieltäytyminen on tavallaan epäreilua, sillä rokottamattomatkin saavat rokotteiden hyödyt, silloin kun on kyse yleisistä tartuntatau-

deista. Kun tarpeeksi suuri osa väestöstä on rokotettu, epidemiat eivät ole mahdollisia. Toisaalta, kuka väittää, että maailma olisi reilu paikka. Varusmiespalvelustakin hyötyy koko kansa, vaikka sen suorittaa vain noin kolmasosa ikäluokasta.

Yksi tunnetuimmista viimeaikaisista lääkekehitysalan katastrofeista on *Tegeneron* tapaus vuodelta 2006.[243] Kyse oli ensimmäistä kertaa ihmisillä tehdystä tutkimuksesta uudella vasta-ainetyypillä. Vasta-ainetta ei voinut tutkia kunnolla eläimissä lajieroavaisuuksien vuoksi. Vaikka lääkettä nimitettiin ”super-immuuni-aktivaattoriksi” sen potentiaalisesti erittäin laajan vaikutuksen vuoksi ja vaikka kyseisen luokan lääkkeitä ei ollut aiemmin testattu ihmisillä, tutkimus suunniteltiin ikään kuin kyseessä olisi ollut tunnettu ja turvallinen lääke. Kaikki kuusi miestä saivat lääkettä samanaikaisesti, mikä johti siihen, että kun immunologiset haittavaikutukset alkoivat ilmentyä, ne tulivat kaikille. Onneksi kukaan ei kuollut, ja kaikki toipuivat melko terveiksi, muutamien varpaiden ja sormien menetystä lukuun ottamatta. Kaikkien kuuden hoitaminen samanaikaisesti uuden tyyppisellä lääkkeellä oli kuitenkin selkeä osoitus epäonnistuneesta suunnittelusta. Lääketuotannon kannalta keskeinen havainto kuitenkin on se, että haitoissa kyse oli lääkkeen vaikutusmekanismista, ei siitä kuinka se oli tuotettu.

Yksi variaatio lääkkeiden haittavaikutuksista liittyy *Pandemrix*-fias-koon vuonna 2009.[244] Unitutkija *Markku Partiselle* heräsi kliinisessä työssään epäilys influenssarokotteen ja narkolepsian yhteydestä. Hän tiedusteli asiaa Terveyden ja hyvinvoinnin laitokselta (THL), joka kielsi yhteyden. Tilanne alkoi näyttää eturistiriidalta, sillä THL oli itse antanut rokotussuosituksen, mutta kieltäytyi nyt selvittämästä huippututkijan väittämää narkolepsiariskiä. Kaikenlisäksi THL oli saanut rokotetta myyvältä yritykseltä rahoitusta johonkin toiseen tutkimukseen. *Partinen* oli sitkeästi sitä mieltä, että narkolepsiaa oli sinä vuonna rokotetuilla enemmän kuin muina vuosina, ja yritti julkaista tieteellisen artikkelin kliinisessä huippulehdessä. Tavoitteena oli, että artikkeli olisi ehkä pakottanut viranomaiset suhtautumaan asiaan vakavasti.[245]

Ilmeisesti tutkijoidenkin rintama rakoili, kun selvää kausaliteettia eli mekanistista syy-yhteyttä ei ollut osoitettavissa, ja artikkeli jäi alkuun julkaisematta. THL:n asiantuntijat keskittyivät kesälomanviettoonsa, ja kun lomien jälkeen viranomaisilta löytyi aikaa tapaamiselle, *Partista* alettiin syyttää viivyttelystä. Hänet jopa kutsuttiin ministeriöön kuultavaksi. Sen sijaan, että viranomaiset olisivat tarkastelleet kriittisesti omaa toimintaansa, he kävivät siilipuolustukseen, ja syntipukki löydettiin henkilöstä, joka oli rohjennut haastaa valvovat viranomaiset. Peruspalveluministeri esiintyi TV-uutisissa ja syytti *Partista* ilmoitusvelvollisuuden rikkomisesta.[246] Kafkamainen tarina viranomaisista mutta ei valitettavasti niin harvinainen kuin mitä veronmaksajana toivoisi.

Sittemmin on tullut selväksi, että rokotteen ja narkolepsian välillä on syy-yhteys, mutta mekanismi on edelleen osin hämärän peitossa. Luultavasti narkolepsiariskiin vaikuttivat sekä rokotteen aktiivinen komponentti, inaktiiviset influenssavirukset sekä käytetty adjuvantti eli immunologinen tehosteaine.[247] THL:n toiminta Pandemrix-farssissa oli monessa mielessä epäonnistunutta. Yleisölle syntyi kuva salailevasta virkamieskoneistosta, joka keskittyi oman selustansa suojelemiseen kansalaisista välittämättä. Lääketuotannon kannalta merkityksellinen asia on se, että jälleen kerran kyse oli taas aktiivisten aineiden aiheuttamista haitoista, ei siitä, miten ne oli tuotettu.

Itsellenikään ei muodostunut kovin hyvää kuvaa THL:n kyvystä toimia avoimin mielin kansakunnan parhaaksi, kun vuonna 2007 ehdotin heille parempaa varautumista influenssapandemiaan adenovirus-pohjaisella rokotteella, joka voitaisiin valmistaa muutamassa viikossa.[248] Tapaamista oli vaikea sopia. Laitoksen asiantuntijoiden kalenterit olivat täynnä, tai asia ei ollut heidän mielestään ehkä riittävän tärkeä. Sen jälkeen virkamiesten pitkät kesälomat olivat lähestymässä, ja lopulta syksyllä he peruuttivat koko tapaamisen. THL ei lopulta halunnut kuulla ajatuksiani pandemiaan varautumisesta. Toisin kuin *Partinen*, vältyin sentään ministeritason haukuilta ja julkiselta mustamaalaukselta.

Lääketieteessä lääkärin keskeinen tehtävä on punnita hoitotoimenpiteiden hyötyjä ja haittoja ja erityisesti suhteuttaa hyöty-haittasuhde taudin vakavuuteen. Tällä perusteella tarvittaisiin täysin erilaiset tuotantostandardit tilanteessa, jossa on kyse esimerkiksi terveiden ihmisten rokottamisesta tai jonkin lievän vaivan hoitamisesta ja silloin kun hoidetaan henkeä välittömästi uhkaavia vakavia sairauksia.

GMP-säännöstö saattaa kuulostaa standardilta, mutta se ei ole pysyvä vaatimuskokoelma. *Farmakopeaan* lisätään joka vuosi jokin vaatimus tyypillisesti siksi, että jossakin viranomaiskokouksessa on keksitty jokin uusi teoreettinen riski. Vaikka ei olisi mitään käytännön kokemusta siitä, että asialla olisi potilaiden kannalta merkitystä, testi lisätään listaan varmuuden vuoksi. Ei ole valvovien virkamiesten päänsärky miettiä, paljonko se maksaa. Lääketieteessä käyttöön otettavien toimenpiteiden tarpeellisuus on perusteltava, sillä kaikista lisätoimista tulee kustannuksia. Regulaatiossa ei tarvita minkäänlaista tieteellistä näyttöä mistään, vaan jonkun ekspertin mielipide on riittävä.

Lääketieteen sääntelyssä vallitsee vahva kaksinaismoraali. Hoitojen ja lääkkeiden tehon osoittamisessa ollaan äärimmäisen tarkkoja ja vaativia. Usein tarvitaan lukuisia satunnaistettuja kolmannen vaiheen tutkimuksia, jotka maksavat satoja miljoonia euroja. Viranomaisvaatimusten tiukentumiseen ei vaadita sen sijaan minkäänlaista todistusaineistoa. Moni kunnianhimoinen regulaattori haluaa ”saada jotain aikaiseksi” eli lisätä jonkin säädöksen tai testin, joten on luonnollista, että vaatimukset tiukkenevat joka vuosi.

Regulaatio on läheistä sukua muillekin byrokratian muodoille. Ei ole vastavoimaa, joka estäisi byrokratiaa lisääntymästä jatkuvasti luontaisen taipumuksensa mukaisesti. Ylimitoitettu sääntely on vakavampi ongelma kuin esimerkiksi ylimitoitettu valtionhallinto. Edellä mainittu aiheuttaa ihan oikeita haittoja ihmisille, kun taas jälkimmäinen aiheuttaa lähinnä turhia kuluja. Ihmisiä kuolee, ja he kärsivät turhaan sen vuoksi, että regulaattoreilla on liikaa aikaa, valtaa ja energiaa heittää kapuloita lääketieteen rattaisiin. Onko ylimitoitettuun byrokratiaan ratkaisua? Jos jokin helppo ratkaisu olisi olemassa, se olisi otettu käyttöön kaikkialla, sillä lähes kaikki länsimaat painivat ylisuureksi kasvaneen virkamieskoneiston aiheuttaman kustannusrasitteen kanssa.

Orwellilaiseen tyyliin byrokratiaa lähdetään yleensä purkamaan perustamalla byrokratianpurkutyöryhmä. Sille palkataan sihteeri, ja pian heitä on useita. Lisäksi tarvitaan lisäksi paikallisjaostot, sitten kansallinen kattojärjestö, johon palkataan työntekijät. Matkakulut ja kokouskulut kasvavat, järjestetään tutustumismatkoja muiden maiden byrokratianpurkuseminaareihin, jossa sadat virkamiehet kertovat suunnitelmistaan byrokratian vähentämiseksi. Kirjoitetaan pitkiä mietintöjä ja syvällisiä lausuntoja, perustetaan nettisivut, blogi ja Byrokratian Purku -kausijulkaisu. Tiedotusosasto pitää huolen, että työryhmän työ näkyy medioissa tarpeeksi tiheästi ja positiivisessa valossa. Työntekijöiden ja osallistujien koulutukset ja kokoukset alkavat viedä enemmän ja enemmän aikaa, ja kohta tarvitaan oma osasto johonkin ministeriöön. Osastolle tarvitaan johtajia, sihteereitä, talouspäälliköitä ja assistentteja, joilla kaikilla on pysyvä työsuhde, pitkät lomat ja palkat työehtosopimusten mukaan. Budjetti kasvaa ja kasvaa.

Angloamerikkalaisten maiden ulkopuolella ei ole potilas- tai lääkärijärjestöjä, jotka äänekkäästi vaatisivat parempaa pääsyä käsiksi uusiin lääketieteellisiin teknologioihin. Tutkimusyhteisössä keksitään aivan tarpeeksi uutta koko ajan, ja bioteknologiayritykset kyllä suorittaisivat tutkimuksia ainakin biotech-kulttuurin maissa, jos aikaisen vaiheen kliinisten tutkimusten suorittaminen olisi halvempaa. Paitsi että potilaiden edun puolustajat puuttuvat, tilannetta vaikeuttaa se, että regulaattoreiden toiminta elättää kokonaista teollisuushaaraa. On kymmeniä tai satoja GMP-tuotantoon ja siihen liittyvään testaukseen erikoistuneita yrityksiä. Niillä on Brysselissä ja Washington DC:ssä lobbarinsa, jotka pitävät huolen siitä, ettei vaatimustaso laske ja että heidän asiakkaansa voivat ylläpitää astronomisia hintojaan GLP (engl. *good laboratory practices*) -leiman varjolla. GLP on GMP -normistoa muistuttava ”standardi”,

joka liittyy lääkkeille tehtävien testien validointiin.

Jokin tuotantoerälle tehtävä testi voi tutkimuslaboratoriossa maksaa esimerkiksi 100 euroa. Jos sama testi tehdään GLP-vaatimusten mukaisesti, se voi maksaa 10 000 euroa. Tuotantoerälle tehdään kymmeniä testejä. Sen lisäksi, että lääkekehitysyritys joutuu maksamaan testistä satakertaisen hinnan saadakseen Euroopan *Farmakopean* edellyttämän GLP-leiman, se joutuu opettamaan testin tekemisen GLP-toiminnasta vastaavalle yritykselle ja käyttämään resursseja siihenkin.

Puhtaita viruksia likaisiin kasvaimiin

Onkologit tietävät, että kasvaimet ovat saastaisia. Niissä kasvaa yleisesti erilaista bakteeria tai hiivaa, ne saattavat haista pahalle ja erittää vastenmielistä mätää.[249] Potilaiden tulehdusarvot ovat usein koholla ilman näkyvää tulehdusta missään kasvaimen ulkopuolella. Jos tähän pesäkkeeseen halutaan kuitenkin ruiskuttaa jotakin, injisoitavan lääkkeen tulee olla puhdistettu ultra-steriilisti. Lisäksi on osoitettava, että siinä ei ole minkäänlaisia mikrobeja, mukaan lukien eksoottiset pöpöt, joita ei ole tavattu missään Saharan pohjoispuolella. Vaikka hoito annettaisiin suonensisäisesti, sitä ei anneta steriiliin tilaan. Jo pelkkä ihon läpi pistäminen kontaminoi neulan, sillä iho ei puhdistu mikrobeista pelkällä alkoholilla pyyhkäisyllä. Muutenkin ajatus ihmiselimistön steriiliydestä voidaan unohtaa. Esimerkiksi suolistossa on enemmän bakteereita kuin elimistössä on soluja. Suu ja muut limakalvot ovat täynnä pöpöjä.

Kun Oncos otti tuotannon vastuulleen, laatuvastaavaksi nimitettiin työntekijä, joka halusi tietenkin tehdä hyvää työtä ja onnistuikin siinä. Tuotanto siirtyi askeleen lähemmäksi teollista GMP-tasoa, mikä lisäsi kustannuksia. Asia, josta emme päässeet yksimielisyyteen, oli Oncosin oman tuotannon spesifikaatiot toisin sanoen se, mitä vaatimuksia itse halusimme asettaa tuotantoerälle. Seuraava virus, joka oli tarkoitus ottaa käyttöön ATAP-ohjelmassa, kooditti

monoklonaalista vasta-ainetta immunosuppressiivista CTLA4-molekyyliä kohtaan (ks. edellä oleva *Lisää transgeenejä koodittavia viruksia* -kappale s. 157).[250]

Tämän viruksen aseistusmolekyyli on niin iso, että se juuri ja juuri mahtuu virukseen, minkä vuoksi viruksen pakkautuminen on hitaampaa kuin yleensä. Jos solun pitää pakata satatuhatta ”matkalaukkua”, ja jokainen niistä pitää saada aivan täyteen, prosessi on hitaampi kuin jos matkalaukkuihin voi viskellä tavarat huolettomasti. Pakkautumisen hitaus johtaa siihen, että viruksen funktionaalinen tiiteri, toimintakykyisten virusten osuus, on matalampi kuin joissakin muissa viruksissa. Tällä ei kuitenkaan ole merkitystä potilaan kannalta, sillä virus uusiutuu paikallisesti. Aktiivisen viruksen osuus kokonaismäärästä on oleellinen perinteisissä geeniterapiavektoreissa, koska ne eivät jakaudu, vaan sisään laitettu virus on kaikki, mitä on käytettävissä hoitovaikutuksen aikaansaamiseksi. Onkolyyttisten virusten kohdalla tiitereiden suhde on vain ulkoinen ominaisuus, kuten ihmisillä sininen, vihreä tai ruskea silmien väri, eikä sillä ole muuta merkitystä. Oli turhauttavaa, etten tullut tässä asiassa ymmärretyksi, sillä tuotanto hidastui huomattavasti sen vuoksi, eikä virus päätynyt ikinä potilaiden hoitoon.

Samaan aikaan suomalainen onkologiyhteisö pohdiskeli suhtautumistaan yksilölliseen hoitoomme. Ensimmäinen GMCSF-julkaisumme herätti mediassa suurta mielenkiintoa, mikä ei jäänyt huomaamatta julkisen sektorin kollegoiltamme. Suomen Onkologiayhdistys, jonka mielipidejohtajiin minut Suomeen ”rekrytoinut” professori kuului, julkaisi nettisivuillaan kritiikkiä artikkelista. Kirjoituksessa vihjailtiin, että Onkologiayhdistys ei uskonut tuloksiamme, mutta siinä ei esitetty mitään yksityiskohtaisia väitteitä vaan tyydyttiin epämääräiseen sanailuun. Olin yhdistyksen jäsen, mutta minulta ei tietenkään kysytty mitään ennen vihjailujen julkaisemista netissä tai sen jälkeen. Tarkoituksena ei selvästikään ollut selvittää mitään vaan ainoastaan mustamaalata. Kaikki yhdistyksen hallituksen jäsenet olivat julkisen sektorin palveluksessa olevia kollegoja.

Toinen mieleenpainuva episodi liittyi toiveisiimme tehdä kliini-

nen tutkimus eräässä harvinaisessa syöpätyypissä, mikä edellyttäisi koko Suomen laajuista yhteistyötä. Tässä syöpätyypissä virushoitojen tulokset olivat yllättävän hyviä. Kyseisen erikoisalan mielipidejohtajat toivoivat pääsevänsä tutustumaan potilashoitojen tuloksiin, joten järjestimme tapaamisen, joka osoittautui täysin turhaksi. He olivat päättäneet jo etukäteen kantansa, joka oli: heidän mielestään virushoidot eivät toimineet. Röntgenlääkäri näytti heille kuvia siitä, miten kasvaimien kasvu oli pysähtynyt tai pesäkkeet olivat pienentyneet ja jopa hävinneet. Virushoidetut potilaat elivät selvästi pidempään kuin julkisesta sairaalasta poimitut verrokit, hoitojen turvallisuus oli hyvä, ja osa potilaista oli ollut stabiileja jo vuosia geeniterapian jälkeen, kun muut hoidot oli todettu heidän kohdallaan tehottomiksi.

Jos tilanne ei olisi ollut niin surullinen, niin se olisi ehkä naurattanut, sillä mielipidejohtajien johtopäätös oli jotain aivan muuta kuin mitä he silmiensä edessä näkivät. Ehkä ajatus siitä, että pienessä Suomessa joku oli tehnyt jotain merkittävää, tuntui heistä liian pelottavalta ollakseen totta. He olivat tottuneet siihen, että kaikki relevantti informaatio tulee jostain muualta, Yhdysvalloista tai vähintään joistakin isoista eurooppalaisista tutkimuskeskuksista. Psykologisesti oli helpompaa kieltää tosiasiat kuin muuttaa suhtautumistaan. Oli selvää, ettei heidän kanssaan kannattanut jatkaa, vaan tutkimusta alettiin puuhamaan heidän yhdysvaltalaisten kollegojensa kanssa, jotka olivat huomattavasti kiinnostuneempia ja pystyivät suhtautumaan dataan objektiivisesti.

Näistä episodeista seurasi paljon henkilökohtaista kärsimystä ja yleistä surumielisyyttä. Hyvä puoli oli se, että tukijat erottuivat muista. Omissakin joukoissamme tapahtui harventumista, sillä jotkut kanssakirjoittajat uskoivat mieluummin ilkeämielisiä juoruja kuin omia tuloksiamme, ja muutama ilmoitti haluavansa ottaa etäisyyttä virushoitoihin.

Sen sijaan vahvin tukijamme, Docrateen ylilääkäri *Timo Joensuu* pysyi lujana, vaikka vastatuuli yltyi ajoittain myrskyksi. Monilahjakkaana henkilönä *Timo* on ollut keskeinen tekijä monessa ATAP-ohjelman kriittisessä vaiheessa. Hän auttoi potilasvalinnoissa, otti vastaan hoitopotilaita, jos olin itse matkoilla, kommentoi potilashoitojen tuloksista kertovia artikkeleita, ja hänellä oli jopa rooli Oncosin laboratorion rahoituksen järjestämisessä.

Jos aloin epäillä hoito-ohjelman mielekkyyttä – valitettavasti sellaisia hetkiä tuli aika ajoin, kun olimme joutuneet jonkin julkisen ryöpytyksen kohteeksi – *Timo* pystyi aina muistuttamaan minua siitä, minkä vuoksi hoidot oli aloitettu. Timon järkähtämätön luottamus ja tuki herättävät valtavan määrän lojaaliutta. Kaikki nämä kolme ovat ominaisuuksia, joista ei ole runsaudenpulaa akateemisella kampuksella.

Toinen vahva tukija on ollut Transplantaatiolaboratorion johtaja *Risto Renkonen.* Hän on tehnyt erinomaista työtä lääketieteellisen tiedekunnan dekaanina vuodesta 2009, ja ilman häntä olisimme olleet useasti vaikeuksissa hoitoja vastustavien tahojen kanssa.

Advanced Therapy Access Programin, ATAP -hoito-ohjelman loppu

Lopun alun tunnelmaa oli ilmassa jo syksyllä 2011. Oncosin operatiivinen johto oli sitä mieltä, että ATAP oli liian kallis ja ettei siitä ollut tarpeeksi hyötyä yritykselle. Hoito-ohjelmaa sääntelevä viranomaistaho, FIMEA oli pikku hiljaa puristanut ruuveja tiukemmalle tuotantovaatimusten suhteen, mikä entisestään lisäsi kustannuksia. Syöpälääkärinä halusin jatkaa potilaiden auttamista ja olin myös vahvasti sitä mieltä, että tekemällä voisimme oppia. Yrityksissä toimitusjohtaja tekee kuitenkin lopulliset päätökset, joten ymmärsin, että näkemykseni tulisi lopulta jäämään tappiolle.

Hoito-ohjelma linkutti vielä viimeisillä voimillaan, kun pommi putosi yliopistoryhmääni. Olin viemässä poikaani ja hänen kolmea kaveriaan futistreeneihin 15.11.2011, kun sain Oncosista sähköpostin. Seuraavana päivänä tuli lisää postia. Minulle kerrottiin, että Oncos aikoi käynnistää sisäisen tutkimuksen siitä, olinko piilotellut

heiltä tieteellisiä erimielisyyksiä, joilla oli merkitystä Oncosin kannalta. Kävi ilmi, että toimitusjohtaja oli tavannut yliopistoryhmäläisiäni minun tietämättäni, ja koska hänellä ei ollut tieteellistä koulutusta, hän oli ilmeisesti yllättynyt siitä, että ihmiset olivat asioista eri mieltä.

Eräs esimerkki liittyi kliiniseen tutkimukseen, joka meillä oli suunnitteilla koirapotilailla. Virus oli tuotettu samaan tapaan kuin sitä olisi tuotettu ihmisiä varten, mutta ryhmässä oli tutkija, joka oli sitä mieltä, että tuotantotapa ei ollut tarpeeksi laadukas. Tri X oli yksi ryhmämme vanhimmista jäsenistä, mutta hänen taustansa oli aivan erilaisessa työssä kuin siinä, jota hän teki meillä. Hänellä oli vain pinnalliset tiedot onkolyyttisistä viruksista ja geeniterapiasta, eikä hänellä ollut aiempaa kokemusta laboratoriolöydösten translaatiosta potilaisiin, ihmisiin tai eläimiin. Tri X sanoi ohjattavalleen aikovansa tehdä koiratutkimuksesta viranomaiskantelun, minkä vuoksi ko. ryhmäläinen piti siirtää toisen seniorin ohjattavaksi.

Suhtautuminen potilaiden erilaisuuteen muodostuu ongelmaksi pienelle osalle tutkijoita, jotka eivät ole saaneet lääketieteellistä koulutusta ja jotka joutuvat tekemisiin kliinisen datan kanssa. Jokainen ihminen on erilainen, jokainen kasvain on erilainen, kun taas laboratoriossa solulinjojen solut ovat identtisiä. Sama pätee myös sisäsiittoisiin jyrsijäkantoihin, joissa jokainen hiiri on sisarustensa identtinen kaksonen. Muutamalle ryhmäläiselle translationaalinen tutkimus tuntui liian vaikealta, ja he halusivat keskittyä perustutkimukseen.

Vaikka CGTG:ssä oli työskennellyt tuohon mennessä yli 60 tutkijaa, huonosti sopeutuvien osuus oli lopulta hyvin pieni. Kaikki heistä olivat ei-lääketieteilijöitä, joten eräs ratkaisu olisi ollut muuttaa rekrytointistrategiaa. Uskoin ja uskon edelleen, että rikas yhdistelmä erilaisia koulutustaustoja johtaa lopulta parhaaseen ryhmätyötulokseen. Suurin osa ei-lääketieteilijöistä ja kaikki lääketieteilijät tarttuivat innostuneesti tilaisuuteen tehdä työtä, jolla olisi välitön merkitys potilaiden kannalta. Vaikka joku olikin eri mieltä jostakin yksityiskohdasta, en pitänyt sitä ongelmana, sillä en ole itse ikinä

pelännyt ilmaista mielipidettäni. Erilaiset näkökulmat tuovat tieteelliseen työhön juuri sen rikkauden, josta syntyvät uudet ideat ja keksinnöt. Jos erilaiset mielipiteet kielletään, tiede ei etene eivätkä nykyisten ajattelumallien, luulojen ja taikauskojen virheet paljastu. Ilman luovaa erimielisyyttä nuorista fiksuista aivoista ei saada irti kaikkea.

Kaikki erimielisyydet eivät kuitenkaan ratkea kompromissilla. Joskus täytyy tyytyä siihen, että ollaan yhtä mieltä siitä, että ollaan eri mieltä. Jälkikäteen on kuitenkin myönnettävä, että syksyllä 2011 ryhmään oli hiipinyt epäharmoniaa, sillä en ollut ehkä täysin sisäistänyt sitä, miten vierasta potilassaineisto voi olla perustutkijalle. Epäharmonia syveni koska en pystynyt antamaan tarpeeksi omaa aikaani kaikille tutkimusryhmäläisille. Vuosien myötä jaksoin ja halusin tehdä töitä hieman vähemmän. Vuonna 2011 halusin olla joskus iltaisin kotona lasten kanssa. Itseohjautuville ja lahjakkaille tutkijoille oli luultavasti vain eduksi, kun he saivat huseerata rauhassa, kokeilla omia siipiään ja itsenäistyä, kun taas osa olisi hyötynyt siitä, jos minulla olisi ollut enemmän aikaa keskustella heidän kanssaan.

Kenelle tahansa esimiehelle on haastavaa ymmärtää alaistensa ”käyttöjärjestelmää”. Jokaisella on omansa, eikä käyttöopasta ole olemassa, joten ainoa keino oppia on kokeilla, aivan kuten lapset oppivat käyttämään tabletteja ja älypuhelimia. Ajan myötä suurin osa käyttöjärjestelmistä on opittavissa, mutta se edellyttää vuorovaikutusta. Eräät käyttöjärjestelmät ovat monimutkaisempia kuin toiset. Jotkut ovat niin monimutkaisia, että niistä on vaikea päästä perille, vaikka satsattaisiin kuinka paljon aikaa ja energiaa. Joskus käyttöjärjestelmässä voi olla vakavia bugeja, jotka paljastuvat vain tietynlaisissa olosuhteissa.

Tri X oli vienyt koiratutkimukseen liittyvän tuotantoerimielisyytensä tiedekuntaan ja liittänyt kanteluunsa runsaslukuisen kokoelman muita vuosien varrella kertyneitä kaunoja. Eräs tiedekunnan johtajista, joka ei kuulunut tukijoihimme, kannusti Tri X:ää panemaan asiat paperille. Tällainen virallinen dokumentti päätyy yliopiston johtosäännön mukaisesti automaattisesti kanslerille, joka

on vastuussa ”eettisten asioiden” tutkimisesta. Yliopiston johtosääntö on pikkutarkka tällaisten asioiden suhteen, sillä syytökset ”eettisistä ongelmista” ovat yliopiston hallinnon painajainen. Ne kiinnostavat yleensä mediaa, koska aiheesta on helppo kirjoittaa mehukkaita artikkeleita. Siksi jokainen väite eettisistä ongelmista johtaa viralliseen esiselvitykseen, jolloin yliopistoa ei ainakaan voida syyttää salailusta. Valitettavasti prosessiin ei kuulu vaihetta, jossa kantelun tekijä ja kohde joutuisivat istumaan alas ja keskustelemaan. Itse asiassa kukaan ei kertonut minulle koko asiasta. Kuulin siitä Oncosin edustajilta.

Kun pallo oli heitetty kanslerille, prosessi alkoi kulkea omaa, verkkaista tahtiaan. Yliopistoihmiset rakastavat juoruilua, eikä mikään ole kiihottavampaa kuin esitutkimus ”eettisistä asioista”. Ihmisluonto on sellainen, että jokaisessa syytöksessä oletetaan olevan jotain perää. *”Ei savua ilman tulta”*, ja juorut alkavat pian elää omaa elämäänsä. Periaate, jonka mukaan henkilö on syytön kunnes hänet on todettu syylliseksi, ei valitettavasti päde oikeassa elämässä. Tutkimusryhmämme moraali vajosi, ja useita tutkijoita siirtyi muualle.

Kyseessä oli selvästi elämäni vaikein ammatillinen jakso. Olin taistellut hampaat irvessä ryhmän puolesta, olin järjestänyt tutkimusryhmäläisille rahoituksen, luonut ympäristön, jossa oli mahdollista tehdä korkealaatuista tutkimusta, viettänyt pitkiä iltoja ja viikonloppuja tutkijoiden projektien ja apuraha-anomusten parissa, lobannut vasemmalle ja oikealle, kohdannut kollegojeni kritiikin... Vaikka tri X:n julkaisuluettelosta saattoikin nähdä, että hän ei ollut erityisen tuottelias, annoin hänelle ohjattavaksi opiskelijoita sekä avustavan teknikon. Kun yhteistyöstä ensimmäisen kanssa ei tullut mitään, järjestin hänelle toisen. Kun hän ilmoitti, että hän ei halunnut halua työskennellä ihmisdatan kanssa, hänet siirrettiin toiseen projektiin. Olisi pitänyt muistaa *Napoleonin* tärkein sääntö, jonka mukaan epäonnistuneen kenraalin joukkoja ei pidä vahvistaa, sillä se vain pahentaa tappioita.

Kanslerin esitutkintakomitea teki työnsä perinpohjaisesti, ja ra-

porttia jouduttiin odottamaan useita kuukausia. Tri X:n väitteet ja kannanotot eivät saaneet puoltoa esitutkijoilta. Kumpikin heistä oli lääkäri, joilla oli kokemusta ”eettisistä asioista”, ja kummallakin oli taustaa perustutkimuksessa, mutta kumpikaan ei ollut kliinikko eikä luultavasti hoitanut yhtään potilasta neljäänkymmeneen vuoteen. Kummallakaan ei ollut osaamista geeniterapiassa, onkologiassa tai kliinisessä translaatiossa. Siksi heillä oli omia kysymyksiään liittyen potilashoitoihin sekä erityisesti hoitojen ja tutkimuksen väliseen erosta.

Kuten lakimiesystäväni totesi, jos kenen tahansa ihmisen tai ihmisjoukon, kuten tässä tapauksessa, kirjallinen tuotanto, esimerkiksi 1000 sivua tekstiä ja 5000 graafista esitystä, otetaan pikkutarkkaan jälkikäteistarkasteluun, on selvää, että epätäydellisyyksiä voi löytyä. Kuinka moni journalisti tai tiedemies selviäisi tällaisesta tutkimuksesta ilman, että mitään korjattavaa löytyy jälkiviisauden tuomalla tarkkakatseisuudella? Esitarkastajat löysivätkin joitakin pieniä asioita tutkimusryhmäläisteni kirjoittamista artikkeleista, joissa olin viimeinen eli vastaava kirjoittaja. Yliopistotiimeissä, joissa koulutetaan tutkijoita, ensimmäinen kirjoittaja on yleensä se, joka on tehnyt suurimman osan analyyseistä ja valtaosan kirjoitustyöstä, mutta kaikki kirjoittajat ovat yhteisvastuussa tekstistä. Meidän artikkeleissamme oli 10–20 kirjoittajaa, joten tri X:n väitteet koskivat itse asiassa kaikkia kirjoittajia. Viimeksi mainittuna kirjoittajana minä kuitenkin kannoin vastuun. Vaihtoehtoina oli joko hyväksyä esitarkastajien lausunto tai vaatia täyttä tutkimusta. Jälkimmäinen olisi kestänyt 6–12 kuukautta, eikä ollut helppoa arvioida, ketkä olisivat tutkijoina. Pahimmillaan se olisi voinut olla joku, joka oli sitä mieltä, että ihmisten hoitaminen kokeellisilla hoidoilla oli lähtökohtaisesti epäeettistä. Piste.

Tapasin kerran erään arvostetun perustutkijan, joka silmäänsä räpäyttämättä väitti julkisesti, että suurin ongelma lääketieteessä on se, että potilaita altistetaan uusille lääkkeille ennen kuin niitä on tutkittu tarpeeksi laboratoriossa. On vaikea uskoa, että hän olisi pitänyt piti kliinisiä tutkimuksia ylipäänsä epäeettisinä, tai sitä, että

hän ei olisi tuntenut prekliinisten mallien huonoa ennustearvoa ihmisten suhteen. Luulen, että motiivina oli rahoituksen lisääminen hänen omalle tutkimusalalleen, joka oli puhdasta perustutkimusta solulinjoilla. Hän oli niin monta kertaa toistanut fraasiaan, että oli itsekin alkanut uskoa siihen, vaikka sen tarkoituksena oli alun perin ollut vain rahoituksen varmisteleminen. Tapaus oli kuitenkin mielessäni, kun aprikoin, kehen olisin voinut törmätä täydessä tutkinnassa. Tuolla tavalla asennoitunut tutkija olisi varmasti ristiinnaulinnut meidät, koska olimme rohjenneet hoitaa potilaita, ja olin jo oppinut, että akateemisessa maailmassa oli yllin kyllin ihmisiä, joilla oli jotakin tekemisiämme vastaan. Kuten vertaisarviossa, henkilöt, jotka ovat puolueettomia eivätkä liity asiaan millään tavalla, eivät varmastikaan käyttäisi vapaa-aikaansa tällaiseen, vaan prosessiin osallistumiseen on jokin muu syy. Suursijoittaja *John Doerr* on sanonut: *”No conflict, no interest.”*; *”Ei eturistiriitaa, ei intressiä.”*

Ilmapiiri tutkimusryhmässämme oli hyinen. Viisivuotinen tutkimusprofessuurini oli lähestymässä loppuaan, eikä jatkosopimusta ollut allekirjoitettu, koska minuun kuulemma kohdistui jokin ”eettinen epäily”. Oncos oli sulkenut kokeellisen hoito-ohjelman. Oncosin ensimmäinen kliininen tutkimus oli juuri alkanut, ja negatiivinen julkisuus olisi voinut vaikuttaa siihen haitallisesti. Ainakin rahoitusneuvottelut tutkimuksen jatkamiseksi ensimmäisen vaiheen jälkeen olisivat vaikeutuneet. Päätin purra hammasta, nielaista katkeran kalkin ja siirtyä elämässä eteenpäin. Vaikka en ollutkaan samaa mieltä kaikista esitutkijoiden raportin yksityiskohdista, antaisin asian olla, ja suuntaisin energiani jälleenrakennukseen, jos roihun jälkeisestä tuhkakasasta olisi pelastettavissa jotakin.

Siirtyminen eteenpäin ei kuitenkaan ollut niin helppoa. Toimeenpaneva elin yliopistossa on rehtori, joka otti lempeän asenteen kanslerin lausuntoon. Tämä oli positiivinen yllätys, sillä siihen asti hallinto oli vaikuttanut kiinnostuneelta lähinnä oman selustansa turvaamisesta ja yliopistolle tulevan negatiivisen julkisuuden minimoimisesta. Kukaan ei yllättynyt, kun tri X totesi olevansa ratkaisuun tyytymätön ja vei asian Tutkimuseettiseen neuvottelukuntaan, joka on valtakunnan johtava tutkimuseettinen elin. TENK ei kuitenkaan ottanut asiaa käsittelyyn, koska esitutkinta oli ollut poikkeuksellisen perusteellinen. Kansleri oli ilmeisesti ottanut tämän huomioon ottaessaan tiukan kannan esitutkijoiden löytämiin pieniin epätarkkuuksiin, vaikka tutkimuksien etiikassa tai tieteellisessä laadussa ei mitään vikaa ollutkaan. Jos hän ei olisi ottanut tiukkaa kantaa, TENK olisi ehkä alkanut tutkia asiaa. Kuitenkin, jos tämäntyyppinen kompromissi on tyypillinen ratkaisu näissä tilanteissa, kanteluista tulee tavallaan itseään toteuttava yhtälö. Jos yliopisto päätyy tiukan oloiseen lauselmaan lepyttääkseen kantelijaa, minimoidakseen negatiivisen julkisuuden ja varmistaakseen, ettei yliopistoa voida syyttää ryhmänjohtajansa suojelemisesta, kantelun sisällöllä ei itse asiassa ole merkitystä lopputuloksen kannalta.

Vuonna 2013 eräässä lääketieteen alan lehdessä oli heikkolaatuinen artikkeli tutkimusetiikasta. Muiden tapausten ohella siinä mainittiin myös tri X:n valitukset. Vaikka kyse oli tutkimusetiikasta, jonka oleellisimpia näkökohtia ovat julkaisutoiminnan todenmukaisuus ja tarkkuus, artikkelissa sekoitettiin autuaasti keskeisimmät termit, kuten vilppi ja piittaamattomuus. Syytettyjen nimet oli mainittu ja syytteet lueteltu, mutta syytetyiltä ei ollut pyydetty kommentteja, jolloin lukijoille syntyi virheellinen käsitys syytteiden todenperäisyydestä. Pyysin toimittajaa korjaamaan asiavirheet, mutta hän muutti vain yhden sanan artikkelin nettiversiossa. Kuinkahan monta journalistin eettisten ohjeiden[251] pykälää tuli rikottua tässä tutkimusetiikasta kertovasta artikkelissa?

Lehden olisi voinut viedä oikeuteen tai tehdä kantelun Julkisen sanan neuvostoon, mutta se olisi vain pahentanut asiaa lisäjulkisuuden myötä. On mielenkiintoista, että toimittajat voivat julkaista artikkeleita ilman mitään vaatimusta niissä esitettyjen väitteiden todenperäisyydestä ja tarkkuudesta, vaikka artikkelin aiheena olisi on julkaisujen todenperäisyys ja tarkkuus. Internetin aikakaudella nettiversioiden tekstit löytyvät googlettamalla tuomiopäivään asti, tai näin ainakin luulin. Google toimii niin, että mitä useammin jotakin linkkiä klikataan, sitä ylemmäs se nousee hakutuloksissa, mikä

puolestaan lisää klikkauksia. Jos artikkelissa on provokatiivinen otsikko – tai kuten tässä tapauksessa virheellinen ja harhaanjohtava – ja nettilehti on taitavasti optimoitu, artikkeli voi nousta Googlen hakulistauksessa nopeastikin. Aluksi artikkeli oli nimelläni tehdyssä haussa sivun 10 paikkeilla, mutta pian se oli etusivulla ja lopulta listan ensimmäinen. Muilla hakukoneilla artikkelia ei löytynyt ollenkaan. Etsiessäni neuvoja sen suhteen, mitä asialle olisi voinut tehdä, löysin useasta paikasta – googlettamalla, kuinkas muutenkaan – yksinkertaisen neuvon olla yhteydessä lehden päätoimittajaan. Onnekkaasti päätoimittaja oli vastikään vaihtunut, joten olin optimistinen. Kolmenkymmenen minuutin puhelinkeskustelun jälkeen uusi päätoimittaja sanoikin poistavansa virheitä sisältävän artikkelin. Sen jälkeen olin yhteydessä Googleen, pyysin heitä päivittämään sivun, ja vuorokautta myöhemmin ongelma oli pois pyyhitty.

Opin, vaikka olisin voinut jättää sen väliinkin, miten suuri merkitys on sillä, jos Googlella löytyy jokin epäedullinen artikkeli. Se voi tahrata ihmisen maineen pitkäksi aikaa tai pysyvästikin, sillä moni ihminen uskoo, mitä internetissä lukee. Se saattaa poikia myös jatkokirjoituksia, jotka perustuvat virheelliseen alkuperäistekstiin., ja vaikka artikkeli olisi suomeksi, vaikutus on maailmanlaajuinen. Tämä konkretisoitui ollessani käymässä Saksassa, kun tuttavani halusi näyttää, mitä hän oli löytänyt googlettaessaan nimelläni. Hän vain painoi translate-nappia, ja suomenkielinen artikkeli oli hänen ruudullaan saksaksi. Mainitusta artikkelista saamani palautteen perusteella, vaikuttaa yllättävän yleiseltä ilmiöltä googlettaa henkilö, jota ollaan menossa tapaamaan. Esimerkiksi potilaat tuntuvat googlettavan lääkärinsä rutiininomaisesti.

Esiselvitys vastineineen oli kestänyt kaikkiaan kahdeksan kuukautta, ja sillä välin moni asia oli muuttunut potilashoidoissa. Riskien minimoimiseksi Oncos päätti lopettaa uusien potilaiden ottamisen ohjelmaan heti tri X -episodin alettua. Koska jo hoidossa olevien potilaiden hoitojen keskeyttäminen olisi ollut epäeettistä, hoitoja jatkettiin huhtikuuhun 2012 asti, jolloin FIMEA kielsi olemassa olevien viruserien käytön ja edellytti uusia tuotantoeriä tuo-

reimpien ja tiukempien vaatimusten mukaisesti.

FIMEA:ssa tiedettiin, että Oncos oli rakentanut oman tuotantolaboratorionsa, joten sääntelyviranomaisemme todennäköisesti arvioi, että nyt oli mahdollista edellyttää tiukempia tuotantovaatimuksia. Viranomaiset eivät luultavasti tienneet, että Oncos ei käyttänyt laboratoriotaan tuotantoon potilaita varten vaan prosessikehitykseen suuremman skaalan teollista tuotantoa varten. Sen vuoksi laboratoriota ei voitu käyttää ATAP-virusten tuotantoon.

FIMEA:n tuoreimmat vaatimukset nostivat tuotannon hintaa huomattavasti, ja oman henkilökohtaisen arvioni perusteella (kyseessä eivät ole Oncosilta saadut luvut) viruserien tuottaminen uudelleen olisi maksanut noin miljoona euroa. Oncosin olisi pitänyt investoida kymmeniä tuhansia euroja lisää kutakin hoidettua potilasta kohti, vaikka käytettävissä oli jo viruseriä, joiden käyttö potilaissa oli ollut turvallista ja tehokasta.

Lääkärinkin matematiikantaidoilla ymmärsin, että yhtälö ei tulisi toimimaan. Käytännössä uudet tuotantovaatimukset ja vanhoja eriä koskeva kieltopäätös lopettivat ATAP-ohjelman. Vaikka tri X:n edesottamukset sijoittuivat samoihin aikoihin ja hän oli ollut yhteyksissä eri viranomaisiin, hänen toiminnallaan ja FIMEA:n päätöksillä ei ilmeisesti ollut kuitenkaan yhteyttä. En ole ainakaan löytänyt viitteitä siitä. FIMEA:n päätösten myötä ATAP olisi joka tapauksessa loppunut keväällä 2012. Oncosin operatiivinen johto halusi keskittyä yhden viruksen kehittämiseen ja tehdä Oncosista tyypillisen yhden tuotteen start-up-firman. Oncosin hallituksessa sen sijaan oli enemmän innostusta potilashoitoihin. Siellä uskottiin siihen, että hoidoista voisi voitaisiin oppia paljonkin ja että olisi mahdollista viedä useita viruksia kliinisiin tutkimuksiin.

Virallinen syy ATAP-ohjelman loppumiseen oli se, että Oncos päätti keskittyä kliinisiin tutkimuksiinsa. Pienen firman olisi ollut vaikeaa vetää sekä ATAP-ohjelmaa että kunnianhimoisia prosessikehityssuunnitelmia. Prosessikehityksessä pienimuotoinen laboratoriotuotanto skaalataan samalle tasolle kuin myyntiluvallisten lääkkeiden teollinen tuotanto. Valtaosa Oncosin operatiivisesta

johdosta ja työntekijöistäkin oli insinöörejä, joten heitä kiehtoivat insinööriprojektit lääketieteellisten kysymysten sijasta, ja se näkyi siinä, miten yrityksen resurssit käytettiin. Minun näkemykseni oli kuitenkin täysin erilainen.

Perustamisvaiheessa näin Oncosin täysin uudentyyppisenä lähestymistapana lääkekehitykseen. Perinteinen tyyli on nysvätä vuosikausia yhden molekyylin kanssa laboratoriossa. Oncosissa hyödynnettäisiin vuosikymmenen kestäneitä CGTG-laboratorion tutkimuksia ja lähdettäisiin heti suoraan hoitamaan potilaita, jolloin kaikki voittaisivat: potilaat pääsisivät käsiksi uuteen teknologiaan, ja Oncos oppisi hoidoista. Tietoa ei kertyisi mistään mallista vaan oikeista potilaista. Tiedeyhteisökin voittaisi, sillä kaikki tutkimustiedot julkaistaisiin Maailman lääkäriliiton Helsingin julistuksen edellyttämällä tavalla. Tärkeintä olisi se, että osa potilaista saisi ehkä merkittävää helpotusta tautiinsa, ja sitä kautta myös Oncosin tulevaisuus olisi turvattu. Kukaan ihminen ei voisi vastustaa potilastarinoiden voimaa, eivät riskisijoittajat eivätkä viranomaiset. Kaikki sijoittajat ovat lopulta ihmisiä, ja potilaiden hyötyminen olisi niin iso juttu, että sellaista kyllä rahoitettaisiin auliisti. Jotkut muutkin uskoivat tähän visioon, sillä Oncos voitti alkuvuosinaan *Venture Cupin, BioFinland*-palkinnon ja valittiin ennätykselliset neljä kertaa Talouselämän lupaavimpien start-up -yritysten listalle.

Yksi upeimmista tunteista on se, jos pystyy pysäyttämään kasvaimen potilaalla, joka on jo saanut kuolemantuomion rutiinihoitojen osoittauduttua riittämättömiksi. Oncosilla oli kuusi patenttia, jotka sisälsivät noin kaksikymmentä virusta. Niistä kymmentä oli jo käytetty ATAP:ssa. Visioni Oncosista oli, että se olisi ”faasi 1 firma”, joka veisi useita viruksia ATAP:sta kliinisiin tutkimuksiin ja antaisi sitten muiden yritysten viedä niitä eteenpäin vaiheeseen 2 ja 3. Oncos olisi voinut kehittyä maailman parhaaksi kliinisen translaation vaikeimmassa vaiheessa eli ensimmäisen vaiheen tutkimuksen käynnistämisessä. Oncosilla oli useita erittäin lupaavia viruksia, joilla kaikilla olisi ollut oma käyttötarkoituksensa: eri kasvaintyyppejä, eri annostelureittejä, yhdistelmiä rutiinihoitojen kanssa. Vuosien

mittaan operatiivinen johto oli kuitenkin enenevässä määrin sitä mieltä, että pitäisi keskittyä vain yhteen virukseen, ja vähenevässä määrin samaa mieltä siitä, että ATAP:sta olisi hyötyä yritykselle. En halunnut pilata elämääni jatkuvalla taistelulla, joten aloin ottaa etäisyyttä Oncosiin, ja lopulta jättäydyin kokonaan pois.

Lyödyn lyöminen jatkuu

Jos kuvittelin, että ongelmani olivat takanapäin tri X -episodin laantuessa ja ATAP-hoitojen loputtua loppukeväällä 2012, olin väärässä. Lisää pilviä oli kertynyt taivaanrantaan, ja pian niistä kasvaisi myrsky. FIMEA:aan oli nimitetty uusi kliinisten tutkimusten osastopäällikkö *Ali Bardyn* jäätyä eläkkeelle (*Bardy* on mainittu *”Hoitoa kliinisen tutkimuksen sijasta”* -kappaleessa). Tapaamisessaan lakimieheni *Klaus Nyblinin* ja Docrateen ylilääkärin *Timo Joensuun* kanssa 23.4.2012 uusi osastopäällikkö *Esko Nuotto* ilmoitti kovaäänisesti, että ATAP ärsytti häntä.[252] Kaupungissa oli uusi seriffi, joka aikoi varmistaa, että hänet huomattaisiin.

Nuotto oli kirjoittanut minulle kirjeen tammikuussa 2012 pyytäen selvitystä siitä, miksi ”teemme kliinistä tutkimusta ilman tutkimuslupaa”.[253] Kirjoitin yksityiskohtaisen vastauksen, jossa kuvailin viranomaisten kanssa käytyjä keskusteluja, mukaan lukien FIMEA. Viittasin eettisen komitean lausuntoon, jonka mukaan kyseessä ei ole ollut tutkimus vaan hoito, kertasin *Nuotolle* vielä hoitojen ja tutkimusten erot, vaikka arvelinkin, että FIMEA:n osastopäällikkö oli varmasti tietoinen näistä asioista. Jälkikäteen ajatellen voidaan spekuloida, olisiko minun pitänyt suhtautua tilanteeseen vielä vakavammin, muistuttaa kaikista FIMEA:n kanssa käymistäni keskusteluista, joita oli ollut paljon ja joista tärkeimpiin kuului *Bardyn* antama neuvonta vuonna 2006.[254] Olisin voinut muistuttaa *Nuottoa*, että hänkin oli mukana yleisössä marraskuussa 2007, kun olin pitämässä luentoa FIMEA:ssa ja kerroin täpötäydelle salille, että olimme aloittamassa kokeelliset hoidot onkolyyttisillä viruksilla.

Asia kiinnosti häntä tuolloin niin paljon, että hän jäi keskustelemaan kanssani luennon jälkeen. Hän oli myös ollut paikalla myös monissa tapaamisissamme FIMEA:ssa edellisinä vuosina, ja hän oli nähnyt kokeellisista hoidoista syntyneen datan. En kuitenkaan vielä tiennyt, että kyseessä oli mies, jolla oli missio, ja vastaukseni hänelle oli ”vain” kolmen sivun mittainen. En osannut aavistaa, että myrsky, jota hän oli käynnistämässä, tulisi johtamaan tuhansiin sivuihin tekstiä ja 229 958 euron asianajajakuluihin.

Koko ATAP:n ajan arvelin, että pahin, mitä olisi voinut tapahtua, olisi ollut on se, että FIMEA käskisi meitä lopettamaan potilaiden hoitamisen onkolyyttisillä viruksilla. Tätä ei kuitenkaan koskaan tapahtunut. Sen sijaan *Nuotto* oli 1.3.2012 lähettänyt poliisille tutkintapyynnön sen selvittämiseksi, olimmeko tehneet kliinisiä tutkimuksia ilman tutkimuslupaa.[255] Tämä tapahtui muutama viikko sen jälkeen, kun FIMEA oli antanut kieltopäätöksensä vanhojen viruserien käytöstä.[256] Vaikka hoitoja ei ollut kielletty, alkoi vaikuttaa siltä, ettei FIMEA halunnut niitä jatkettavankaan, ja tähän pyrittiin: 1) tekemällä tuotanto kalliimmaksi, 2) kieltämällä vanhojen viruserien käyttö ja 3) pyytämällä poliisitutkintaa.

Tilanne keväällä 2012 oli se, että lainvoimaisessa EU:n pitkälle kehitettyjen lääkkeiden asetuksessa kuvattiin potilaskohtaiset hoidot (eli ATAP) ja niiden sääntely kansallisella tasolla.[257] FIMEA oli julkaisut omat säädöksensä potilaskohtaisista hoidoista,[258] ja meillä oli ollut tusinoittain yhteyksiä siihen, mukaan lukien tuotantolupa, auditointi ja vuosittainen raportointi. FIMEA oli jopa pyytänyt meiltä kirjoituksen omaan lehteensä, *Sic!*, jota laitoksen ylilääkäri oli kommentoinut ja muokannut.[259] Kukaan ei ollut aiemmin esittänyt, että hoidoissa olisi mitään kiellettyä, mutta nyt *Nuotto* oli pyytänyt poliisia tutkimaan asiaa.

Kuten *Nuottokin* varmasti tiedosti, ei poliisin voi olettaa ymmärtävän tutkimuksen ja hoidon eroja, joten oli selvää, että kun toinen viranomainen pyytää tutkintaa, siihen myös ryhdytään. Jos tutkimusta on pyytänyt arvovaltainen FIMEA:n kliinisten tutkimusten osastopäällikkö, joka on vielä lääkäri ja lääketutkimusta itsekin tehnyt henkilö, niin ei poliisi pysty päättämään asiaa suuntaan taikka toiseen, vaan suorittaa esitutkinnan, jonka jälkeen pallo heitetään syyttäjälle.

Millä perusteella syyttäjä voisi katsoa olevansa parempi asiantuntija kuin viranomaiskollegansa FIMEA:ssa? Jälkikäteen ajatellen ei ole yllätys, että *Nuoton* liikkeelle laittama lumipallo vyöryi lopulta raastupaan asti. Tämän varmistaakseen Nuotto oli erittäin aktiivinen esitutkintavaiheessa. Vaikka hän oli alun perin pyytänyt tutkintaa, hänet nimettiin myös todistajaksi. Tässä roolissaan hän googletti ahkerasti ja toimitti poliisille alleviivattuja printtejä, joiden hän katsoi osoittavan toimintamme laittomaksi.

Mikä oli viranomaisen motiivi toimia näin? Halusiko *Nuotto* itselleen nimeä FIMEA:ssa ja toimi lähinnä omasta aloitteestaan, vai oliko FIMEA:ssa laajempi suunnitelma ATAP-ohjelman pysyvästä sulkemisesta? Tulisiko FIMEA pyytämään poliisitutkintaa aina, kun lääkäri hoitaa potilaita EU:n direktiivin ja FIMEA:n omien säännösten mukaisesti? Emme saaneet tähän vastausta, sillä FIMEA ei suostunut tapaamiseen oikeudenkäynnin jälkeen.[260]

Toinen mahdollinen selitys Nuoton toiminnalle – eivätkä asiat sulje pois toisiaan – liittyy valelääkärifarssiin syksyllä 2011. Toimittajat olivat selvittäneet, että Suomessa toimi kaksi lääkäriä väärennetyillä tutkintotodistuksilla, ja media kehitti asiasta ison spektaakkelin. Toimittajien oli helppoa repiä asiasta kirkuvia otsikoita, ja lopulta liuta Valviran virkamiehiä joutui syytteeseen. Kolme heistä tuomittiin sakkoihin siitä, että he eivät olleet tarkistaneet valelääkäreiden todistuksia tarpeeksi huolellisesti.[261] Sakot eivät olleet kuin joitakin tuhansia euroja, mutta tuomion psykologinen vaikutus oli varmasti huomattava, sillä ensi kertaa viranomaista rangaistiin liian lepsusta valvonnasta. Ei ole mahdotonta, että oman selustan turvaaminen oli yksi *Nuoton* motiiveista.

Oikeuskäsittelyt tai niillä uhkaaminen on yleistymässä lääketieteen sääntelyssä monissa maissa, Suomi mukaan lukien. Oikeuskansleri tutki Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen,THL:n eturistiriitaa *Pandemrix*-tapauksessa, sillä sama laitos oli saanut rokotteen

valmistajalta rahoitusta.[262] Useita tiedemiehiä on syytetty, ja joitakuita tuomittu apurahoihin liittyvistä epäselvyyksistä.[263] Valelääkärituomioiden pelästyttämä Valvira on sittemmin jahdannut kilpirauhasvaivoja hoitaneita lääkäreitä aivan kuin Lääkintöhallitus ennen vanhaan, ja asian oikeuskäsittely jatkuu.[264]

Medialla on huomattava vaikutus viranomaisten toimintaan. Entisen lapsineron, *Pekka Himasen*, aikuisuus median myllytyksessä ei ole ollut aina onnellista, sillä häntä syyllistettiin Suomen Akatemian myöntämän tutkimusapurahan vastaanottamisesta.[265] Oudointa ajojahdissa oli se, että vihjailun ja huomion keskipisteenä oli yksi apurahan saajista, *Himanen*, eikä apurahasta päättäneet tahot. Syynä oli varmasti se, että *Himanen* oli aikanaan nuorin tohtoriksi väitellyt suomalainen, julkkis, superlahjakkuus, entinen supersankari, jonka media muutti nyt antisankariksi ja repi alas jalustalta lehtien myymiseksi.

Aina kun tutkimustoimintaan liittyy raha, tuomitsevien lehtiartikkeleiden juoni on selvä. Ajatuksena on, ettei tutkimustyöhön saisi liittyä taloudellisia näkökohtia, ikään kuin tutkijat olisivat ammattiryhmä joka pystyy elämään pelkällä kutsumuksella. Ikään kuin heillä ei olisi samoja lainoja, kuluja ja menoja kuin muillakin ihmisillä. Vaikka Suomen valtion ja yliopistojen virallinen tavoite on yritystoiminnan tukeminen, puoli vuosisataa sosiaalidemokraattista ajattelua ei häviä hetkessä, vaikka vasemmisto onkin pärjännyt heikosti vaaleissa viime vuosina. Taloudelliset intressit nähdään korruptoivana voimana. Tarinan voi kirjoittaa esimerkiksi vaikka siitä, kuinka tutkimusrahoituksen kirjanpidossa oli epäselvyyksiä, valelääkäri takoi suuria summia rahaa, entinen lapsinero-filosofi on nykyään ahne yrittäjä, joka on huijannut valtiolta rahaa, tai kuinka lääkeyritykset ovat lahjoneet Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen päättäjät.

Julkinen terveydenhuoltomme, joka aikanaan oli aikoinaan maailman parhaita, on rapistunut pikku hiljaa 1990-luvulta lähtien. Tähän liittyen käydään jatkuvaa keskustelua yksityisen puolen roolista. Joidenkin mielestä verorahoja ei pitäisi ollenkaan käyttää yksityisen puolen palveluihin, kun taas toiset ovat sitä mieltä, että yksityinen

voi tuottaa palvelut tehokkaammin veroeuroja säästäen. Omassa tapauksessani varmaankin biotekniikkayrityksen perustaminen ja ATAP-hoitojen antaminen yksityisessä sairaalassa aiheuttivat kateutta ja vaikuttivat osaltaan syytöksiin.

Pohjalla

Uraorientoituneena henkilönä ja uutterana työntekijänä iso osa itsetunnostani oli rakentunut työelämässä menestymisen varaan. Keväällä 2012 mikään ei tuntunut menevän oikein. Sen seurauksena itsearvostukseni romahti, mistä oli monenlaisia ikäviä seurauksia henkilökohtaisessa ja perheeni elämässä. Tuntui, että kaikki, minkä vuoksi olin työskennellyt kaksikymmentä vuotta, oli romahtanut: tutkimusryhmäni, perustamani yritys, potilashoidot, kliininen tutkimuksemme. Asia, joka pelotti ja suututti eniten, oli se, että ihmiset saattaisivat käyttää tapahtumia tekosyynä sille, etteivät ottaisi vakavasti julkaisemiamme kahtasataa tieteellistä artikkelia ja erityisesti niitä pariakymmentä, joissa kerrottiin ATAP-hoitotuloksista.

Tuohon aikaan mikään ammatillinen asia ei tuottanut juuri minkäänlaista iloa, mutta yksi harvoista valoisista hetkistä oli, kun sain sähköpostia *Bert Vogelsteinilta* syyskuussa 2012. Hän on maailman siteeratuin syöpätutkija ja syöpägenetiikan johtavia nimiä. Tapasin hänet kerran käydessäni Baltimoressa, ja oli kiinnostavaa kuulla, että hänelläkin oli ollut ideoita jakaantumiskykyisten mikrobien käytöstä syövän hoidossa. Hänen tapauksessaan kyseessä olivat bakteerit, ja hänen ideoittensa pohjalta olikin tehty itse asiassa yksi kliininen tutkimus aiheesta. Olen liittänyt hänen luvallaan tähän hänen sähköpostiviestinsä, sillä positiivinen palaute tuntui hyvältä kaiken negatiivisen jälkeen:

Haluan vain rohkaista sinua jatkamaan sitä innovatiivista lähestymistapaa, jolla teet tutkimusta. N=1 on oikea tapa testata tällaisia hoitoja, sanokoot muut mitä tahansa. Minun mielestäni perinteiset faasi I:n kliiniset kokeet aiheuttavat paljon enemmän eettisiä kysymyksiä kuin ATAP:n lähestymistapa.

Ystävällisin terveisin,
Bert
Bert Vogelstein,
Johtaja, Ludwig Center at Johns Hopkins
Tutkija, Howard Hughes Medical Institute

Rajoittaako liiallinen sääntely potilaiden pääsyä uusiin hoitoihin?

Kyllä. Jos potilaiden suojelu viedään liian pitkälle, se kääntyy heitä vastaan. Kuten edellä on kuvattu, vuoden 2004 EU:n *Kliiniset tutkimukset* -direktiivi aiheutti suuria ongelmia. Akateemiset tutkimukset kärsivät eniten, ja akateeminen tutkimus uusilla lääkkeillä loppui kokonaan. Lääkkeillä tehtävää tutkimustyötä ei enää nähty tutkimuksena vaan pelkästään lääkekehityksenä. Yhdysvaltain lääkeviranomainen FDA on jatkuvasti ollut Euroopan unionin lääkelaitosta EMA:aa fiksumpi, joten USA on entistä järkevämpi paikka tehdä aikaisen vaiheen lääketutkimuksia. Monet Aasian maat ovat myös houkuttelevia, mutta EMA ja FDA ovat niin mustasukkaisia, että ne eivät yleensä anna myyntilupia lääkkeille, joita ei ole tutkittu heidän alueellaan; suurimmat lääkemarkkinat ovat edelleen Euroopassa ja Yhdysvalloissa.

Sääntelyn tiukentuminen johti ATAP-hoito-ohjelman loppumiseen, sillä yksittäisen potilaan hoitamisesta tuli liian kallista. FIMEA:n *Esko Nuotto* ja Valtakunnallisen lääketieteellisen tutkimuseettisen toimikunnan TUKIJA:n *Outi Konttinen* veivät sääntelyn seuraavalle tasolle ottamalla mukaan poliisin ja syyttäjän. Näiden viranomaisten toiminta varmistaa myös sen, että lääkärit miettivät kaksi, kolme tai neljä kertaa ennen kuin hoitavat potilaita pitkälle kehitetyllä terapialla mukaan lukien erilaiset soluhoidot ja geeniterapian eri muodot, myös onkolyyttiset virukset.

Eräs mielenkiintoinen esimerkki sääntelyn vaikutuksista on aiemmin mainittu kliininen tutkimus syöpää sairastavilla koirilla. Hallussamme oli lupaavaa prekliinistä dataa siitä, että koirien syöpää

voitaisiin hoitaa CD40L-koodittavalla onkolyyttisellä *vaccinia*-viruksella.[266] Olimme alun perin kehittäneet viruksen ihmisten hoitamista varten, mutta kävi ilmi, että myös koirien syöpäsoluja pystyttiin tappamaan ja ihmisen CD40L pystyi aktivoimaan myös koirien immuunijärjestelmää. Syöpä on koirilla yhtä yleinen kuin ihmisillä, ja ajatuksena oli pystyä auttamaan joitakin koirapotilaita ja heidän omaisiaan. Lisäksi tutkimuksesta olisi voinut oppia jotakin tärkeää ihmispotilaita ajatellen, sillä spontaanisti kehittyvä koiran syöpä on ihmisten kannalta paljon havainnollisempi malli kuin esimerkiksi laboratoriojyrsijämallit.

Tutkimus oli FIMEA:n ja Eläineettisen komitean hyväksymä, mutta Geenitekniikan lautakunta edellytti kahdeksan päivän karanteenia ennen kuin koirat voitaisiin päästää sairaalasta kotiin. Tämä oli ehkä liikaa pyydetty suomalaisilta koiranomistajilta, sillä yhtään potilasta ei saatu mukaan tutkimukseen, vaikka se oli avoin uusille potilaille 18 kuukauden ajan ja tutkimuksesta kerrottiin sekä eläinlääkäreiden että koiranomistajien lehdissä. Tieteellisesti karanteenille ei ollut perusteita, sillä villityypin vacciniaa, joka ei ole mitenkään valikoiva sen suhteen, missä soluissa se jakaantuu, käytettiin satojen miljoonien ihmisten rokottamiseen isorokkoa vastaan. Rokotuksia annettiin esimerkiksi kaduilla, työpaikoilla ja kouluissa ilman minkäänlaista karanteenia. *Vaccinia*-virukselle läheistä sukua olevia pox-viruksia levitetään Suomessakin luontoon rokotteeksi vesikauhua vastaan. Liiallinen sääntely esti tämänkin lupaavan tutkimuksen.

Yksilöllisten, pitkälle kehitettyjen terapioiden tulevaisuudennäkymät Suomessa

Nykyisessä sääntelyilmapiirissä on vaikeaa nähdä, miten onkolyyttisellä viruksella voisi toteuttaa yksilöllisiä geeniterapiahoitoja EU:n *Pitkälle kehitetyt terapiat* -asetuksen mukaisesti.[267] Asetuksen tulkinta on jätetty kansallisten viranomaisten vastuulle. En osaa

kommentoida muiden maiden tilannetta, mutta FIMEA:n vuoden 2011 tulkinta vaadittavasta tuotantotasosta ei nähdäkseni ole sovitettavissa yhteen sen edellytyksen kanssa, että hoidon pitäisi olla ei-rutiininomaista. Erään FIMEA:n eturivin valvontavirkamiehen mukaan tämä tarkoittaisi korkeintaan 15–20 potilaan hoitamista. Silloin kun on kyse onkolyyttisestä viruksesta, (jakolaskun tuloksena) hoidon hinta noussee toteuttamisen esteeksi. Koska Suomessa annetaan kymmeniä kantasoluhoitoja joka vuosi,[268] näiden hoitojen sääntely on ilmeisesti kohtuullisemmalla tasolla.

Potilasturvallisuuden FIMEA on onnistunut varmistamaan, sillä jos hoitoja ei anneta, ei tule haittojakaan. Potilaat saavat kuolla tautiinsa. Se, että osa kuolemista olisi voitu estää tai ainakin siirtää niitä myöhemmäksi, ei ole viranomaisten päänvaiva.

Jos potilaalla on parantumattomaksi luokiteltu syöpä tänään, hän ei voi odottaa, että jokin lääke saa myyntiluvan vuosikymmen myöhemmin. Saan edelleen viikoittain sähköpostia potilailta tai omaisilta, jotka haluaisivat onkolyyttiseen virushoitoon, mutta olen lopettanut vastaamisen, sillä en voi kertoa heille mitään myönteistä.

FIMEA:n täysin ennustamaton käyttäytyminen ja erityisesti yllättävä poliisitutkinnan pyytäminen sen jälkeen, kun olimme käyneet keskusteluja hyvässä hengessä viisi vuotta, tulee pelottamaan lääkäreitä Suomessa ja muuallakin EU:ssa. Viime vuosituhannen totalitaarisissa järjestelmissä viranomaisten mielivalta oli normaalia, mutta demokraattisissa yhteiskunnissa ihmiset ovat tottuneet luottamaan siihen, että jos he kommunikoivat avoimesti viranomaisten kanssa, heidän pitäisi olla turvassa seuraamuksilta. Tässä tapauksessa näin ei kuitenkaan ollut. Kokeellisia hoitoja oli alun perin ehdottanut juuri FIMEA:n osastopäällikkö, FIMEA oli auditoinut virustuotannon, FIMEA oli myöntänyt virukselle tuotantoluvan, ja meillä oli kymmeniä yhteydenpitoja FIMEA:n ja muiden viranomaisten kanssa. Monista kokouksista on olemassa viralliset muistiinpanot, jotka osoittavat sen, että avoimesti kerroimme kaikki hoitoihin liittyvät yksityiskohdat.

Olimme julkaisseet FIMEA:n *Sic!*-lehdessä[269] sen kutsusta artikkelin, jossa kuvattiin ATAP-hoito-ohjelma, käytiin läpi hoitojen ja tutkimuksen erot, ja FIMEA:n ylilääkäri oli jopa editoinut artikkelia. Kaikesta tästä huolimatta FIMEA:n *Esko Nuotto* pyysi poliisia tutkimaan, oliko lakia rikottu, ja tarjoutui sen jälkeen todistamaan, että näin oli tapahtunut. FIMEA ei missään vaiheessa antanut ohjeita hoitojen lopettamiseksi tai ilmoittanut, että niissä olisi jotain epäasiallista, puhumattakaan että olisi kieltänyt ne.

Nuotto osoitti huomattavaa aktiivisuutta todistajan roolissaan. Hän vei poliisille tulosteita ja kopioita artikkeleistamme, joista hän oli alleviivannut kohdat, jotka hänen mielestään osoittivat meidän tehneen kliinistä tutkimusta ilman tutkimuslupaa. Hän oli printannut myös useita toimittajien kirjoittamia artikkeleita netistä ja alleviivannut toimittajien tekstiä. Hän halusi ne liitettäväksi todistusaineistoon, vaikka ne eivät olleet minun tai CGTG-ryhmän kirjoittamia. Osa teksteistä oli aika provokatiivisia, kuten toimittajien tekstit saattavat olla. *Nuotto* tarjosi myös uutta tulkintaa Suomen laista väittäessään, että tapaus ei vanhentuisi kuin vasta sitten, kun viimeisestä julkaisustamme olisi kulunut kaksi vuotta, riippumatta siitä milloin väitetty teko (potilaan hoito ilman tutkimuslupaa) oli tapahtunut.

Prosessin kuluessa syntyi vaikutelma, että sen eteenpäin vievänä voimana oli nimenomaan *Nuotto*, sillä kuten *Konttinen* itse totesi oikeudenkäynnissä, ei hänellä ei ollut ammattitaitoa tai koulutusta arvioida lääketieteellistä hoitoa, tutkimusta tai niiden eroja.[270] Nuotolla oli lääkärin ja tutkijan koulutus sekä tausta lääketutkimuksessa, joten häneltä oli lupa edellyttää asiantuntemusta.[271] Vaikka Nuotto olisi muuttanut mielensä myöhemmin, hän ei olisi voinut peruuttaa tutkimuspyyntöään menettämättä kasvojaan, joten poliisille lähetetyn meilin jälkeen hänen ainoa vaihtoehtonsa oli yrittää vakuuttaa poliisi ja syyttäjä viranomaisasemaansa nojautuen. Poliisin esitutkinta kesti 18 kuukautta, ja sen johtopäätös oli melkein sanasta sanaan *Esko Nuoton* todistajanlausunnon mukainen, eli viranomaiset pitivät tässä tiukasti yhtä täysin riippumatta faktoista ja muista todistajanlausunnoista.

Syyttäjä *Mari Mattilalta* kesti kuusi kuukautta päättää syytteen nostamisesta, ja päätös syntyi lopulta puhtaasti *Nuoton* lausunnon perusteella. Mukana olleiden lakimiesten mukaan syytteen nostaminen oli yllätys ottaen huomioon aiempi tiivis yhteydenpitomme FIMEA:n kanssa. Ne kaikki oli koottu yksityiskohtineen esitutkintamateriaalin 499:ään sivuun.[272] Mahdollisesti syyttäjä ei ollut ehtinyt perehtyä materiaaliin kovin syvällisesti tai sitten hoidon ja tutkimuksen ero oli niin vaikea ymmärtää, että hän päätti luottaa asiassa viranomaiskollegaansa sen sijaan, että olisi muodostanut oman käsityksensä asiasta. Tähän mennessä kaikki asiassa mukana olleet viranomaiset olivatkin muodostaneet yhteisen rintaman *Eskon Nuoton* tueksi, sen sijaan että olisivat perehtyneet itse asiaan.

Hoito vastaan tutkimus käräjäoikeudessa

Syyttäjän päätettyä viedä asia oikeudenkäyntiin meni vielä vuosi ennen kuin käräjöinti alkoi.[273] *Nuoton* sähköpostista poliisille oli kulunut 2,5 vuotta, eikä yksikään viranomainen ollut pysähtynyt analysoimaan sitä, oliko kyse vain *Nuoton* mielipiteestä vai voisiko hänen väitteissään olla jotakin perää.

Se, että järkytyin vielä kertaalleen *Nuoton* todistaessa oikeudenkäynnissä, osoitti että kaikki idealismini ja uskoni ihmisiin ei ollut vielä kokonaan hävinnyt. *Nuotto* oli valmistautunut huolellisesti ja kaivanut googlettamalla lisää ”todistusaineistoa”. Hän oli pyytänyt saliin fläppitaulun havainnollistaakseen väitteitään tarvittaessa. Substanssiosaamista hoidon ja tutkimuksen välisiin eroihin ei kuitenkaan löytynyt. Kun kysyimme, mikä kohta artikkeleissamme osoittaa toimintamme olevan tutkimusta (kokeellisen hoidon sijaan), hän ei osannut vastata vaan totesi, että epäselvissä tapauksissa FIMEA, tarkoittaen epäilemättä itseään, päätti, mikä oli tutkimusta, mikä ei.

Mielivallan määritelmä: asiantila, jossa vallankäyttö tai muu menettely perustuu jonkun subjektiiviseen tahtoon, mielitekoon tai oikkuun eikä lakiin, sääntöihin tai objektiivisiin seikkoihin.[274]

http://www.suomisanakirja.fi/mielivalta

Oikeudenkäynnissä *Nuotto* kritisoi meitä siitä, ettemme olleet avoimesti kertoneet aikeistamme FIMEA:lle, mutta toisaalta kysyttäessä hän muisti yhteydenpitomme, joka alkoi luennostani FIMEA:ssa marraskuussa 2007. Hän muisti jopa sen, että olimme jääneet keskustelemaan luennon jälkeen. Hän muisti myös vahvistaneensa *Ali Bardylta* aikaisemmin saamani neuvonnan kertomalla, että ”lääkäreitä ei voi syyttää hoitojen antamisesta” ja että ”hoitojen antamiseen ei tarvita Lääkelaitoksen lupaa”. Hän myönsi, ettei seurannut FIMEA:n omaa lehteä *Sic!*, jossa hoidoista kertova artikkelimme oli ilmestynyt.[275]

Nuotto oli sitä mieltä, että kirjallinen lausuntoni FIMEA:lle 2009, jossa oli liitteenä kaksi potilashoidoista kertovaa artikkeliamme, ei ollut tarpeeksi selvää viestintää siitä, mitä hoitoihin sisältyi. Vuosittaiset raporttimme FIMEA:lle hoitojen tuloksista eivät hänen mielestään olleet avanneet asiaa tarpeeksi. Kokouksemme vuonna 2011, jossa olin näyttänyt kymmenkunta diaa hoidoista kertyneestä datasta ja jossa hän oli pöytäkirjan mukaan ollut paikalla, ei ollut hänen mielestään riittävä eikä olennainen. Pöytäkirjaan liitetyt artikkelimme eivät olleet hänen mielestään tarpeeksi selvä viite, siitä että olimme aikeissa julkaista potilasdatan Helsingin julistuksen edellyttämällä tavalla.[276]

Nuoton uskottavuus ainakin omissa silmissäni väheni entisestään, kun kävi ilmi että, hän oli joutunut toiseenkin vähän samantyyppiseen taisteluun luovien lakitulkintojensa vuoksi. Tosin sillä kertaa vastassa ei ollut yksittäinen kansalainen vaan toiset viranomaiset. Hän oli tulkinnut lakia toisin kuin eduskunnan oikeusasiamies[277] ja tietosuojavaltuutettu,[278] minkä vuoksi HUS oli tehnyt hänestä kantelun kliinisen tutkimustoiminnan vaikeuttamisesta.[279]

Kun *Nuotto* ilmoitti olevansa ärsyyntynyt ATAP-hoito-ohjelmas-

ta,[280] hän ei neuvonut meitä lopettamaan hoitoja, hän ei antanut määräystä hoitojen lopettamisesta vaan pyysi FIMEA:n edustajana poliisia tutkimaan asiaa. *Nuoton* todistelu ja kaikki muut oikeudenkäynti- ja esitutkintamateriaalit ovat julkisesti saatavilla. Asiasta kiinnostuneet voivat perehtyä yksityiskohtiin ja tehdä omat johtopäätöksensä *Nuoton* viranomaistoiminnan asianmukaisuudesta.[281] Materiaalissa olisi paljon mielenkiintoista pengottavaa jollekin toimittajalle tai vaikkapa oikeustieteen opiskelijalle.

FIMEA:ssa on oma työjärjestyksensä,[282] jonka mukaan *Nuoton* olisi pitänyt ennen poliisitutkinnan pyytämistä keskustella ensin FIMEA:n omien lakimiesten kanssa. He olisivat varmaankin alkuun selvittäneet mitä materiaalia FIMEA:n hallussa oli koskien ATAP-hoitoja, jolloin koko oikeudenkäynti olisi ehkä pystytty välttämään.

Vaikka *Nuoton* todistus jättää toivomisen varaa hänen lääketieteen ymmärryksestään tai FIMEA:n työjärjestyksen tuntemuksestaan, olin vaikuttunut hänen poliittisista kyvyistään, jotka olivat epäilemättä hioutuneet kahdenkymmenen virkamiesvuoden aikana. Kun yritimme saada FIMEA:sta jonkun toisen virkamiehen arvion siitä, olimmeko avoimesti kommunikoineet kaiken ATAP:iin liittyvän ja oliko FIMEA tietoinen tekemisistämme, törmäsimme vaitiolon muuriin.[283] *Omertà*, vaikenemisen laki, tuntui pätevän FIMEA:ssa.

FIMEA:n tulisi toimia potilaiden ja yhteiskunnan etujen ajajana eikä osastopäällikkönsä virheiden peittelijänä. Fimealaisten sijaan syyttäjä kutsui eläkkeelle jääneen *Ali Bardyn*, jolta olin alun perin saanut ehdotuksen hoidoista tutkimuksen sijasta (*Hoitoa kliinisen tutkimuksen sijasta* -kappale). Ikävä kyllä hän oli unohtanut keskustelumme, mukaan lukien ”rautanaulojen syöttämisen”, mutta pystyimme virkistämään hänen muistiaan keskusteluihimme liittyneillä sähköposteilla.[284]

Nuoton pyynnöstä alkuperäisen poliisitutkinnan oli allekirjoittanut toinenkin virkamies, Valtakunnallisen lääketieteellisen tutkimuseettisen toimikunnan TUKIJA:n pääsihteeri *Outi Konttinen*, jonka syyttäjä myös kutsui aitioon. Tässä vaiheessa oikeudenkäynti

alkoi muuttua farssiksi. *Konttinen* kertoi, kuinka TUKIJA oli *Nuoton* pyynnöstä käynyt yhden artikkelimme läpi ja todennut sen kuvaukseksi kliinisestä tutkimuksesta. Kun kysyimme mikä on tutkimuksen ja hoidon ero, hän ei osannut vastata. Hän ei ollut koskaan kuullut retrospektiiviseksi tapaussarjaksi kutsutusta julkaisutyypistä, eikä epidemiologia ylipäänsä tuntunut olevan tuttua. Hän osoitti joitakin kohtia artikkelista, jotka hänen mielestään todistivat, että kyseessä oli kliininen tutkimus. Yhdessä kuvassa oli hänen todistuksensa mukaan erityisen raskauttavana piirteenä se, että mukana oli kontrolliryhmä (kuten monissa tutkimuksissa). Kun pyysimme häntä lukemaan kuvatekstin, hänelle selvisi, että kyseessä oli hamstereilla tehty laboratoriokoe.[285]

Vaikutti siltä, että *Konttisen* mielestä potilasinformaation vetäminen yhteen kuviksi tai taulukoiksi tarkoittaa automaattisesti sitä, että data on peräisin kliinisestä tutkimuksesta. Kun pyysimme häntä katsomaan kolmea muuta Suomessa julkaistua artikkelia, joissa oli kyse potilassarjoista, hän luokitteli ne kaikki kliinisiksi tutkimuksiksi. Tuntui oudolta, että henkilö, jolla oli näin rajalliset tiedot lääketieteestä tai tutkimuksesta saattoi olla Valtakunnallisen lääketieteellisen tutkimuseettisen toimikunnan, TUKIJA:n, pääsihteeri ja allekirjoittaa sen nimissä tutkintapyynnön poliisille. Toimikunnan nimessä mainitaan sentään sekä lääketiede että tutkimus, joten pitäisi voida olettaa, että sillä on osaamista näillä aihealueilla.

Kuten *Konttinen* toistuvasti huomautti, hänellä ei ole lääketieteellistä tai tieteellistä koulutusta, vaan hän on yhteiskuntatieteilijä, mikä tekee asiasta vieläkin surullisemman. Henkilö, jolla ei ole koulutusta tai asiantuntemusta näiltä aloilta, toimii TUKIJA:n pääsihteerinä, allekirjoittaa tutkimuspyynnön poliisille ja toimii syyttäjän asiantuntijatodistajana väittäen, että hoitomme olivat todellisuudessa tutkimuksia, joita tehtiin lainvastaisesti. Annan lakimiesten väitellä siitä, noudattiko TUKIJA omassa toiminnassaan hyvää hallintotapaa tekemällä viranomaispäätöksen *Nuoton* toiveiden mukaisesti minua kuulematta.

Konttinen pyrki kompensoimaan puutteita tiedoissaan olemalla

aktiivinen todistajan roolissaan. Istunto oli menossa pitkäksi, vaimoni oli päivystämässä, ja kun astuin salin ulkopuolelle järjestääkseni lastenvahtia, *Konttinen* vetäisi laukustaan nipun tulosteita. Ne olivat ilmeisesti googlettamalla löytyneitä otteita opiskelijani väitöskirjasta, jossa minä en siis ollut edes kirjoittajana. Hän halusi printit liitettäväksi oikeudenkäyntimateriaaliin todistusaineistona siitä, että olin tehnyt kliinistä tutkimusta ilman tutkimuslupaa. Opin tästä kokemuksesta ainakin sen, ettei viranomaisella ole todistajan roolissaan mitään vaatimusta puolueettomuudesta. Tutkijana olen tottunut perustelemaan kantani luotettavilla lähteillä, joten ihmettelin sitä, että kumpikin syyttäjän todistaja piti internetiä tärkeimpänä informaatiolähteenään. Hoitoihin liittyviä FIMEA:n hallussa olevia dokumentteja he eivät olleet lukeneet tai ymmärtäneet, tai ne oli unohdettu, mutta googletukseen oli käytetty aikaa ja energiaa.

Oikeudenkäynnissä kävi ilmi, että *Nuotto* ja *Konttinen* olivat tavanneet useita kertoa loppuvuodesta 2011. Vastaanotin *Nuoton* kirjeen vasta tammikuussa 2012, joten syntyi vaikutelma, että tutkintapyynnöstä oli päätetty jo sitä ennen. Joku viisas lakimies voisi ehkä selittää minulle, miten samat henkilöt, jotka tekevät tutkintapyynnön, voivat toimia todistajina. Teoriassa, ja luultavasti vain teoriassa, viranomaisellekin voisi tulla seuraamuksia, jos heidän toimintansa osoittautuisi perusteettomaksi, ja siitä olisi joillekin haittaa. Tässä tapauksessa haittoihin voi lukea 2,5 vuoden löysässä hirressä roikkuminen syylliseksi epäiltynä, 229 958 euron asianajokulut ja kokeellisten hoitojen loppuminen ehkä pysyvästi.

Puolustuksen todistajina olivat Helsingin yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan dekaani, Helsingin yliopiston terveysoikeuden professori, CGTG-tutkimusryhmän jäsen, hoitoja toteuttamassa ollut röntgenlääkäri ja valtakunnallisen sosiaali- ja terveysalan eettisen neuvottelukunnan, ETENE:n pääsihteeri, jonka kanssa olin keskustellut ATAP-hoidoista vuonna 2006. Itse olin äänessä lähes kokonaisen päivän, ja ylilääkäri *Timo Joensuu*, joka oli syytteessä avunannosta ja ”tilojen tarjoamisesta rikkomukselle”, joutui myös

todistamaan puolikkaan päivän. Muutama kymmenen keskeisintä asiakirjaa otettiin myös esille, mutta suurin osa siitä informaatiosta, joka oli koottu jo paljon aiemmin 499 sivun mittaiseksi esitutkintamateriaaliksi, jäi käsittelemättä. Loppulausunnot mukaan lukien istuimme viisi täyttä päivää oikeudessa. Sen jälkeen tuomarin päätöstä odotettiin piinaavat neljä viikkoa.

Päätöksen saaminen tuntui jossain määrin lattealta. Tuomari hylkäsi syytteet 941 päivän päästä siitä, kun Nuotto oli lähettänyt sähköpostinsa poliisille. Päätöstekstissä ei ollut mitään yllättävää tai ristiriitaista. Juttu oli voitettu suurella marginaalilla, *”6–0”*, kuten lakimiehemme sanoi. Tuomari *Riitta Savolainen* oli perehtynyt asiaan huolellisesti. Hän ymmärsi hoidon ja tutkimuksen välisen eron ja toi esille sen, että Helsingin julistuksen viimeinen pykälä edellyttää kokeellisten hoitojenkin tulosten julkaisua. *Nuoton* ja *Konttisen* todistukset eivät saaneet juurikaan painoarvoa ehkä siksi, että he eivät pystyneet osoittamaan yhtään kohtaa ATAP-artikkeleistamme, joista olisi käynyt ilmi, että kyseessä onkin kliininen tutkimus eikä kokeellisen hoidon tulosten raportointi.

Masentava puoli asiassa on, että kaikki tarpeellinen informaatio oli olemassa jo vuonna 2012. Jos *Nuotolla* ja *Konttisella* olisi ollut osaamista asiassa tai viitseliäisyyttä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, poliisitutkintaan ei olisi ollut tarvetta eikä perusteita. Viimeistään siinä vaiheessa, kun esitutkintamateriaali oli kasassa syyskuussa 2013, kaikki relevantit faktat olivat jo tiedossa.

Alusta lähtien tutkintapyynnöllä oli huonot menestymismahdollisuudet, mutta koska ATAP ”ärsytti”,[286] kuten *Esko Nuotto* totesi 23.4.2012, haluttiin varmistaa, että hoito-ohjelma loppuu ja ettei kukaan uskalla ryhtyä mihinkään vastaavaan jatkossa. Vaikka syylliseksi epäillyt todettiin syyttömiksi ja *Nuoton* ja *Konttisen* näkemykset siten vääriksi, tuomari määräsi valtion korvaamaan vain 73 801 euroa lakikuluista, joiden kokonaismäärä oli 229 958 euroa. Näin ollen korvaamatta jäi 156 157 euron suuruinen ”sakko”.

Prosessin pitkä kesto ja löysässä hirressä roikkuminen oli johtanut siihen, etten ollut pystynyt työllistymään tutkijana. Valitetta-

vasti moni mieltää syytetyn ja syyllisen synonyymeiksi. Vaikka juttu voitettiin, se ei tuntunut siltä, sillä seuraamukset olivat huomattavia. Tuomarin päätöksen jälkeen oli vielä odotettava vielä seitsemän päivää ennen kuin oli varmuus siitä, ettei syyttäjä valittaisi hovioikeuteen.

Epilogi

Teoriassa oikeudenkäynnistä saattoi seurata jotakin hyvääkin: Suomi on nyt maailman ainoa maa, jossa kokeellisten hoitojen antamisen ja tulosten julkaisun lainmukaisuus on testattu lakituvassa. Tulos oli selvä. Lääkäri saa hoitaa potilaitaan kokeellisella hoidolla ja tulokset saa julkaista. Ennakkotapaus on siis olemassa, mikäli joku kaheli sattuisi yrittämään jotakin vastaavaa.

Oikeudenkäynnin vaikutukset eivät olleet myönteisiä minulle itselleni tai tutkimusryhmälleni. Tutkimusprofessuuriani ei jatkettu, ja parin vuoden ajan olin vailla tutkijan toimea. Eräässä säätiössä ulkopuoliset asiantuntijat arvioivat minut toistuvasti hakijoista parhaimmaksi, mutta ”yllättäen” tehtävään valittiin aina joku muu. Vaikutti selvältä, että oikeudenkäynti suoraan aiheutti tämän, sillä prosessi oli laajasti tiedossa ja olin itsekin kertonut asiasta osalle säätiön hallituksen jäsenistä.

Minut valittiin professorin toimeen myös eräässä arvostetussa saksalaisessa yliopistossa, mutta huhut olivat kiirineet sinnekin. Kun kerroin heille tilanteesta, siellä todettiin, etteivät he voineet käynnistää virkaan nimitystä, jos valitulla henkilöllä oli käynnissä työasioihin liittyvä oikeusprosessi. Pian tuomarin päätöksen jälkeen sain Helsingin yliopistosta viisivuotisen kliinisen onkologian professuurin. Professuurista ilmoitettiin minulle vasta, kun oikeuden päätös oli lainvoimainen. Myös tutkimusryhmämme apurahat ovat vähentyneet, mutta se ei ole varmuudella johtunut oikeudenkäynnistä, sillä tutkimusrahoitus on yhä syventyvässä kriisissä Suomessa laajemminkin. Sattumallakin on aina osuutta apurahojen saannissa.

Tuomarin päätöksestä huolimatta *Nuotto* jatkoi luovia laintulkintojaan oikeudenkäynnin jälkeen annetussa *Mediuutisten* haastattelussa: [287] *”Nuotto ei pidä käräjäoikeuden päätöstä ennakkotapauksena.”* Hän oli myös sitä mieltä, että syyttäjän olisi pitänyt valittaa päätöksestä: *”Meidän mielestämme tämän tapauksen olisi voinut viedä korkeimpaan oikeuteen asti.”* [288] Vaikutti siltä, ettei hän ollut

oppinut paljoakaan pitkälle kehitettyjen lääkkeiden potilaskohtaisen käytön sääntelystä: *”Jatkossakin edellytämme, että kliinisten lääketutkimusten lupamenettelyä noudatetaan.”* Useita tuhansia sivuja käsittävästä oikeudenkäyntimateriaalista huolimatta, *Nuotto* ei haastattelun perusteella vieläkään ymmärtänyt kokeellisen hoidon käsitettä: *”Nuotto ei oikeudenkäynnissä pitänyt kokeellisen hoidon käsitettä jutun kannalta merkittävänä. Kokeellisesta hoidosta ei ole säädöksiä Suomen laissa.”*

Ymmärtääksemme, olivatko edelliset tulkinnat *Nuoton* omia vai FIMEA:n virallisia näkemyksiä, pyysimme audienssia FIMEA:n ylijohtajalta.[289] Sitä ei myönnetty. Ei siis ole tiedossa, aikooko FIMEA pyytää esitutkintaa joka kerta, kun lääkäri antaa kokeellista hoitoa tai julkaisee hoitotuloksia. Se tuli kuitenkin selväksi, ettei FIMEA anna neuvontaa asiassa. Kolmen kirjallisen ja vastausta vaille jääneen yhteydenoton jälkeen FIMEA:n lakimies soitti lakimiehelleni *Klaus Nyblinille* ja selitti, että tapaaminen ei onnistuisi, koska heidän resurssinsa eivät riittäneet siihen. Puhelimessa lakimies sanoi, että *Nuotto* oli esiintynyt ”yksittäisenä virkamiehenä” mainitussa lehtihaastattelussa ja että hänen näkemyksensä ”eivät välttämättä ole FIMEA:n näkemyksiä”.

Hallintoalamaisen on mahdotonta erottaa FIMEA:n osastopäällikön ja FIMEA:n näkemystä – FIMEA:n osastopäällikköhän nimenomaan edustaa FIMEA:n näkemystä kansalaisille. *Nuotto* oli esittänyt kaikki kannanottonsa sekä poliisin esitutkinnassa että oikeussalissa FIMEA:n asiantuntijan ominaisuudessa.

FIMEA:lla näyttää olevan aikaa laittaa liikkeelle poliisitutkintoja, joista seuraa tuhansia tunteja töitä, satojen tuhansien eurojen asianajokuluja, viikkokaupalla oikeuslaitoksen aikaa, viisi päivää oikeussaliaikaa ja pysyviä vaikutuksia potilaiden hoitomahdollisuuksiin sekä kansalaisten työuriin. Heillä ei ole aikaa 30 minuutin palaveriin selventääkseen, voiko kokeellisia hoitoja käyttää Suomessa syövän ja muiden vakavien sairauksien hoidossa ilman, että joutuu pelkäämään poliisitutkinnan kohteeksi joutumisesta.

Tämä kirja on keskittynyt syövän kokeellisiin hoitoihin, mutta

monia muitakin vaikeita sairauksia hoidetaan kokeellisesti silloin, kun rutiinihoidot eivät ole tarpeeksi tehokkaita tai niitä ei ole. Hyvänä esimerkkinä niistä ovat soluhoidot, joita säädellään samoilla asetuksilla, direktiiveillä ja niiden kansallisilla tulkinnoilla, kuin geeniterapiaa. Kun kyse on harvinaisista sairauksista, periaatteessa kaikki hoidot ovat kokeellisia. Lastenlääketieteessä lähes kaikkien sairauksien hoito perustuu aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin, vaikka lasten elimistö on monella tapaa erilainen.

Vuonna 2014 Länsi-Afrikassa riehui paljon kansainvälistä huomiota saanut Ebola-epidemia, jossa käytettiin laajasti kokeellisia hoitoja [290] varsinkin silloin, kun joku länsimaalainen oli sairastunut. Samassa *Mediuutisten* numerossa, jossa *Nuotto* totesi, ettei kokeellista hoitoa ole olemassakaan, oli laaja artikkeli Ebolan kokeellisista hoidoista otsikoinnilla: *”Epidemia vauhdittaa hoitojen kehitystä. Maailman terveysjärjestö WHO on kannustanut kokeellisten hoitojen käyttöön Ebolan torjunnassa.”* [291]

Vaikka Ebola on mikrobin aiheuttama sairaus, se muistuttaa sytostaateille vastustuskykyistä levinnyttä syöpää siinä mielessä, että kumpaankaan ei ole parantavia hoitoja. Vakaviin syöpäsairauksiin menehtyminen on lähes sataprosenttista, kun Ebolaa sairastavien kuolleisuus on huomattavasti alhaisempi. Maailma on täynnä tauteja, joihin tarvittaisiin parempia hoitoja. Tiedemiehet ja lääkärit mielellään kehittäisivät niitä, jos olosuhteet olisivat suotuisia.

Toisin kuin minulla, geeniterapialla ja onkolyyttisillä viruksilla on mennyt oikein hyvin viime vuosina. Marraskuussa 2012 Euroopan lääkelaitos EMA hyväksyi *alipogene tiparvovec* (*Glybera*) -lääkkeen lipoproteiini lipaasin puutoksen hoitoon; nyt on siis ensimmäinen geeniterapialääke hyväksytty rutiinikäyttöön myös Kiinan ulkopuolella.[292] Vaikka lopulta *Glyberan* tarina päättyi lopulta onnellisesti ja kyseessä oli historiallinen hetki geeniterapian alalla, lääkkeen vaiheet EMA:ssa muistuttavat todellisuudessa enemmän farssia kuin menestystarinaa. Ennen kuin lääke hyväksyttiin, se hylättiin kolme kertaa, minkä vuoksi sen alkuperäinen sponsori Amsterdam Molecular Therapeutics meni konkurssiin.[293] Vaikka

lääke lopulta hyväksyttiin, se miten se tapahtui, ei luultavasti innosta alan sijoittajia. Tarina on valaisevasti kerrottu internetin kautta saatavissa artikkeleissa.[294] *Bryantin* ja kumppaneiden kirjoittama teksti antaa mielenkiintoisen näkökulman asiaan Euroopan ulkopuolelta.[295]

Bioteknologiateollisuuden näkökulmasta *Glybera*-tarinassa on monta huolenaihetta. Lääkeviranomaisen epäjohdonmukainen käyttäytyminen on valtava haaste pienelle yritykselle. *Glyberan* tapauksessa EU:n eri viranomaiset antoivat erilaisia lausuntoja ja tekivät erilaisia päätöksiä. Näiden viranomaistahojen väliset valtasuhteet ovat kaiken lisäksi niin epäselviä, etten edes yritä avata niitä tässä. Aikaa kului niin paljon, että alkuperäiseltä rahoittajalta loppuivat varat ja sijoittajilta hiipui usko. Konkurssin jälkeen löytyi uusi yritys, uniQure, joka pelasti patentit ja vie nyt *Glyberaa* eteenpäin kliiniseen käyttöön. Tuntuu kuitenkin epäoikeudenmukaiselta ja resurssien haaskaukselta, että alkuperäinen yritys ei selviytynyt EMA:n soutamisesta ja huopaamisesta.

Potilaiden, lääkäreiden ja sijoittajien pitäisi osoittaa tyytymättömyytensä EU:n lääkehyväksyntäprosessiin, jos se on näin tehotonta ja ennalta arvaamatonta. Asia vaikuttaa jokaiseen meistä, sillä lääkekehityksen hinta näkyy lopulta lääkkeiden hinnoissa. Yritykset eivät tee hyväntekeväisyyttä, vaan veronmaksajat ja vakuutuksenottajat maksavat lopulta kulut lääkkeiden hinnoissa. *Glybera*-hoidon hinnaksi on arvioitu 1,1 miljoonaa euroa.[296] Jos laboratoriossa tuotetaan yksi erä adenoassosioitua virusta (kuten *Glyberaa*), sen hinta on joitakin satoja tai tuhansia euroja, skaalasta ja erän testauksesta riippuen. Millä tahansa laskutoimituksella sääntelyn aiheuttama hinnanlisä on yli miljoona euroa jokaista potilasta kohti ja prosentuaalisesti yli 90 % lääkkeen hinnasta. Mitä enemmän viranomaiset vaativat, sitä suuremmaksi lääkkeen hinta nousee. Jos joku on tyytymätön uusien lääkkeiden hintoihin, kritiikki pitää suunnata ensisijaisesti viranomaistoimintaan.

EU edellyttää *Glyberan* sponsorilta yksityiskohtaista lääketurva- ja riskinhallintaohjelmaa, puolivuosittaista turvaraportointia

sekä kaikkien hoidettujen potilaiden rekisteröintiä. Kaikki nämä vaatimukset lisäävät lääkkeen hintaa, ja koska tällaisia erityistoimia ei vaadita tavallisilta lääkkeiltä, tämä ennakkotapaus tekee geeniterapialääkkeiden kehittämisestä vähemmän houkuttelevaa. Sinänsä lisäraportointia voidaan pitää perusteltuna, kun kyseessä on geenimuokattu organismi, mutta jotta teknologiaa ei syrjittäisi, viranomaiset voisivat maksaa vaaditut lisäraportoinnit.

Oncos, bioteknologiayritys, jonka perustin liikekumppanini kanssa vuonna 2008 mutta jossa kumpikaan meistä ei ole työskennellyt moneen vuoteen, on saanut päätökseen ensimmäisen kliinisen tutkimuksensa.[297] Tulokset olivat täsmälleen linjassa ATAP-kokemuksien kanssa. Kesällä 2015 Oncos fuusioitui norjalaiseen Targovax ASA yritykseen, mikä tuntuisi mahdollistavan kliinisten tutkimusten jatkamisen.

Vihdoinkin myös Kiinan ulkopuolella saatiin suoritetuksi kolmannen vaiheen kliininen tutkimus onkolyyttisellä viruksella. Keväällä 2013 Amgen raportoi globaalista *talimogene laherparepvec* -tutkimuksestaan T-Vec -viruksella, joka on GMCSF-koodittava onkolyyttinen herpesvirus. Tutkimus oli saavuttanut ensisijaisen päätepisteensä: yli kuusi kuukautta kestävien vasteiden määrä oli kahdeksankertaistunut virushoidolla. Myös tautivapaa elinaika pidentyi selvästi.[298] Yhdysvaltain lääkelaitoksen FDA:n asiantuntijaraati puolsi Amgenin myyntilupa-anomusta, ja lääke sai lopullisen hyväksyntänsä lokakuussa 2015 sekä USA:ssa että EU:ssa. T-Vec muistuttaa läheisesti ATAP:ssa käytettyjä viruksia, mukaan lukien CGTG-102 -virusta, jonka Oncos vei kliiniseen tutkimukseen, sillä kumpikin on onkolyyttinen kaksisäikeinen DNA-virus, jonka aseistuksena on GMCSF.

Geeniterapian tulevaisuus – myös onkolyyttisten virusten – näyttää siten varsin valoisalta. Kaksi vuosikymmentä kestäneen yskähtelevän alun ja muutamien isojen ilmakuoppien jälkeen ala tuntuisi nyt olevan vakaassa nousukiidossa. Lupaavia potilastuloksia on saatu monissa periytyvissä taudeissa, useissa syöpätyypeissä ja esimerkiksi sokeuden hoidossa.[299] Tärkein havainto on ollut se,

että suurin osa geeniterapian menetelmistä ja teorioista tuntuu toimivan, jos molekyylit vaan saadaan laboratoriosta klinikkaan hoitovaikutuksen todistamiseksi ainoassa relevantissa mallissa eli potilaassa.

Syövän hoidon suhteen on paljon tekemistä, jotta kullekin potilaalle saataisiin valittua paras mahdollinen yksilöllinen hoito. Jokainen potilas on erilainen, jokainen kasvain on erilainen, joten hoidonkin pitäisi olla kullekin räätälöity. ATAP oli kokeilu, jossa jokaiselle hoitopotilaalle annettiin yksilöllisesti optimoitu onkolyyttinen virushoito. Vaikka hoito-ohjelma kesti lopulta vain noin neljä vuotta ja se johti moniin ikäviin jälkiseuraamuksiin, kuten tässä kirjassa on kerrottu, jotain samantyyppistä voidaan ehkä yrittää uudelleen jossakin toisessa paikassa, johonkin toiseen aikaan.

Kiitokset

Haluan esittää lämpimät kiitokseni seuraaville henkilöille: *Inna, Liina, Otto, Kari, Asta, Ossi, Pekka H., Timo J., Timo A., Risto, Vesa, John, Stina, Albert, Mikko, Seppo, Malcolm, Klaus, Christof, Eva, Vellu, Carl, Inkku, Anna, Ilkka, Päivi* ja muut, jotka kommentoivat joko suomen- tai englanninkielistä käsikirjoitustani. Ei ollut helppoa päättää, kuinka paljon verta ja lihaa jättää tapahtumien yksityiskohtien kuvauksiin, mutta te autoitte minua siinä. Kaikkien likaisten yksityiskohtien luetteleminen olisi saanut kirjan tuntumaan mutapainiottelun selostukselta, mutta liika silottelu olisi vääristänyt totuutta. Odottelen mielenkiinnolla palautetta. Kuten yksi kommentaattoreista totesi, joku suuttuu aina. Mutta jollei kukaan ei avaa suutaan, niin asiat eivät ikinä muutu.

Tekstin alkuperäiskieli on englanti, joka on minulle luonnollisin kirjoituskieli 235 tiedeartikkelin ja neljäntoista kirjan tai kirjan kappaleen kokemuksella. Kustantajan kannustamana kirjoitin kirjan uudelleen suomeksi. Samalla sen sisältö muokkaantui suomalaisille suunnatuksi, joten kieliversiot eivät ole identtisiä.

Kirjoitettu Helsingissä, Hämeenlinnassa ja kymmenissä hotelleissa, kahviloissa, ravintoloissa, junissa, busseissa, autoissa, takseissa, laivoissa ja lentokoneissa ympäri maailmaa vuosina 2012–2015.

Mitähän seuraavaksi tekisin vapaa-ajallani? Voisin aloittaan vaikkapa jonkin uuden harrastuksen, leikkiä lasten kanssa tai viettää laatuaikaa vaimon kanssa.

Viitteet

1. Burrows 1767.
2. Walshe 1846.
3. Thoms 2011.
4. Hemminki A et al. 1994.
5. Nordling 1953.
6. Knudson 1971.
7. Hemminki A 1997.
8. Linna 1954.
9. Cancer Fact sheet N°297(WHO), Maailman terveysjärjestön WHO:n nettisivusto.
10. Jemal et al. 2005.
11. Tilastokeskuksen syöpätilasto. Suomen syöpärekisteri 2015.
12. Yle uutiset 2011. Leino 2011.
13. Scholarly Open Access, nettisivusto.
14. Jenne et al. 1998.
15. Hemminki A et al. 1998.
16. Hemminki A et al. 2000.
17. Wilson 2005.
18. Nemunaitis et al. 2009.
19. Westphal et al. 2013.
20. Europan lääkeviraston, EMA:n nettisivusto
21. Cerepro, 13 July 2007, EMA:n nettisivusto.
22. Westphal et al. 2013.
23. Herper 2014.
24. Friedmann & Roblin 1972.
25. Lewis 1925
26. Lind 1753.
27. Williamson 1951.
28. Matheson 1954.
29. Apinoiden planeetan synty 2011 (elokuva).
30. Cline 1984.
31. New York Times 1981.
32. Rosenberg et al. 1990.
33. Blaese et al.1995.
34. Naam 2005.
35. Blaese et al.1995.
36. Hong 2006.
37. Rosenberg & Barry 1992.
38. Hinrichs & Rosenberg 2014. June et al. 2014.
39. Maude et al. 2014.
40. Dudley et al. 2013.
41. Louis et al. 2011.

42. Bollard et al. 2014.
43. Wilson 2009.
44. Emt.
45. Stolberg 1999. Nelson & Weiss 1999.
46. Jesse's Intent. The story of Jesse Geslinger as written by his father, Paul, nettisivusto.
47. Petersen 2008.
48. Rajecki M, Joensuu T & Hemminki A 2008.
49. Hall 1997.
50. Lewis 1925.
51. Rosenberg & Barry 1992.
52. Noorda et al. 1990.
53. Chen & Nuñez 2010.
54. Cerullo et al. 2012.
55. Mukherjee 2010.
56. The Mary Lasker Papers Cancer Wars. Profiles in Science, nettisivusto.
57. Todaro & Huebner 1972.
58. zur Hausen 2009.
59. Emt.
60. Romond et al. 2005. Piccart-Gebhart et al. 2005.
61. Orkin & Motulsky 1995.
62. Kelly 2007.
63. Hemminki A & Vähä-Koskela & Cerullo 2015.
64. Emt.
65. Mukherjee 2010.
66. MacGregor 1966.
67. Alexander 1947.
68. Gilman & Philips 1946.
69. Huttunen & Kontula 1994. N Engl J Med. 1994 Apr 14;330(15): 1029-1035.
70. U.S. Preventive Services Task Force 2003.
71. Williamson 1951.
72. Hornblum 2013.
73. Brunschwig & Southam & Levin 1965.
74. WMA Declaration of Helsinki, website.
75. Kelly & Russell 2007.
76. Martuza et al. 1991.
77. Cerullo et al. 2012.
78. Bischoff et al. 1996.
79. Barker at al. 1987.
80. Bischoff et al. 1996.
81. Ries et al. 2000. O'Shea et al. 2004. O'Shea at al. 2005.
82. Kirn & Hermiston & McCormick 1998.
83. Koski et al. 2013.

84. Barker & Berk 1987.
85. Liang 2012.
86. Kelly & Russell 2007.
87. Koski et al. 2013.
88. Celsus, Aulus Cornelius. De Medicina, Spencer, Ed. 1971 (englanniksi).
89. Liikanen et al. 2011.
90. O'Meara et al. 2014. Wingard et al. 2011.
91. Cavazzana-Calvo at al. 2000.
92. Hacein-Bey-Abina et al. 2008.
93. Emt.
94. Fischer et al. 2013.
95. Weiss 2005. Pollack 2003.
96. Fischer et al. 2013.
97. Hacein-Bey-Abina et al. 2014.
98. Maetzig et al. 2011.
99. Zhan et al. 2013.
100. The Times Higher Education World University Rankings 2014–2015, nettisivusto.
101. OECD's Programme for International Student Assessment (PISA website.
102. PubMed, nettisivusto.
103. ClinicalTrials.gov, nettisivusto.
104. Study Examines Success Rates of Phase III Clinical Trials. American Cancer Society, nettisivusto.
105. Impact, Innovation, Predictability, Access. Novel New Drugs. Summary. 2012. FDA, nettisivusto.
106. Sandmair et al. 2000.
107. Directive 2001/83/EC, website. Cressey 2009.
108. EurActiv, website.
109. Cancer Facts & Figures 2013. American Cancer Society, nettisivusto.
110. Hemminki A & Kellokumpu-Lehtinen 2006.
111. Fimea, nettisivusto. Heikinheimo et al. 2014.
112. Suomen Lääkärilehti 2015.
113. Leonard 1997. Berry et al. 2011.
114. Berry et al. 2011. Canellos 2000.
115. Ribacka, Pesonen &Hemminki A 2008. Ribacka &Hemminki A 2008.
116. Ahtiainen et al. 2010. Bauerschmitz et al. 2008. Eriksson 2007.
117. DeVita & Chu 2008.
118. Green et al. 2013. Damjanov & Wewer-Albrechtsen 2013.
119. Qin et al. 2011. ESMO Guidelines Working Group, Van Cutsem 2008.
120. Bao et al. 2013.
121. Slamon et al. 2001. Han at al. 2005. Paez at al. 2004.

122. Kwak et al. 2010.
123. Wood et al. 2007. Parsons et al. 2008.
124. Cancer Genome Anatomy Project (CGAP), Cancer Genome Characterization Initiative (CGCI). National Cancer Institute, nettisivusto. Jones et al. 2008.
125. Kwak et al. 2010. Dezube et al. 2010. O'Brien at al. 2003. Dagher et al. 2002. Chapman et al. 2011.
126. Amado et al. 2008.
127. Cummins and Tangney 2013.
128. Barrow 1972.
129. Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus.
130. Address (11 Sep 1872) 1872.
131. Clinical trials - Regulation EU No 536/2014, nettisivusto.
132. Developmental Therapeutics Program NCI/NIH, nettisivusto.
133. Kanerva et al. 2003.
134. Kim et al. 2013.
135. Breitbach et al. 2011.
136. Breitbach et al. 2011.
137. Ranki et al. 2007.
138. Varley, Evans & Birch 1997.
139. Senzer et al. 2007.
140. Fierce Biotech, nettisivusto.
141. Esitutkintapöytäkirja 8010/RY17198112, Helsingin poliisi 13.3. 2013.
142. Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus.
143. Esitutkintapöytäkirja 8010/RY17198112, Helsingin poliisi 13.3. 2013.
144. Emt.
145. L terveydenhuollon ammattihenkilöistä (559/1994), 15§.
146. Esitutkintapöytäkirja 8010/RY17198112, Helsingin poliisi 13.3. 2013. Helsingin käräjäoikeuden päätös 2.10. 2014, 14/140619 (drno R 13/8233).
147. EudraLex Volume 1 – Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use, EC/1394/2007.
148. Proposal for a regulation of the European parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending directive 2001/83/ec and Regulation (EC) No 726/2004.
149. EU/1394/2007 määritteli myöhemmin onkolyyttiset virukset lääkkeiksi. EU/EC NO 1394/2007-2007, website.
150. Bauerschmitz et al. 2006.
151. Kanerva et al. 2002. Hemminki A et al. 2002. Hemminki A et al. 2003.
152. Björnberg 2013.
153. Hoitoon pääsy (hoitotakuu), nettisivusto. Terveydenhuoltolaki (1326/2010).

154. Pelkonen 2013. Yle uutiset 2014.
155. AL: Lähes miljoonalla sairausvakuutus – "tasavertaisuus rapautuu". Taloussanomat 11.6.2013.
156. Punnonen 2015, kunnat.net -nettisivusto.
157. Health spending starts to rise but remains weak in Europe, says OECD, 30.6. 2014, nettisivusto.
158. Suomen Syöpäyhdistyksen historia, nettisivusto.
159. Leading Causes of Death. Centers for Disease Control and Prevention, website. Twombly 2005.
160. WHO Global Health observatory Data Repository, 2012, nettisivusto.
161. Kuolemansyyt 2012, Tilastokeskus.
162. Kalseth J et al. 2014. Kansallisen syöpäsuunnitelman II osa, THL, raportti 2014.
163. Chen et al. 2008. Fahmy et al. 2006. Richards et al. 1999. Seoane et al. 2012. Stefanuto et al. 2014.
164. Ramos et al. 2007.
165. Vinas et al. 2014.
166. van den Bergh et al. 2013.
167. Harkas 2015.
168. Pesonen et al. 2010.
169. Bramante et al. 2014.
170. Wright et al. 2004.
171. Pesonen et al. 2010.
172. Pesonen et al. 2008.
173. Yhdysvaltain NIH:n National Center for Advancing Translational Sciences, nettivusto. Ison-Britannian Medical Research Councilin nettisivusto.
174. Eguizabal et al. 2014.
175. Cerullo et al. 2012.
176. Emt.
177. Cerullo et al. 2010.
178. Cerullo et al. 2011.
179. Umansky and Sevko 2013.
180. Quezada et al. 2011.
181. Hanahan and Weinberg 2000.
182 Emt.
183. Emt.
184. Zlotta at al. 2013.
185. Zitvogel L et al.2008.
186. Musolino et al. 2008. Bibeau et al. 2009. Weng et al. 2003.
187. Wood et al. 2007. Parsons et al. 2008. Cancer Genome Anatomy Project (CGAP), Cancer Genome Characterization Initiative (CGCI). National Cancer Institute, website. Jones et al. 2008.

188. Bauerschmitz et al. 2002. Koski et al. 2010. Cerullo et al. 2012. Kanerva & Hemminki 2005.
189. Guo, Liu & Bartlett 2014.
190. Rajecki et al. 2009.
191. Cerullo et al. 2012.
192. Boyton & Altmann 2007.
193. Hemminki A, Vähä-Koskela and Cerullo 2015. Cerullo et al. 2010.
194. Umansky and Sevko 2013.
195. Cerullo et al. 2010.
196. Emt.
197. Emt.
198. Thomas et al. 2010
199. Krupovic et al. 2011.
200. Cerullo et al. 2010.
201. Cerullo et al. 2010. Wokenhe &Mossmann2013.
202. Cerullo et al. 2010.
203. Kanerva & Hemminki A 2004.
204. Kanerva et al. 2002.
205. Kanerva and Hemminki A 2004. Bauerschmitz, Barker and Hemminki A 2002.
206. Rajecki M, Joensuu T & Hemminki A 2008.
207. Kanerva et al. 2002. Hemminki A et al. 2001.
208. Koski et al. 2010. Pesonen et al. 2012.
209. Pesonen et al. 2010.
210. Koski et al. 2010.
211. Emt.
212. Wang et al. 2011.
213. Kanerva et al. Jan 2002. Kanerva et al. Jun 2002.
214. Pesonen et al. 2012.
215. Kimball et al. 2010.
216. Hemminki O et al. 2011. Hemminki O et al. 2012.
217. Kirn 2001.
218. Ranki et al. 2012.
219. Hemminki A 2014.
220. Chang et al. 2009. Burke et al. 2012. Senzer et al. 2009. Breitbach et al. 2011.
221. Caroll 2015, FierceBiotech-nettisivusto.
222. Diaconu et al. 2012. Pesonen et al. 2012.
223. Rajecki et al. 2011.
224. Dias et al. 2012.
225. Lamm et al. 1991.
226. Itoh et. al. 2009.
227. Kantoff at al. 2010.
228. Grunbaum 2014.
229. Reuters 29.1.2015.

230. FDA Approval for Ipilimumab, FDA:n nettisivusto.
231. Pesonen et al. 2010.
232. Kansalaisadressi Lääkelaitoksen esittämää lakiehdotusta vastaan 8.9. 2008.
233. Pesonen et al. 2010.
234. WHO's Cancer Fact sheet N°297, updated February 2015, WHO:n nettisivusto.
235. Cerullo et al. 2010.
236. Kanerva et al. 2015.
237. Cerullo et al. 2011. Liikanen et al. 2013.
238. Koski et al. 2011.
239. Koski et al. 2013. Kanerva et al. 2013.
240. Oncos Therapeutics: Tekes mahdollisti uuden syöpähoidon potilastutkimukset 30.10. 2013, Tekesin nettisivusto.
241. Engels EA et al. 2004.
242. Offit 2005.
243. Attarwala 2010. Horvath and Milton 2009.
244. Yle uutiset 15.8. 2011.
245. Roppola 2010.
246. Yle uutiset 2010.
247. Melén et al. 2013.
248. Hemminki A 2007.
249. Cummins and Tangney 2013.
250. Dias et al. 2012.
251. Journalistin ohjeet, Journalistiliiton nettisivusto.
252. Tapaaminen FIMEA:ssa, paikalla kirjoittajan lisäksi Esko Nuotto, Timo Joensuu ja asianajaja Klaus Nyblin 23.4. 2012.
253. Kirje on kirjoittajan hallussa.
254. Esitutkintapöytäkirja 8010/RY17198112, Helsingin poliisi 13.3. 2013.
255. Emt.
256. Kirje on kirjoittajan hallussa.
257. EudraLex Volume 1 – Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use EC/1394/2007, nettisivusto.
258. Dnro 608/03.01.01/2009 ja muut FIMEA:n säännökset, jotka perustuvat EU:n direktiiviin Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytetyistä lääkkeistä, FIMEA:n nettisivusto.
259. Simula P, Hemminki A & Vuolanto A 2011.
260. Audienssipyynnöt ovat kirjoittajan hallussa; niitä lähetettiin yhteensä kolme kappaletta FIMEA:n pääjohtajalle loppusyksystä 2014.
261. Vierula 2013.
262. Yle uutiset 26.8. 2010.
263. Kuopiolaisprofessorin tuomio pysyi ennallaan, korvaussumma pieneni. YLE Savo, 21.9.2010. Pakkala, Erpo. HUSin lääkärille syyte virkarikoksesta, Mediuutiset 5.11.2004.

264. Valviran nettisivusto.
265. Valtioneuvosto nettisivusto. Uusivaara 2013.
266. Autio et al. 2014.
267. EC/1394/2007.
268. BioMediTech, Tampereen yliopiston nettisivusto.
269. Simula P, Hemminki A & Vuolanto A 2011.
270. Helsingin käräjäoikeuden päätös 2.10. 2014, 14/140619 (drno R 13/8233).
271. Esko Nuoton julkaisuluettelo PubMedissä.
272. Esitutkintapöytäkirja 8010/RY17198112, Helsingin poliisi 13.3. 2013.
273. Helsingin käräjäoikeuden päätös 2.10. 2014, 14/140619 (drno R 13/8233).
274. Mielivalta suomi-sanakirjan mukaan.
275. Simula P, Hemminki A & Vuolanto A 2011.
276. Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus.
277. Eduskunnan oikeusasiamiehen päätös 19.12. 2013.
278. Tietosuojavaltuutetun toimisto.
279. Tietosuojavaltuutetun toimisto.
280. Tapaaminen FIMEA:ssa, paikalla kirjoittajan lisäksi Esko Nuotto, Timo Joensuu ja asianajaja Klaus Nyblin 23.4. 2012.
281. Esitutkintapöytäkirja 8010/RY17198112, Helsingin poliisi 13.3. 2013. Helsingin käräjäoikeuden päätös 2.10. 2014, 14/140619 (drno R 13/8233).
282. FIMEA:n työjärjestys 16.12. 2011, drno 6640/00.01.01/2011.
283. Tapaaminen FIMEA:ssa, paikalla kirjoittajan lisäksi Esko Nuotto, Timo Joensuu ja asianajaja Klaus Nyblin 23.4. 2012.
284. Helsingin käräjäoikeuden päätös 2.10. 2014, 14/140619 (drno R 13/8233).
285. Emt.
286. Tapaaminen FIMEA:ssa, paikalla kirjoittajan lisäksi Esko Nuotto, Timo Joensuu ja asianajaja Klaus Nyblin 23.4. 2012.
287. Jauhiainen 2014.
288. Emt. “Meidän mielestämme tämän tapauksen olisi voinut viedä korkeimpaan oikeuteen asti”
289. Keskustelusta on olemassa kirjoittajan laatima muistio.
290. Shah, Wendel & Danis 2015.
291. Pihlava 2014.
292. Bryant et al.2013.
293. Ibid.
294. Ibid. Kastelein et al. 2013.
295. Bryant et al. 2013.
296. Burger & Hirschler 2014.
297. Oncos – achievement in cancer immunotherapy – press release. Oncos posters in CIMT 2014.

298. Paddock 2013. Amgen Presents New Data On Talimogene Laherparepvec As Single Agent And Combination Therapy In Metastatic MelanomaAt ASCO. News Release Jun. 2, 2014. Slowey 2013.
299. Adair et al. 2014. Aiuti et al. 2013. Candotti et al. 2012. Jacobson et al 2012. Hemminki A 2014. Cerullo et al. 2012.

Lähteet

Artikkelit

Adair JE, Johnston SK, Mrugala MM, Beard BC, Guyman LA, Baldock AL, Bridge CA, Hawkins-Daarud A, Gori JL, Born DE, Gonzalez-Cuyar LF, Silbergeld DL, Rockne RC, Storer BE, Rockhill JK, Swanson KR, Kiem HP. Gene therapy enhances chemotherapy tolerance and efficacy in glioblastoma patients. J Clin Invest. 2014 Sep;124(9):4082-92. Epub 2014 Aug 8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25105369.

Address (11 Sep 1872). In Comptes Rendus des Travaux du Congrès viticole et sericole de Lyon, 9–14 Septembre 1872.

Ahtiainen L, Mirantes C, Jahkola T, Escutenaire S, Diaconu I, Osterlund P, Kanerva A, Cerullo V, Hemminki A. Defects in innate immunity render breast cancer initiating cells permissive to oncolytic adenovirus. PLoS One. 2010 Nov 5;5(11):e13859. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079774.

Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, Cicalese MP, Baricordi C, Dionisio F, Calabria A, Giannelli S, Castiello MC, Bosticardo M, Evangelio C, Assanelli A, Casiraghi M, Di Nunzio S, Callegaro L, Benati C, Rizzardi P, Pellin D, Di Serio C, Schmidt M, Von Kalle C, Gardner J, Mehta N, Neduva V, Dow DJ, Galy A, Miniero R, Finocchi A, Metin A, Banerjee PP, Orange JS, Galimberti S, Valsecchi MG, Biffi A, Montini E, Villa A, Ciceri F, Roncarolo MG, Naldini L. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. Science. 2013 Aug 23;341(6148):1233151. Epub 2013 Jul 11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845947.

Alexander, SF. Medical report on the Bari Harbor mustard casualties. Mil Surg. 1947 Jul;101(1):1–17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20248701.

Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic

colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1626–1634. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791.

Attarwala H. TGN1412: From Discovery to Disaster. J Young Pharm. 2010 Jul;2(3):332–336. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042496.

Autio K, Knuuttila A, Kipar A, Ahonen M, Parviainen S, Diaconu I, Kanerva A, Hakonen T, Vähä-Koskela M, Hemminki A. Anti-tumour activity of oncolytic Western Reserve vaccinia viruses in canine tumour cell lines, xenografts, and fresh tumour biopsies. Vet Comp Oncol. 2014 Oct 10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302859.

Bao B, Ahmad A, Azmi AS, Ali S, Sarkar FH. Overview of cancer stem cells (CSCs) and mechanisms of their regulation: implications for cancer therapy. Curr Protoc Pharmacol. 2013 Jun;Chapter 14:Unit 14.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744710.

Barker DD, Berk AJ, Adenovirus proteins from both E1B reading frames are required fortransformation of rodent cells by viral infection and DNA transfection. Virology. 1987 Jan;156(1):107–121. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/? term=barker+berk+dl1520.

Barrow MV. Portraits of Hippocrates. Med Hist. 1972 Jan;16(1):85–88. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1034935/.

Bauerschmitz GJ, Barker SD, Hemminki A. Adenoviral gene therapy for cancer: from vectors to targeted and replication competent agents (review). Int J Oncol. 2002 Dec;21(6):1161–1174. Review. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429964.

Bauerschmitz GJ, Guse K, Kanerva A, Menzel A, Herrmann I, Desmond RA, Yamamoto M, Nettelbeck DM, Hakkarainen T, Dall P, Curiel DT, Hemminki A. Triple-targeted oncolytic adenoviruses featuring the cox2 promoter, E1A transcomplementation, and serotype chimerism for enhanced selectivity for ovarian cancer cells. Mol Ther. 2006 Aug;14(2):164–174. http://www.nature.com/mt/journal/v14/n2/full/mt20061283a.html.

Bauerschmitz GJ, Lam JT, Kanerva A, Suzuki K, Nettelbeck DM, Dmitriev I, Krasnykh V, Mikheeva GV, Barnes MN, Alvarez RD, Dall P, Alemany R,

Curiel DT, Hemminki A. Treatment of ovarian cancer with a tropism modified oncolytic adenovirus. Cancer Res. 2002 Mar 1;62(5):1266–1270. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888888.

Bauerschmitz GJ, Ranki T, Kangasniemi L, Ribacka C, Eriksson M, Porten M, Herrmann I, Ristimäki A, Virkkunen P, Tarkkanen M, Hakkarainen T, Kanerva A, Rein D, Pesonen S, Hemminki A. Tissue-specific promoters active in CD44+CD24-/low breast cancer cells. Cancer Res. 2008 Jul 15;68(14):5533–5539. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18632604.

Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, Lei X, Caputo J, Rodenhuis S, Peters WP, Leonard RC, Barlow WE, Tallman MS, Bergh J, Nitz UA, Gianni AM, Basser RL, Zander AR, Coombes RC, Roché H, Tokuda Y, de Vries EG, Hortobagyi GN, Crown JP, Pedrazzoli P, Bregni M, Demirer T. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. J Clin Oncol. 2011 Aug 20;29(24):3214–3223. See comment in PubMed Commons below. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768471#comments.

Bibeau F, Lopez-Crapez E, Di Fiore F, Thezenas S, Ychou M, Blanchard F, et al. Impact of fc{gamma}RIIa-fc{gamma}RIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. J Clin Oncol. 2009 Mar 1;27(7):1122–1229. http://www.researchgate.net/publication/23933372_Impact_of_Fc_gamma_RIIa-Fc_gamma_RIIIa_Polymorphisms_and_KRAS_Mutations_on_the_Clinical_Outcome_of_Patients_With_Metastatic_Colorectal_Cancer_Treated_With_Cetuximab_Plus_Irinotecan.

Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, Heise C, Horn S, Muna M, Ng L, Nye JA, Sampson-Johannes A, Fattaey A, McCormick F. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. Science. 1996 Oct 18;274(5286):373–376. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8832876.

Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, Shearer G, Chang L, Chiang Y, Tolstoshev P, Greenblatt JJ, Rosenberg SA, Klein H, Berger M, Mullen CA, Ramsey WJ, Muul L, Morgan RA, Anderson WF.

T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. Science. 1995 Oct 20;270(5235):475–480. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7570001.

Bollard CM, Gottschalk S, Torrano V, Diouf O, Ku S, Hazrat Y, Carrum G, Ramos C, Fayad L, Shpall EJ, Pro B, Liu H, Wu MF, Lee D, Sheehan AM, Zu Y, Gee AP, Brenner MK, Heslop HE, Rooney CM. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic Tlymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins. J Clin Oncol. 2014 Mar 10;32(8):798–808. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24344220.

Boyton RJ, Altmann DM. Natural killer cells, killer immunoglobulin-like receptors and human leucocyte antigen class I in disease. Clin Exp Immunol. 2007 Jul;149(1):1–8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1942026/.

Breitbach CJ, Burke J, Jonker D, Stephenson J, Haas AR, Chow LQ, Nieva J, Hwang TH, Moon A, Patt R, Pelusio A, Le Boeuf F, Burns J, Evgin L, De Silva N, Cvancic S, Robertson T, Je JE, Lee YS, Parato K, Diallo JS, Fenster A, Daneshmand M, Bell JC, Kirn DH. Intravenous delivery of a multi-mechanistic cancer-targeted oncolytic poxvirus in humans. Nature. 2011 Aug 31;477(7362):99–102. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21886163.

Brunschwig A, Southam CM, Levin AG. Host resistance to cancer. Clinical experiments by homotransplants, autotransplants and admixture of autologous leucocytes. Ann Surg. 1965 Sep;162(3):416–425. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476908/pdf/annsurg00459-0100.pdf.

Bryant LM, Christopher DM, Giles AR, Hinderer C, Rodriguez JL, Smith JB, Traxler EA, Tycko J, Wojno AP, Wilson JM. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. Hum Gene Ther Clin Dev. 2013 Jun;24(2):55–64. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992977/.

Burke JM, Lamm DL, Meng MV, Nemunaitis JJ, Stephenson JJ, Arseneau JC, Aimi J, Lerner S, Yeung AW, Kazarian T, Maslyar DJ, McKiernan JM. A

first in human phase 1 study of CG0070, a GM-CSF expressing oncolytic adenovirus, for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2012 Dec;188(6):2391–2397. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088985.

Candotti F, Shaw KL, Muul L, Carbonaro D, Sokolic R, Choi C, Schurman SH, Garabedian E, Kesserwan C, Jagadeesh GJ, Fu PY, Gschweng E, Cooper A, Tisdale JF, Weinberg KI, Crooks GM, Kapoor N, Shah A, Abdel-Azim H, Yu XJ, Smogorzewska M, Wayne AS, Rosenblatt HM, Davis CM, Hanson C, Rishi RG, Wang X, Gjertson D, Yang OO, Balamurugan A, Bauer G, Ireland JA, Engel BC, Podsakoff GM, Hershfield MS, Blaese RM, Parkman R, Kohn DB. Gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency: clinical comparison of retroviral vectors and treatment plans. Blood. 2012 Nov 1;120(18):3635-3646. Epub 2012 Sep 11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968453.

Canellos GP. The policing of clinical trials. Editorial. J Clin Oncol. 2000 Jun;18(12):2353. http://jco.ascopubs.org/content/18/12/2353.full.pdf.

Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova JL, Bousso P, Deist FL, Fischer A. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease, Science, 2000, Apr 28;288(5466):669–672. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784449.

Cerullo V, Diaconu I, Kangasniemi L, Rajecki M, Escutenaire S, Koski A, Romano V, Rouvinen N, Tuuminen T, Laasonen L, Partanen K, Kauppinen S, Joensuu T, Oksanen M, Holm SL, Haavisto E, Karioja-Kallio A, Kanerva A, Pesonen S, Arstila PT, Hemminki A. Immunological effects of low-dose cyclophosphamide in cancer patients treated with oncolytic adenovirus. Mol Ther. 2011 Sep;19(9):1737–1746. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182348/.

Cerullo V, Diaconu I, Romano V, Hirvinen M, Ugolini M, Escutenaire S, Holm SL, Kipar A, Kanerva A, Hemminki A. An oncolytic adenovirus enhanced for toll-like receptor 9 stimulation increases antitumor immune responses and tumor clearance. Mol Ther. 2012 Nov;20(11):2076–2086.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828500.

Cerullo V, Koski A, Vähä-Koskela M, Hemminki A. Chapter eight – Oncolytic adenoviruses for cancer immunotherapy: data from mice, hamsters, and humans. Adv Cancer Res. 2012;115:265–318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021247.

Cerullo V, Pesonen S, Diaconu I, Escutenaire S, Arstila PT, Ugolini M, Nokisalmi P, Raki M, Laasonen L, Särkioja M, Rajecki M, Kangasniemi L, Guse K, Helminen A, Ahtiainen L, Ristimäki A, Räisänen-Sokolowski A, Haavisto E, Oksanen M, Karli E, Karioja-Kallio A, Holm SL, Kouri M, Joensuu T, Kanerva A, Hemminki A. Oncolytic adenovirus coding for granulocyte macrophage colony-stimulating factor induces antitumoral immunity in cancer patients. Cancer Res. 2010 Jun 1;70(11):4297–4309. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484030.

Chang J, Zhao X, Wu X, Guo Y, Guo H, Cao J, Guo Y, Lou D, Yu D, Li J. A Phase I study of KH901, a conditionally replicating granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: armed oncolytic adenovirus for the treatment of head and neck cancers. Cancer Biol Ther. 2009 Apr;8(8):676–682. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19242097.

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2507–2506. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639808.

Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat Rev Immunol. 2010 Dec;10(12):826–837. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21088683.

Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. Radiother Oncol. 2008 Apr;87(1): 3–16.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+relationship+between+waiting+time+for+radiotherapy+and+clinical+outcomes.

Cline MJ. Gene therapy. Mol Cell Biochem. 1984 59(1-2):3–10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6584732.

Cressey, Daniel. European clinical trial rules under fire. European medical research strangled by red tape, scientists warn. Nature 13 March 2009. http://www.nature.com/news/2009/090313/full/news.2009.163.html.

Cummins J, Tangney M. Bacteria and tumours: causative agents or opportunistic inhabitants? Infect Agent Cancer. 2013 Mar 28;8(1):11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537317.

Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, Rahman A, Chen G, Staten A, Griebel D, Pazdur R. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res. 2002 Oct;8(10):3034– 3038. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12374669.

Damjanov I, Wewer-Albrechtsen N. Testicular germ cell tumors and reled research from a historical point of view. Int J Dev Biol. 2013;57 (2–4):197–200. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23784830.death-of-jesse-gelsinger.html.

Developmental Therapeutics Program NCI/NIH. http://dtp.nci.nih.gov/. DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. Cancer Res. 2008 Nov 1;68(21):8643–8653. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8974103.

Diaconu I, Cerullo V, Hirvinen ML, Escutenaire S, Ugolini M, Pesonen SK, Bramante S, Parviainen S, Kanerva A, Loskog AS, Eliopoulos AG, Pesonen S, Hemminki A. Immune response is an important aspect of the antitumor effect produced by a CD40L- encoding oncolytic adenovirus. Cancer Res. 2012 May 1;72(9):2327–2338. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396493.

Dias JD, Hemminki O, Diaconu I, Hirvinen M, Bonetti A, Guse K, Escutenaire S, Kanerva A, Pesonen S, Löskog A, Cerullo V, Hemminki A. Targeted cancer immunotherapy with oncolytic adenovirus co-

ding for a fully human monoclonal antibody specific for CTLA-4. Gene Ther. 2012 Oct;19(10):988–998. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071969.

Dudley ME, Gross CA, Somerville RP, Hong Y, Schaub NP, Rosati SF, White DE, Nathan D, Restifo NP, Steinberg SM, Wunderlich JR, Kammula US, Sherry RM, Yang JC, Phan GQ, Hughes MS, Laurencot CM, Rosenberg SA. Randomized selection design trial evaluating CD8+-enriched versus unselected tumor-infiltrating lymphocytes for adoptive cell therapy for patients with melanoma. J Clin Oncol. 2013 Jun 10;31(17):2152–2159. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650429.

Eguizabal C, Zenarruzabeitia O, Monge J, Santos S, Vesga MA, Maruri N, Arrieta A, Riñón M, Tamayo-Orbegozo E, Amo L, Larrucea S, Borrego F. Natural killer cells for cancer immunotherapy: pluripotent stem cells-derived NK cells as an immunotherapeuticperspective. Front Immunol. 2014 Sep 15;5:439. http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00439/abstract.

Engels EA, Viscidi RP, et al. Case-Control Study of Simian Virus 40 and Non-Hodgkin Lymphoma in the United States. Journal of the National Cancer Institute. Vol. 96, No. 18. September 15, 2004. http://www.cancer.gov/newscenter/newsfromnci/2004/sv40.

Eriksson M, Guse K, Bauerschmitz G, Virkkunen P, Tarkkanen M, Tanner M, Hakkarainen T, Kanerva A, Desmond RA, Pesonen S, Hemminki A. Oncolytic adenoviruses kill breast cancer initiating CD44+CD24-/low cells. Mol Ther. 2007 Dec;15(12):2088–2093. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848962.

ESMO Guidelines Working Group, Van Cutsem EJ. Colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Ann Oncol. 2007 Apr;18 Suppl 2:ii21–22. Erratum in: Ann Oncol. 2008 May;19(5):1027–1029. http://annonc.oxfordjournals.org/content/18/suppl_2 /ii21.long.

Fahmy NM, Mahmud S, Aprikian AG. Delay in the surgical treatment of bladder cancer and survival: systematic review of the literature. Eur Urol. 2006 Dec;50(6):1176–1182. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846680.

Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of primary T cell immunodeficiencies. Gene. 2013 Aug 10;525(2):170–173. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583799.

Friedmann T, Roblin R, Gene Therapy for Human Genetic Disease?" Science 1972, 175 (4025): 949–955. Gilman A, Philips FS. The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides. Science. 1946 Apr 5;103(2675):409–436. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17751251.

Green DM, Kun LE, Matthay KK, Meadows AT, Meyer WH, Meyers PA, Spunt SL, Robison LL, Hudson MM. Relevance of historical therapeutic approaches to the contemporary treatment of pediatric solid tumors. Pediatr Blood Cancer. 2013 Jul;60(7):1083–1094. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23418018.

Grunbaum, Rami. Biotech's pitfalls tripped up Dendreon, led it to bankruptcy Originally published November 10, 2014. The Seattle Times. http://seattletimes.com/html/businesstechnology/2024998715_dendreonchapter11xml.ht ml. Accessed 10 Dec 2014.

Guo ZS, Liu Z, Bartlett DL. Oncolytic Immunotherapy: Dying the Right Way is a Key to Eliciting Potent Antitumor Immunity. Front Oncol. 2014 Apr 10;4:74. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989763/.

Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, Soulier J, Lim A, Morillon E, Clappier E, Caccavelli L, Delabesse E, Beldjord K, Asnafi V, MacIntyre E, Dal Cortivo L, Radford I, Brousse N, Sigaux F, Moshous D, Hauer J, Borkhardt A, Belohradsky BH, Wintergerst U, Velez MC, Leiva L, Sorensen R, Wulffraat N, Blanche S, Bushman FD, Fischer A, Cavazzana-Calvo M. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. J Clin Invest. 2008 Sep;118(9):3132–3142. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688285.

Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB, Armant M, Berry CC, Blanche S, Bleesing J, Blondeau J, de Boer H, Buckland KF, Caccavelli L, Cros G, De Oliveira S, Fernández KS, Guo D, Harris CE, Hopkins G, Lehmann LE, Lim

A, London WB, van der Loo JC, Malani N, Male F, Malik P, Marinovic MA, McNicol AM, Moshous D, Neven B, Oleastro M, Picard C, Ritz J, Rivat C, Schambach A, Shaw KL, Sherman EA, Silberstein LE, Six E, Touzot F, Tsytsykova A, Xu-Bayford J, Baum C, Bushman FD, Fischer A, Kohn DB, Filipovich AH, Notarangelo LD, Cavazzana M, Williams DA, Thrasher AJ. A modified γ-retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med. 2014 Oct 9;371(15):1407–1417. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25295500.

Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, Oh DY, Kim JH, Kim DW, Chung DH, Im SA, Kim YT, Lee JS, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. J Clin Oncol. 2005 Apr 10;23(11):2493–2501. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710947.

Hanahan D and Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57–70.http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400816839.

Harkas M. Lääkejätti teki sopimuksen Hyksin kanssa: Syöpäpotilaille tutkimuslääkkeitä entistä aiemmin. Helsingin Sanomat.Kotimaa 25.3.2015. http://www.hs.fi/kotimaa/a1427264943020.

Heikinheimo M, Joensuu H, Mäki M & Salo M. Kliininen tutkimus on vaarassa – potilaat kärsivät. Helsingin Sanomat, Mielipide 25.8.2014. http://www.hs.fi/mielipide/a1408848581157.

Hemminki A. Geenitekniikka voi helpottaa varautumista pandemiaan. Helsingin Sanomat, Vieraskynä 1.7. 2007. http://www.mv.helsinki.fi/home/tammis ol/HS010207Hemm.pdf.

Hemminki A. Oncolytic immunotherapy: where are we clinically?Scientifica (Cairo). 2014;2014:862925. Epub 2014 Jan 16. Review. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24551478.

Hemminki A, Dmitriev I, Liu B, Desmond RA, Alemany R, Curiel DT. Targeting oncolytic adenoviral agents to the epidermal growth factor pathway with a secretory fusion molecule. Cancer Res. 2001 Sep

1;61(17):6377–6381.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522629.

Hemminki A, Kanerva A, Liu B, Wang M, Alvarez RD, Siegal GP, Curiel DT. Modulation of coxsackie-adenovirus receptor expression for increased adenoviral transgene expression. Cancer Res. 2003 Feb 15;63(4):847–853. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591736.

Hemminki A, Kellokumpu-Lehtinen PL. Harmful impact of EU clinical trials directive. BMJ. 2006 Mar 4;332(7540):501–502. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1388117/.

Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, Bignell G, Warren W, Aminoff M, Höglund P, Järvinen H, Kristo P, Pelin K, Ridanpää M, Salovaara R, Toro T, Bodmer W, Olschwang S, Olsen AS, Stratton MR, de la Chapelle A, Aaltonen LA. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome, Nature. 1998 Jan 8;391(6663):184–187. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428765.

Hemminki A, Mecklin JP, Järvinen H, Aaltonen LA, Joensuu H. Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy Gastroenterology. 2000 Oct;119(4):921–928. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11040179.

Hemminki A, Peltomäki P, Mecklin JP, Järvinen H, Salovaara R, Nyström-Lahti M, de la Chapelle A, Aaltonen LA, Loss of the wild type MLH1 gene is a feature of hereditary nonpolyposis colorectal cancer, Nat Genet. 1994 Dec;8(4):405–410. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7894494.

Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, Järvinen H, Sistonen P, Björkqvist AM, Knuutila S, Salovaara R, Bodmer W, Shibata D, de la Chapelle A, Aaltonen LA. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. Nat Genet. 1997 Jan;15(1):87–90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988175.

Hemminki A, Zinn KR, Liu B, Chaudhuri TR, Desmond RA, Rogers BE, Barnes MN, Alvarez RD, Curiel DT. In vivo molecular chemotherapy and noninvasive imaging with an infectivity-enhanced adenovirus. J Natl

Cancer Inst. 2002 May 15;94(10):741–749. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011224.

Hemminki A. Oncolytic immunotherapy: where are we clinically? Scientifica. 2014;2014:862925. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed /24551478.

Hemminki O, Bauerschmitz G, Hemmi S, Lavilla-Alonso S, Diaconu I, Guse K, Koski A, Desmond RA, Lappalainen M, Kanerva A, Cerullo V, Pesonen S, Hemminki A. Oncolytic adenovirus based on serotype 3. Cancer Gene Ther. 2011 Apr;18(4):288–296. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183947.

Hemminki O, Diaconu I, Cerullo V, Pesonen SK, Kanerva A, Joensuu T, Kairemo K, Laasonen L, Partanen K, Kangasniemi L, Lieber A, Pesonen S, Hemminki A. Ad3-hTERT-E1A, a fully serotype 3 oncolytic adenovirus, in patients with chemotherapy refractory cancer. Mol Ther. 2012 Sep;20(9):1821–1830. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22871667.

Hinrichs CS, Rosenberg SA. Exploiting the curative potential of adoptive T- cell therapy for cancer. Immunol Rev. 2014 Jan;257(1):56–71. http://www.ncbi.nim.nih.gov/pubmed/24329789.

Hong, PY. Scientist Guilty of Child Sexual Abuse Jury convicts famed geneticist William French Anderson, 69, on four counts of molestation. He faces up to 22 years in prison. Los Angeles Times, July 20, 2006. http://articles.latimes.com/2006/jul/20/local/me-anderson20. Accessed 20 Dec 2014.

Hornblum, AM. NYC's forgotten cancer scandal. New York Post. December 28, 2013. http://nypost.com/2013/12/28/nycs-forgotten-cancer-scandal/. Accessed 3 Dec 2014.

Horvath CJ and Milton MN. The TeGenero incident and the Duff Report conclusions: a series of unfortunate events or an avoidable event? Toxicol Pathol. 2009 Apr;37(3):372–383. http://tpx.sagepub.com/content/37/3/372.longa, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011224.

Huttunen J ja Kontula K. Pääkirjoitukset: SETTI-tutkimus ja antioksidantit – enemmän kysymyksiä kuin vastauksia. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 1994;110(12):1115.

Itoh K, Yamada A, Mine T, Noguchi M. Recent advances in cancer vaccines: an overview. Jpn J Clin Oncol. 2009 Feb;39(2):73–80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19015149.

Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, Heon E, Schwartz SB, Roman AJ, Peden MC, Aleman TS, Boye SL, Sumaroka A, Conlon TJ, Calcedo R, Pang JJ, Erger KE, Olivares MB, Mullins CL, Swider M, Kaushal S, Feuer WJ, Iannaccone A, Fishman GA, Stone EM, Byrne BJ, Hauswirth WW. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years.Arch Ophthalmol. 2012 Jan;130(1):9-24.Epub 2011 Sep 12. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911650.

Jauhiainen I. Käräjäoikeus tunnusti kokeelliset syöpähoidot. Syöpätutkija Akseli Hemmingin ja Docrateen Timo Joensuun saama vapauttava päätös jäi lainvoimaiseksi. Mediuutiset 29.10.2014, päivitetty 31.10.2014. http://summa.talentum.fi/article/mu/laakehoito/104775.

Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005 CA Cancer J Clin. 2005 Jan–Feb;55(1):10–30. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jemal+CA+Cancer+J+Clin+2005.

Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R, Müller O, Back W, Zimmer M. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. Nat Genet. 1998 Jan;18(1):38–43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425897.

Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong SM, Fu B, Lin MT, Calhoun ES, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Hidalgo M, Leach SD, Klein AP, Jaffee EM, Goggins M, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Eshleman JR, Kern SE, Hruban RH, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G,Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science. 2008 Sep 26;321(5897):1801–1706. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18772397.

June CH, Maus MV, Plesa G, Johnson LA, Zhao Y, Levine BL, Grupp SA, Porter DL. Engineered T cells for cancer therapy. Cancer Immunol Immunother. 2014

Sep;63(9):969–975. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943274.

Kalseth J, Halvorsen T, Kalseth B, Anthun. KS, Peltola M, Kautiainen K, Häkkinen U, Medin E, Lundgren J, Rehnberg C ,Másdóttir BB, Heimisdottir M, Bjarnadóttir HH, Køtlum JE, Kilsmark J, Halsteinli V. Cross-country comparisons of health-care costs: The case of cancer treatment in the Nordic countries. Helth Policy. April 2014Volume 115, Issues 2–3, Pages 172–179. http://www.healthpolicyjrnl.com/article/S0168-8510(14)00006-2/abstract.

Kanerva A and Hemminki A. Adenoviruses for treatment of cancer. Ann Med. 2005;37(1):33–43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902845.

Kanerva A and Hemminki A. Modified adenoviruses for cancer gene therapy. Int J Cancer. 2004 Jul 1;110(4):475–480. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15122578.

Kanerva A, Koski A, Liikanen I, Oksanen M, Joensuu T, Hemminki O, Palmgren J, Hemminki K, Hemminki A. Case-Control Estimation of the Impact of Oncolytic Adenovirus on the Survival of Patients With Refractory Solid Tumors. Mol Ther. 2015 Feb;23(2):321–329. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381801.

Kanerva A, Mikheeva GV, Krasnykh V, Coolidge CJ, Lam JT, Mahasreshti PJ, Barker SD, Straughn M, Barnes MN, Alvarez RD, Hemminki A, Curiel DT. Targeting adenovirus to the serotype 3 receptor increases gene transfer efficiency to ovarian cancer cells. Clin Cancer Res. 2002 Jan;8(1):275–280. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801569.

Kanerva A, Nokisalmi P, Diaconu I, Koski A, Cerullo V, Liikanen I, Tähtinen S, Oksanen M, Heiskanen R, Pesonen S, Joensuu T, Alanko T, Partanen K, Laasonen L, Kairemo K, Pesonen S, Kangasniemi L, Hemminki A. Antiviral and antitumor T-cell immunity in patients treated with GM-CSF-coding oncolytic adenovirus. Clin Cancer Res. 2013 May 15;19(10): 2734–2744. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493351.

Kanerva A, Wang M, Bauerschmitz GJ, Lam JT, Desmond RA, Bhoola SM, Barnes MN, Alvarez RD, Siegal GP, Curiel DT, Hemminki A. Gene transfer to ovarian cancer versus normal tissues with fiber-modified adenoviruses. Mol Ther. 2002, Jun;5(6):695–704. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027553.

Kanerva A, Zinn KR, Chaudhuri TR, Lam JT, Suzuki K, Uil TG, Hakkarainen T, Bauerschmitz GJ, Wang M, Liu B, Cao Z, Alvarez RD, Curiel DT, Hemminki A. Enhanced therapeutic efficacy for ovarian cancer with a serotype 3 receptor-targeted oncolytic adenovirus. Mol Ther. 2003 Sep;8(3):449–458. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946318.

Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010 Jul 29;363(5):411–422. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862.

Kastelein JJ, Ross CJ, Hayden MR. From mutation identification to therapy: discovery and origins of the first approved gene therapy in the Western world. Hum Gene Ther. 2013 May;24(5):472–478. http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/hum.2013.063.

Kelly E, Russell SJ. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. Mol Ther. 2007 Apr; 15(4):651–659. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299401/.

Kim KH, Dmitriev IP, Saddekni S, Kashentseva EA, Harris RD, Aurigemma R, Bae S, Singh KP, Siegal GP, Curiel DT, Alvarez RD. A phase I clinical trial of Ad5/3-Δ24, a novel serotype-chimeric, infectivity-enhanced, conditionally-replicative adenovirus (CRAd), in patients with recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2013 Sep;130(3):518–524. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756180.

Kimball KJ, Preuss MA, Barnes MN, Wang M, Siegal GP, Wan W, Kuo H, Saddekni S, Stockard CR, Grizzle WE, Harris RD, Aurigemma R, Curiel DT, Alvarez RD. A phase I study of a tropism-modified conditionally replicative adenovirus for recurrent malignant gynecologic diseases. Clin Cancer Res. 2010 Nov 1;16(21):5277–5287. Epub 2010 Oct 26.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978148.

Kirn D, Hermiston T, McCormick F. ONYX-015: clinical data are encoura-

ging. Nat Med. 1998 Dec;4(12):1341–1342. http://www.nature.com/nm/journal/v4/n12/full/nm1298_1341.html.

Kirn D. Clinical research results with dl1520 (Onyx-015), a replication- selective adenovirus for the treatment of cancer: what have we learned? Gene Ther. 2001 Jan;8(2):89–98. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313778.

Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1971 Apr;68(4):820–823. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5279523.

Koski A, Ahtinen H, Liljenback H, Roivainen A, Koskela A, Oksanen M, Partanen K, Laasonen L, Kairemo K, Joensuu T, Hemminki A. (18)F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in response evaluation of oncolytic adenovirus treatments of patients with advanced cancer. Hum Gene Ther. 2013 Dec;24(12):1029–1041. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099555.

Koski A, Kangasniemi L, Escutenaire S, Pesonen S, Cerullo V, Diaconu I, Nokisalmi P, Raki M, Rajecki M, Guse K, Ranki T, Oksanen M, Holm SL, Haavisto E, Karioja- Kallio A, Laasonen L, Partanen K, Ugolini M, Helmi- nen A, Karli E, Hannuksela P, Pesonen S, Joensuu T, Kanerva A, Hemminki A. Treatment of cancer patients with a serotype 5/3 chimeric oncolytic adenovirus expressing GMCSF. Mol Ther. 2010 Oct;18(10):1874–1884. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664527.

Krupovic M , Prangishvili D, Hendrix RW, Bamford DH. Genomics of bacterial and archaeal viruses: dynamics within the prokaryotic virosphere. Microbiol Mol Biol Rev. 2011. Dec;75(4):610–635. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232739/.

Kuopiolaisprofessorin tuomio pysyi ennallaan, korvaussumma pieneni. YLE Savo 21.9.2010, päivitetty 5.6.2012. http://yle.fi/uutiset/kuopiolaisprofessorin_tuomio_pysyi_ennallaan_korvaussumma_pieneni/5635591, luettu 10.12. 2014.

Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010 Oct 28;363(18):1693–1703. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):588. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979469.

Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, Stanisic TH, Smith JA Jr, Sullivan J, Sarosdy MF, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med. 1991 Oct 24;325(17):1205–1209. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1922207.

Leino, Raili. Suomessa on Pohjoismaiden halvin syöpähoito. Tekniikka & Talous, 6.9.2011 http://www.tekniikkatalous.fi/talous/suomessa+on+pohjoismaiden+halvin+syopahoito/a680832?service=mobile&page=4.

Leonard RCF. The advancement of high-dose chemotherapy and dose intensification schedules. Annals of Oncology 8 (Suppl 3): S3–S6, 1997. http://annonc.oxfordjournals.org/content/8/suppl_3/S3.full.pdf+html?sid=9d268b7b- 7a6a-4903-9627-20df8f1dc0aa.

Liang M. Clinical development of oncolytic viruses in China. Curr Pharm Biotechnol. 2012 Jul;13(9):1852–1857. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740357.

Liikanen I, Monsurrò V, Ahtiainen L, Raki M, Hakkarainen T, Diaconu I, Escutenaire S, Hemminki O, Dias JD, Cerullo V, Kanerva A, Pesonen S, Marzioni D, Colombatti M, Hemminki A. Induction of interferon pathways mediates in vivo resistance to oncolytic adenovirus. Mol Ther. 2011 Oct;19(10):1858–1866. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 21792178.

Louis CU, Savoldo B, Dotti G, Pule M, Yvon E, Myers GD, Rossig C, Russell HV, Diouf O, Liu E, Liu H, Wu MF, Gee AP, Mei Z, Rooney CM, Heslop HE, Brenner MK. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma.

Blood. 2011 Dec 1;118(23):6050–6056. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21984804.

MacGregor AB. The search for a chemical cure for cancer. Med Hist. 1966 Oct;10(4):374–385. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1033642/.

Maetzig T, Galla M, Baum C, Schambach A. Viruses. Gammaretroviral vectors: biology, technology and application. 2011 Jun;3(6):677–713. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994751.

Martuza RL, Malick A, Markert JM, Ruffner KL, Coen DM. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. Science. 1991 May 10;252(5007):854–856. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1851332.

Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1507–1517. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317870.

Melén K, Partinen M, Tynell J, Sillanpää M, Himanen SL, Saarenpää-Heikkilä O, Hublin C, Olsen P, Ilonen J, Nohynek H, Syrjänen R, Kilpi T, Vuorela A, Kirjavainen T, Vaarala O, Julkunen I. No serological evidence of influenza A H1N1pdm09 virus infection as a contributing factor in childhood narcolepsy after Pandemrix vaccination campaign in Finland. PLoS One. 2013 Aug 8;8(8):e68402. http://journals.plos.org/plosone/article? id=10.1371/journal.pone.0068402.

Musolino A, Naldi N, Bortesi B, Pezzuolo D, Capelletti M, Missale G, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr 10;26(11):1789–1796. http://hwmaint.jco.ascopubs.org/cgi/content/full/26/11/1789.

N Engl J Med. 1994 Apr 14;330(15):1029-35.[No authors listed].The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer

and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8127329.

Naam R, 'More Than Human' New York Times. July 3, 2005. http://www.nytimes.com/2005/07/03/books/chapters/0703-1st-naam.html?pagewanted=all&_r=0. Accessed 23 Nov 2014.

Nelson D and Weiss R. Hasty Decisions in the Race to a Cure? Gene Therapy Study Proceeded Despite Safety, Ethics Concerns. Washington Post. Sunday, November 21, 1999; Page A01. http://www.washingtonpost.com/wp-srv/WPcap/1999-11/21/101r-112199-idx.html. Accessed 3 Dec 2014.

Nemunaitis J, Clayman G, Agarwala SS, Hrushesky W, Wells JR, Moore C, Hamm J, Yoo G, Baselga J, Murphy BA, Menander KA, Licato LL, Chada S, Gibbons RD, Olivier M, Hainaut P, Roth JA, Sobol RE, Goodwin WJ. Biomarkers Predict p53 Gene Therapy Efficacy in Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Clin Cancer Res. 2009 Dec 15;15(24):7719-7725. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed 1999620.

Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Van Coevorden F, Kroon BB. Isolated limb perfusion: what is the evidence for its use? Ann Surg Oncol. 2004 Sep;11(9):837–845. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313738.

Nordling CO. A new theory on cancer-inducing mechanism. Br J Cancer. 1953 Mar;7(1):68–72. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2007872.

O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003 Mar 13;348(11):994–1004. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637609.

O'Meara A, Holbro A, Meyer S, Martinez M, Medinger M, Buser A, Halter J, Heim D, Gerull S, Bucher C, Rovo A, Kühne T, Tichelli A, Gratwohl A, Stern M, Passweg JR. Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience. Swiss Med Wkly. 2014 Feb 24;144:w13928. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567259.

O'Shea CC, Johnson L, Bagus B, Choi S, Nicholas C, Shen A, Boyle L, Pandey K, Soria C, Kunich J, Shen Y, Habets G, Ginzinger D, McCormick F. Late viral RNA export, rather than p53 inactivation, determines ONYX-015 tumor selectivity. Cancer Cell. 2004 Dec;6(6):611–623. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15607965.

O'Shea CC, Soria C, Bagus B, McCormick F. Heat shock phenocopies E1B-55K late functions and selectively sensitizes refractory tumor cells to ONYX-015 oncolytic viral therapy. Cancer Cell. 2005 Jul;8(1):61–74. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16023599.

Paddock C. Virus-Based Melanoma Drug Shows Promise In Trial. Medical News Today. Last updated: Thursday 21 March 2013. http://www.medicalnewstoday.com/articles/257972.php. Accessed 10 Dec 2014.

Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004 Jun 4;304(5676):1497–1500. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118125.

Pakkala E. HUSin lääkärille syyte virkarikoksesta. Mediuutiset 5.11.2004 http://www.mediuutiset.fi/uutisarkisto/husin+laakarille+syyte+virkarikoksesta/a128591.

Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science. 2008 Sep 26;321(5897):1807–1812. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18772396.

Pelkonen L. Syöpäsairaat jonossa viikkoja: Sairaalalle 400 000 €:n uhkasakko.Uusi Suomi 16.8.2013. http://www.uusisuomi.fi/kotimaa/61550-syopasairaat-jonossa-viikkoja-sairaalalle-400-000-eun-uhkasakko.

Pesonen S, Diaconu I, Cerullo V, Escutenaire S, Raki M, Kangasniemi L, Nokisalmi P, Dotti G, Guse K, Laasonen L, Partanen K, Karli E, Haavisto E, Oksanen M, Karioja-Kallio A, Hannuksela P, Holm SL, Kauppinen S, Joensuu T, Kanerva A, Hemminki A. Integrin targeted oncolytic adenoviruses Ad5-D24-RGD and Ad5-RGD-D24-GMCSF for treatment of patients with advanced chemotherapy refractory solid tumors. Int J Cancer. 2012 Apr 15;130(8):1937–1947. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21630267.

Pesonen S, Diaconu I, Kangasniemi L, Ranki T, Kanerva A, Pesonen SK, Gerdemann U, Leen AM, Kairemo K, Oksanen M, Haavisto E, Holm SL, Karioja-Kallio A, Kauppinen S, Partanen KP, Laasonen L, Joensuu T, Alanko T, Cerullo V, Hemminki A. Oncolytic immunotherapy of advanced solid tumors with a CD40L-expressing replicating adenovirus: assessment of safety and immunologic responses in patients. Cancer Res. 2012 Apr 1;72(7):1621–1631. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323527.

Pesonen S, Nokisalmi P, Escutenaire S, Särkioja M, Raki M, Cerullo V, Kangasniemi L, Laasonen L, Ribacka C, Guse K, Haavisto E, Oksanen M, Rajecki M, Helminen A, Ristimäki A, Karioja-Kallio A, Karli E, Kantola T, Bauerschmitz G, Kanerva A, Joensuu T, Hemminki A. Prolonged systemic circulation of chimeric oncolytic adenovirus Ad5/3-Cox2L-D24 in patients with metastatic and refractory solid tumors. Gene Ther. 2010 Jul;17(7):892–904. http://www.nature.com/gt/journal/v17/n7/full/gt201017a.html.

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1659–1672. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737.

Pihlava M. Epidemia vauhdittaa hoitojen kehitystä. Maailman terveysjärjestö WHO on kannustanut kokeellisten hoitojen käyttöön ebolan torjunnassa. Mediuutiset 31.10.2014 (only in Finnish). http://www.mediuutiset.fi/uutisarkisto/epidemia+vauhdittaa+hoitojen+kehitysta/a1024707.

Pollack A. Cancer Risk Exceeds Outlook In Gene Therapy, Studies Find, The New York Times. June 13, 2003 http://www.nytimes.com/2003/06/13/us/cancer- risk-exceeds-outlook-in-gene-therapy-studies-find.html. Accessed 4 Dec 2014.

Qin YY, Li H, Guo XJ, Ye XF, Wei X, Zhou YH, Zhang XJ, Wang C, Qian W, Lu J, He J. Adjuvant chemotherapy, with or without taxanes, in early or operable breast cancer: a meta-analysis of 19 randomized trials with 30698 patients. PLoS One.2011;6(11):e26946. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22069477.

Quezada SA, Peggs KS, Simpson TR, Allison JP. Shifting the equilibrium in cancer immunoediting: from tumor tolerance to eradication. Immunol Rev. 2011 May;241(1):104–118. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727276/.

Rajecki M, Joensuu T, & Hemminki A. Onkolyyttiset adenovirukset syövän hoidossa – kliininen näkökulma. Suomen Lääkärilehti 38/2008 vsk 63 (3085–3093). http://www.hi.helsinki.fi/cgtg/downloads/Rajecki_Onkolyyttiset%20adenovirukset_syovan_hoidossa_Laakarilehti_2008.pdf.

Rajecki M, af Hällström T, Hakkarainen T, Nokisalmi P, Hautaniemi S, Nieminen AI, Tenhunen M, Rantanen V, Desmond RA, Chen DT, Guse K, Stenman UH, Gargini R, Kapanen M, Klefström J, Kanerva A, Pesonen S, Ahtiainen L, Hemminki A. Mre11 inhibition by oncolytic adenovirus associates with autophagy and underlies synergy with ionizing radiation. Int J Cancer. 2009 Nov 15;125(10):2441–2449. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672857.

Rajecki M, Kangasmäki A, Laasonen L, Escutenaire S, Hakkarainen T, Haukka J, Ristimäki A, Kairemo K, Kangasniemi L, Kiljunen T, Joensuu T, Pesonen S, Hemminki A. Sodium iodide symporter SPECT imaging of a patient treated with oncolytic adenovirus Ad5/3-Δ24-hNIS. Mol Ther. 2011 Apr;19(4):629–

631. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070106/.

Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Campillo C, Llobera J, Aguiló A. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. Eur J Cancer. 2007 Nov;43(17):2467–2478. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931854.

Ranki T, Kanerva A, Ristimäki A, Hakkarainen T, Särkioja M, Kangasniemi L, Raki M, Laakkonen P, Goodison S, Hemminki A. A heparan sulfate-targeted conditionally replicative adenovirus, Ad5.pk7-Delta24, for the treatment of advanced breast cancer. Gene Ther. 2007 Jan;14(1):58–67. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900223.

Ribacka C and Hemminki A. Virotherapy as an approach against cancer stem cells. Curr Gene Ther. 2008 Apr;8(2):88–96. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18393830.

Ribacka C, Pesonen S, Hemminki A. Cancer, stem cells, and oncolytic viruses. Ann Med. 2008;40(7):496–505. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18608120.

Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. Lancet. 1999 Apr 3;353(9159):1119–1126. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10209974.

Ries SJ, Brandts CH, Chung AS, Biederer CH, Hann BC, Lipner EM, McCormick F, Korn WM. Loss of p14ARF in tumor cells facilitates replication of the adenovirus mutant dl1520 (ONYX-015). Nat Med. 2000 Oct;6(10):1128–1133. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11017144.

Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1673–1684. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738.

Roppola, J. Hän sen paljasti. Iltalehti 30.8. 2010. http://www.iltalehti.fi/uutiset/20100830 12252449_uu.shtml.

Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, Kasid A, Morgan RA, Moen R, Karson EM, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, et al. Gene transfer into humans – immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. N Engl J Med. 1990 Aug 30;323(9):570–578. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2381442.

Sandmair AM, Loimas S, Puranen P, Immonen A, Kossila M, Puranen M, Hurskainen H, Tyynelä K, Turunen M, Vanninen R, Lehtolainen P, Paljärvi L, Johansson R, Vapalahti M, Ylä-Herttuala S. Thymidine kinase gene therapy for human malignant glioma, using replication-deficient retroviruses or adenoviruses. Hum Gene Ther. 2000 Nov 1;11(16):2197–2205. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11084677.

Semenzato G. Tumour necrosis factor: a cytokine with multiple biological activities. Br J Cancer. 1990 Mar;61(3):354–361. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1971301/.

Senzer N, Nemunaitis J, Nemunaitis M, Lamont J, Gore M, Gabra H, Eeles R, Sodha N, Lynch FJ, Zumstein LA, Menander KB, Sobol RE, Chada S. p53 therapy in a patient with Li-Fraumeni syndrome. Mol Cancer Ther. 2007 May;6(5):1478–1482. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17483435.

Senzer NN, Kaufman HL, Amatruda T, Nemunaitis M, Reid T, Daniels G, Gonzalez R, Glaspy J, Whitman E, Harrington K, Goldsweig H, Marshall T, Love C, Coffin R, Nemunaitis JJ. Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5763–5771. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884534.

Seoane J, Takkouche B, Varela-Centelles P, Tomás I, Seoane-Romero JM. Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas: a systematic review with meta-analysis. Clin Otolaryngol. 2012 Apr;37(2):99–106. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22429704.

Shah SK, Wendler D, Danis M. Examining the ethics of clinical use of unproven interventions outside of clinical trials during the ebola epidemic. Am J Bioeth. 2015 Apr;15(4):11-6. http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2091982.

Simula P, Hemminki A & Vuolanto A. Onkolyyttisiä viruksia kokeellisiin syöpähoitoihin. Sic! Fimea. Printed version Sic! 3/2011. http://sic.fimea.fi/sic3_11/onkolyyttisia_viruksia_kokeellisiin_syopahoitoihin.aspx.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):783–792. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153.

Slowey A. Analyst Opinion. ASCO 2013: Positive Phase III data for T-VEC gives. Amgen strong approval outlook. Datamonitor, 6 June 2013. http://www.datamonitorhealthcare.com/asco-2013-t-vec/.Accessed 10 Dec 2014.

Stefanuto P, Doucet JC, Robertson C. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 Apr;117(4):424–429. Delays in treatment of oral cancer: a review of the current literature. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556495.

Stolberg SG. The Biotech Death of Jesse Gelsinger The New York Times. November 28, 1999. http://www.nytimes.com/1999/11/28/magazine/the-biotech-death-of-jesse-gelsinger.html.

Thoms, Sue, Cure for cancer possible in 5 to 10 years, predicts Nobel Laureate James Watson in talk at Van Andel Institute, Mlive, May 19, 2011, updated May 20. http://www.mlive.com/news/grand-rapids/index.ssf/2011/05/cure_for_cancer_possible_in_5.html.

Todaro GJ, Huebner RJ.N.A.S. symposium: new evidence as the basis for increased efforts in cancer research. Proc Natl Acad Sci USA. 1972 Apr;69(4):100–115. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4554531.

Twombly, Renee. Cancer Surpasses Heart Disease as Leading Cause of Death for All But the Very Elderly. JNCI, Journal of the National Cancer Institute, Vol. 97, No. 5, Oxford University Press 2005. http://jnci.oxfordjournals.org/content/97/5/330.1.full. Accessed 3 Jan 2015.

Umansky V and Sevko A. Tumor microenvironment and myeloid-derived suppressor cells. Cancer Microenviron. 2013 Aug;6(2):169–177. http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12307-012-0126-7.

U.S. Preventive Services Task Force. Routine vitamin supplementation to prevent cancer and cardiovascular disease: recommendations and rationale. Am Fam Physician. 2003 Dec 15;68(12):2422-4.

Uusivaara T. Tekes olisi halunnut kilpailuttaa Himasen tutkimuksen - "toimme sen selvästi esiin" Yle 25.02. 2013. http://yle.fi/uutiset/tekes_olisi_halunnut_kilpailuttaa_himasen_tutkimuksen_-_toimme_sen_selvasti_esiin/6512593, luettu 10.12. 2014.

van den Bergh RC, Albertsen PC, Bangma CH, Freedland SJ, Graefen M, Vickers A, van der Poel HG. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol. 2013 Aug;64(2):204–215. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453419.

Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome – a molecular and clinical review. Br J Cancer. 1997;76(1):1–14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2223793/.

Vierula H. Valviran virkamiehille sakkoja Suomen Lääkärilehti, verkkojulkaisu 26.4.2013. http://www.laakarilehti.fi/uutinen.html?opcode=show/news_id=13395/type=1.

Vinas F, Ben Hassen I, Jabot L, Monnet I, Chouaid C.Delays for diagnosis and treatment of lung cancers: a systematic review. Clin Respir J. 2014 Oct 13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308518.

Wang H, Li ZY, Liu Y, Persson J, Beyer I, Möller T, Koyuncu D, Drescher MR, Strauss R, Zhang XB, Wahl JK 3rd, Urban N, Drescher C, Hemminki A, Fender P, Lieber A. Desmoglein 2 is a receptor for adenovirus serotypes 3, 7, 11 and 14. Nat Med. 2011 Jan;17(1):96–104. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21151137.

Weng WK, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2003 Nov 1;21(21): 3940–3947. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975461.

Westphal M, Ylä-Herttuala S, Martin J, Warnke P, Menei P, Eckland D, Kinley J, Kay R, Ram Z; ASPECT Study Group. Adenovirus-mediated gene therapy with sitimagene ceradenovec followed by intravenous ganciclovir for patients with operable high-grade glioma (ASPECT): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Aug;14(9):823–833. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=westphal+yl%C3%A4-herttuala.

Wilson JM, Gendicine: the first commercial gene therapy product, Hum Gene Ther. 2005 Sep;16(9):1014–1015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16149899.

Wilson JM. Lessons learned from the gene therapy trial for ornithine transcarbamylase deficiency. Mol Genet Metab. 2009 Apr;96(4):151–157. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211285.

Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, Sorror ML, Horowitz MM, Bolwell B, Rizzo JD, Socié G.Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2011 Jun 1;29(16):2230–2239. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2146439.

Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, Shen D, Boca SM, Barber T, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Dezso Z, Ustyanksky V, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Karchin R, Wilson PA, Kaminker JS, Zhang Z, Croshaw R, Willis J, Dawson D, Shipitsin M, Willson JK, Sukumar S, Polyak K, Park BH, Pethiyagoda CL, Pant PV, Ballinger DG, Sparks AB, Hartigan J, Smith DR, Suh E, Papadopoulos N, Buckhaults P, Markowitz SD, Parmigiani G, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. Science. 2007 Nov 16;318(5853):1108–1113. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932254.

Workenhe ST, Mossman KL. Oncolytic virotherapy and immunogenic cancer cell death: sharpening the sword for improved cancer treatment strategies. Mol Ther. 2014 Feb;22(2):251-6. doi: 10.1038/mt.2013.220. Epub 2013 Oct 19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916036/.

Wright JR, Whelan TJ, Schiff S, Dubois S, Crooks D, Haines PT, DeRosa D, Roberts RS, Gafni A, Pritchard K, Levine MN. Why cancer patients enter randomized clinical trials: exploring the factors that influence their decision. J Clin Oncol. 20 04 Nov 1;22(21):4312–4318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514372.

Zhan H, Gilmour K, Chan L, Farzaneh F, McNicol AM, Xu JH, Adams S, Fehse B, Veys P, Thrasher A, Gaspar H, Qasim W. PLoS One. Production and first-in-man use of T cells engineered to express a HSVTK-CD34 sort-suicide gene. 2013 Oct 21;8(10):e77106. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204746.

Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, André F, Tesniere A, Kroemer G. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? J Clin Invest. 2008 Jun;118(6):1991–2001. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2396905/.

Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, Takahashi H, Kuk C, Kovylina M, Aldaoud N, Fleshner N, Finelli A, Klotz L, Sykes J, Lockwood G, van der Kwast TH. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. J Natl Cancer Inst. 2013 Jul 17;105(14):1050–1058. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23847245.

zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. Virology. 2009 Feb 20;384(2):260–265. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135222.

Kirjat

Burrows, Wiliam. *A new Practical essay on cancer*, London, 1767.

Celsus, Aulus Cornelius. *De Medicina*, 47 BC, W. G. Spencer, Ed., 1971 (in English): http://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Perseus%3atext%3a1999.02.0142.

Hall, Stephen S, A Commotion in the Blood, Henry Holt & Company, New York, 1997.

Hemminki, Akseli, Vähä-Koskela, Markus and Cerullo, Vincenzo. Oncolytic Viruses for Treatment of Cancer, in *Gene and Cell Therapy: Therapeutic Mechanisms and Strategies*, Fourth Edition. Editor(s): Nancy Smyth Templeton. Taylor & Francis Group. CRC Press, London, 2015.

Lewis, Sinclear, *Arrowsmith*, Harcourt Brace & Company, New York, 1925.

Lind, James, *A Treatise of the Scurvy*, A. Millar, London, 1753.

Linna, Väinö, *Tuntematon sotilas*. WSOY, Helsinki, 1954.

Matheson, Richard. *Olen legenda.* (I am legend, 1954). Vaskikirjat, Tampere, 2007.

Mukherjee, Siddaharta.*Sairauksien keisari. Syövän elämänkerta*. (The Emperor of all Maladies, 2010). Terracognita, Helsinki, 2013.

Offit, Paul A, *The Cutter Incident. How America's First Polio VaccineLed to the Growing Vaccine Crisis.* Yale University Press, New Haven and London, 2005.

Petersen, Melody. *Our Daily Meds: How the Pharmaceutical Companies Transformed Themselves into Slick Marketing Machines and Hooked the Nation on Prescription Drugs.* Farrar, Straus and Giroux, New York, 2008.

Rosenberg, Steve and Barry, John M. *The Transformed Cell: Unlocking the Mysteries of Cancer.* Putnam Adult, New York, 1992.

Walshe, Walter Hayle. *The Nature and Treatment of Cancer.* London, 1846.

Williamson, Jack. *Dragon's Island.* Popular Library, New York, 1951.

Websivut, uutiset, raportit, lainsäädäntö, elokuvat

AL: Lähes miljoonalla sairausvakuutus – "tasavertaisuus rapautuu". Taloussanomat 11.6.2013.http://www.taloussanomat.fi/tyo-ja-elama/2013/06/11/al-lahes-miljoonalla-sairausvakuutus-tasavertaisuus-rapautuu/20138235/139, luettu 3 1. 2015.

Amgen Presents New Data On Talimogene Laherparepvec As Single Agent And Combination Therapy In Metastatic MelanomaAt ASCO. News Release Jun. 2, 2014. http://www.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?releaseID=1936196. Luettu 10.12. 2014.

Apinoiden planeetan synty (Rise of the Planet of the Apes, 2011), elokuva. ohjaajana Rupert Wyatt.

BioMediTech, Clinical Stem Cell Therapies, nettisivusto. http://www.uta.fi/bmt/institute/researc h/csct/index.html, luettu 7.5.2015.

Björnberg, Arne. Euro Health Consumer Index 2013.Report, Health Consumer Powerhouse 2013 ISBN 978-91-980687-2-6. http://www.healthpowerhouse.com/files/ehci-2013/ehci-2013-report.pdf, 3 Jan 2015.

Burger L &Hirschler B. Exclusive: First gene therapy drug sets million-euro price record. Reuters Life | Wed Nov 26, 2014 12:52pm EST. http://www.reuters.com/article/2014/11/26/us-health-genetherapy-price-idUSKCN0JA1TP20141126, luettu 23.4.2015.

Bramante S, Koski A, Kaikkonen S, Hemminki A. Biodistribution analysis of oncolytic adenoviruses in patient autopsy samples reveals vascular transduction of non-injected tissues. ASGCT meeting abstract 2014, published in Mol Ther.

Cancer Fact sheet N°297, WHO, Updated February 2015. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/, luettu 3.1. 2015.

Cancer Facts & Figures 2013. American Cancer Society. http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2013/.

Cancer Genome Anatomy Project (CGAP), Cancer Genome Characterization Initiative (CGCI). National Cancer Institute. http://cgap.nci.nih.gov/, luettu 23.12. 2014.

Carroll J. FDA panel gives a thumbs up to Amgen's T-Vec for melanoma 29.4. 2015 . FierceBiotech, nettisivusto.http://www.fiercebiotech.com/story/fda-panel-gives-amgen-thumbs-t-vec-melanoma/2015-04-29, luettu 5.5. 2015.

Cerepro On 13 July 2007, Ark Therapeutics officially notified the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) that it wishes to withdraw its application for a marketing authorisation for Cerepro, for the treatment of patients with operable high-grade glioma. Cerepro was designated an orphan medicinal product on 6 February 2002. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jspcurl=pages/medicines/human/medicines/000694/wapp/Initial_authorisation/human_wapp._000067.jsp&mid=WC0b01ac058001d128. Accessed 23 Nov 2014.

Clinical trials - Regulation EU No 536/2014. http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation/index_en.htm.

ClinicalTrials.gov is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. A service of the U.S. National Institutes of Health. http://clinicaltrials.gov/, luettu 26 .8. 2013.

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use 2001/20/EC http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2001:311:TOC.

Dnro 608/03.01.01/2009 ja muita FIMEA:n säännöksiä, jotka perustuvat EU:n edistyneiden terapioiden direktiiviin. http://www.fimea.fi.

Eduskunnan oikeusasiamiehen päätös 19.12. 2013 , http://www.oikeusa-

siamies.fi/ , luettu 10.12. 2014.

Esitutkintapöytäkirja 8010/RY17198112, Helsingin poliisi 13.3. 2013.

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1394/2007, annettu 13. marraskuuta 2007, pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta (EUVL L 324, 10.12.2007). http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394_cons_2012-07/reg_2007_1394_cons_2012-07_fi.pdf

EudraLex Volume 1 – Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use EC/1394/2007 http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol- 1/index_en.htm#dir2009120.

EurActiv website: http://www.euractiv.com/health/eu-medical-trials-law-putting-br-news-222418.

Euroopan lääkeviraston nettisivusto. http://www.ema.europa.eu/, luettu 23.11. 2014.

FDA Approval for Ipilimumab. Brand name(s): YervoyTM. Approved for unresectable or metastatic melanoma. National Cancer Institute. http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-ipilimumab, luettu 10 10. 2014.

Fierce Biotech. http://www.fiercebiotech.com/story/introgen-files-chapter- 11-marketing-drug-portfolio/2008-12-04.

FIMEA:n määräys dnro 6640/00.01.01/2011, 16.12.2011.

Fimean nettisivusto. http://www.fimea.fi/ .

Health spending starts to rise but remains weak in Europe, says OECD. http://www.oecd.org/newsroom/health-spending-starts-to-rise-but-remains-weak-in- europe.htm, luettu 3.1. 2015.

Helsingin käräjäoikeuden päätös 2.10. 2014, 14/140619 (drno R 13/8233).

Herper, M. The Cost Of Creating A New Drug Now $5 Billion, Pushing Big

Pharma To Change Pharma & Healthcare 8/11/2013 @ 11:10ap. Forbes.http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/how-the-staggering-cost-of-Inventing-new-drugs-is-shaping-the-future-of-medicine. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 24329789, luettu 23.11. 2014

Hoitoon pääsy (hoitotakuu). Sosiaali- ja terveysministeriön nettisivusto. http://stm.fi/hoitotakuu.

HUS:lle uhkasakko liian pitkistä hoitojonoista. Yle uutiset 25.8.2014 klo 12:23 | päivitetty 29.9.2014 klo 7:11. http://yle.fi/uutiset/huslle_uhkasakko_liian_pitkista_hoitojonoista/7430486 , luettu 23.3. 2015.

Impact, Innovation, Predictability, Access. Novel New Drugs Summary 2012. January 2013. Center for Drugs Evaluation and Research. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM 337830.pdf, lu 26.8. 2013.

Jesse's Intent. The story of Jesse Geslinger as written by his father, Paul. Jesse Geslingerin isän blogi. http://www.jesse-gelsinger.com/jesses-intent.html, luettu 3.12. 2014.

Journalistin ohjeet. Journalistiliiton nettiisivusto. http://www.journalistiliitto.fi/pelisaannot/journalistin-ohjeet/.

Kansalaisadressi Lääkelaitoksen esittämää lakiehdotusta vastaan. Adressi luovutettu 8.9.2008. http://www.adressit.com/virushoito, luettu 10.4.2015.

Kuolemansyyt vuonna 2012. Tilastokeskus. http://www.stat.fi/til/ksyyt/2012/ksyyt_2012_2013-12-30_kat_001_fi.html, luettu 23.3. 2015

Laki terveydenhuollon ammattihenkilöistä 559/1994. http://finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1994/19940559.

Leading Causes of Death. Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm,luettu 3.1. 2015.

Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus.https://www.laakariliitto.fi/liitto/etiikka/helsingin-julistus.

Medical Researh Councilin nettisivusto. http://www.mrc.ac.uk/funding/science-areas/translation/, luettu 5.5.2015.

Mielivalta suomi-sanakirjan mukaan.http://www.suomisanakirja.fi/mielivalta, luettu 22.4. 2015.

Ministeriö kuuli uniklinikan johtajaa. Yle uutiset 20.8. 2010. http://www.yle.fi/uutiset/ministerio_kuuli_uniklinikan_johtajaa/5622978/,luettu 20.4. 2015.

National Center for Advancing Sciences, nettisivusto. http://ncats.nih.gov/, luettu 5.5. 2015.

New York Times 1981. http://www.nytimes.com/1981/05/29/us/us-agency-disciplines-gene-splicing-researcher.htm.

Nuotto Esko, julkaisuluettelo PubMedissä. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/? term=nuotto+e, luettelo 7.5.2015

OECD Health Statistics 2014, taloustietoja, Kuntaliitto. http://www.kunnat.net/fi/tietopankit/tilastot/soster/oecd-health-data/Sivut/default.aspx. Accessed 3 Jan 2015.

OECD's Programme for International Student Assessment (PISA). http://www.oecd.org/pisa/. Accessed on 26 Aug 2013.

Oikeuskansleri: Lääkeyhtiöiden rahoitus voi heikentää THL:n luotettavuutta. Yle uutiset Kotimaa 15.8.2011 klo 10:19 | päivitetty 7.6.2012 klo 13:28.http://yle.fi/uutiset/oikeuskansleri_laakeyhtioiden_rahoitus_voi_heikentaa_thln_luotettavuutta/5407285, luettu 20.4. 2015.

Oikeuskansleri: Rokotekauppojen säännöksiin tarvittaneen muutos. Yle uutiset 26.8.2010 klo 9:58, päivitetty 4.6.2012 klo 19:03. http://yle.fi/uutiset/oikeuskansleri_rokotekauppojen_saannoksiin_tarvittaneen_muutos/5620981, luettu 20.4. 2015.

Oncos – achievement in cancer immunotherapy – press release. Oncos posters in CIMT 2014. http://oncos.com/oncos-achievement-in-cancer-immunotherapy-press-release/, luettu 10 12.2014.

Oncos Therapeutics, website.http://oncos.com, luettu 10.12. Dec 2014.

Oncos Therapeutics: Tekes mahdollisti uuden syöpähoidon potilastutkimukset 30.10.2013 http://www.tekes.fi/tekes/tulokset-ja-vaikutukset/caset/2013/oncos-therapeutics-tekes-mahdollisti-uuden-syopahoidon-potilastutkimukset/ , luettu 17.4.2015

Orkin, Stuart H. & Motulsky, Arno G. Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy December 7, 1995. http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/resources/Orkin_Motulsky_Report.pdf. Accessed 3 Dec 2014.

Pesonen S, Nokisalmi P, Ristimäki A, Kantola T, Bauerschmitz GJ, Kanerva A, Joensuu T, Hemminki A. Treatment of cancer patients with capsid modified double controlled oncolytic adenovirus Ad5/3-Cox2L-D24. AACR annual meeting abstract 2008, San Diego, CA.

Proposal for a regulation of the European parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending directive 2001/83/ec and Regulation (EC) No 726/2004. Commission of the european communities. Brussels, 16.11.2005 COM(2005) 567 final 2005/0227 (COD) http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2005:0567:FIN:en:PDF. PubMed. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, luettu 26.8. 2013.

Punnonen H. OECD Health Statistics 2015 taloustietoja 23.9.2015, nettisivusto. http://www.kunnat.net/fi/tietopankit/tilastot/soster/oecd-health-data/Sivut/default.aspx .

Ranki T, Kangasniemi L, Ahokas P, Oksanen, M Partanen K, Kairemo K, Laasonen L, Kanerva A, Cerullo V, Hemminki A. Preclinical and clinical evaluation of oncolytic immunotherapy with Ad5/3#E2F1#Δ24#GMCSF (CGTG#602), a GM-CSF producing adenovirus targeted to tumors on four levels. ASGCT 2012 meeting abstract, Philadelphia, PA. Published in Mol Ther.

Scholarly Open Access, Critical analysis of scholarly open-access publishing. http://scholarlyoa.com/.

Study Examines Success Rates of Phase III Clinical Trials Article date: April 29, 2008 American Cancer Society. http://www.cancer.org/cancer/news/news/study-examines-success-rates-of-phase-iii-clinical-trials, luettu 4.12. 2014.

Suomen Lääkärilehti 2015. http://www.laakarilehti.fi/kommentti/index.html?opcode=show/news_id=15528/type=7, luettu 25.3.2015.

Suomen syöpärekisteri 2015. http://www.cancer.fi/syoparekisteri/, luettu 21.1. 2015.

Suomen Syöpäyhdistyksen historia, nettisivusto. https://www.syopajarjestot.fi/jarjesto/historia/.

Syövän ehkäisyn, varhaisen toteamisen ja kuntoutumisen tuen kehittäminen vuosina 2014–2025. Kansallisen syöpäsuunnitelman II osa. Syöpätautien asiantuntijaryhmä. Ohjaus 6/2014. THL. Tampere 2014. http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/116179/URN_ISBN_978-952-302-185-3.pdf?sequence=1.

Syövän hoito Suomessa Pohjoismaiden edullisinta. Yle uutiset, Terveys 6.9.2011 klo 11:43 | päivitetty 8.6.2012 klo 10:26. http://yle.fi/uutiset/syovan_hoito_suomessa_pohjoismaiden_edullisinta/5418476, luettu 21.1.2015.

Terveydenhuoltolaki (1326/2010) http://www.finlex.fi/fi/laki/smur/2010/20101326.

The Mary Lasker Papers Cancer Wars. Profiles in Science. http://profiles.nlm.nih.gov/ps/retrieve/Narrative/TL/p-nid/201. Accessed 1 Dec 2014.

The Times Higher Education World University Rankings 2014–2015. http://www.timeshighereducation.co.uk/world-university-rankings/2014-15/world-ranking/, luettu 4.12. 2014.

Tilastokeskus http://tilastokeskus.fi/index.html.

Valeant to buy Dendreon's prostate cancer vaccine Provenge. UPDATE 1. Markets | Thu Jan 29, 2015 11:01pm EST. Reuters. http://www.reuters.com/article/dendreon-bankruptcy-valeant-pharms-idUSL4N-0V91NL20150130.

Valviran nettisivusto. http://www.valvira.fi/valvira/ajankohtaista/kilpirauhaspotilaiden_hoidossa_ei_ole_kysymys_pelkastaan_laakkeen_maaraamisesta, 21.4. 2015.

Valtioneuvoston nettisivusto, kansainvälinen tutkimushanke http://valtioneuvosto.fi/web/vnk/tuse/kansainvalinen-tutkimushanke.

Weiss R. Boy's Cancer Prompts FDA to Halt Gene Therapy The Washington Post, Friday, March 4, 2005; Page A02. http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A3926-2005Mar3.html, luettu 4.12.2014.

WHO's Cancer Fact sheet N°297. Updated February 2015. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/, luettu 5.1. 2015.

WHO Global Health Observatory Data Repository, 2012, nettisivusto. http://apps.who.int/gho/data/view.main.CODWORLDV?lang=en.