

Perinnöllisten sairauksien parantamista ja kasvien jalostusta

Genomien editointi geenimuokkauksen menetelmänä

Viimeaikaisin tieteellinen läpimurto geeniteknikassa on CRISPR/Cas9-menetelmä, jonka avulla voidaan muokata eli editoida genejä kohdennetusti. Tutkimukset ovat osoittaneet, että menetelmä toimii lähes kaikissa eliöissä – bakteereissa, kasveissa, eläimissä ja ihmisissä – ja sillä on monia mahdollisia käyttökohteita. Sitä voisi esimerkiksi hyödyntää periytyvien sairauksien kuten Alzheimerin taudin tai syöpien hoidossa korjaamalla niitä aiheuttavat geenivirheet. Terveystieteiden tutkimusten rinnalla sen avulla voidaan muokata viljelykasvien ominaisuuksia ja näin tehostaa niiden tuotantoa. Koska menetelmä on halpa ja yksinkertainen, sitä voitaisiin soveltaa lääketieteessä ja maanviljelyssä myös taloudellisesti köyhillä alueilla.

C RISPR/Cas9-menetelmä tarjoaa mahdollisuuksia parantaa ihmisten hyvinvointia. Samalla menetelmän käyttöönotto on herättänyt erittäin vilkasta ja kriittistä keskustelua. Pohdin seuraavassa huolia, joita CRISPR/Cas9-menetelmän mahdolliset käyttökohteet ovat aiheuttaneet. Lisäksi tarkastelen menetelmän suhdetta toisiin jo käytössä oleviin menetelmiin, joilla pyritään tietoisesti kehittämään biologisten organismien ominaisuuksia haluttuun suuntaan.

Ensi askel CRISPR/Cas9-menetelmän kehityksessä otettiin yli kaksikymmentä vuotta sitten, kun bakteerien perimästä eli genomista löydettiin toistuvia CRISPR-jaksoja¹. Tässä vaiheessa ei vielä tiedetty, mikä toistuvien jaksoiden tehtävä on solussa. Samanlaisia toistoja löydettiin useista eri bakteereista, ja vuosikymmen myöhemmin, vuonna 2005, niiden osoitettiin toimivan bakteerien puolustusjärjestelmässä viruksia vastaan². Bakteerit nimittäin kykenevät katkomaan viruksen perimän pieniksi paloiksi ja liittämään nuo palaset osaksi omaa perimäänsä³. Kolme vuotta sitten osoitettiin, että tämä menetelmä soveltuu tiettyjen kohdegeenien muokkaamiseen, minkä jälkeen tekniikkaa hyödyntävien tutkimusten määrä on kasvanut räjähdysmäisesti⁴.

CRISPR/Cas9-menetelmässä RNA-molekyylillä, joka toimii normaalisti geenitiedon viestinvälittäjänä, suunnitellaan niin, että se kykenee sitoutumaan haluttuun muokattavaan kohdegeeniin. Jotta tämä on mahdollista, täytyy kohteena olevan geenin DNA-juoste tuntea.

Koska nykyään geenien ja genomien sekvensointi eli emäsjärjestyksen selvittäminen on helppoa ja useiden eliöiden koko genomien emäsjärjestys tunnetaan, on CRISPR/Cas9-menetelmän soveltaminen useisiin tutkimuseliöihin mahdollista. RNA-molekyylin sitoutuminen kohdegeeniin houkuttelee paikalle Cas9-entsyymiin, joka kykenee toimimaan kuin molekyylikoon sakset. Cas9 leikkaa muokattavan geenin DNA-juostetta. Leikatun osan viereen voidaan asettaa haluttu DNA-juoste, jolla poistettu osa korvataan, ja näin voidaan esimerkiksi korjata kohdegeenissä oleva mutaatio. On myös mahdollista muokata Cas9-entsyymiä siten, että se ei katkaise vaan hiljentää tai aktivoi halutun geenin.

Yksi CRISPR/Cas9-menetelmän lupaavista käyttökohteista tällä hetkellä on viljelykasvien ominaisuuksien parantaminen. On jo esimerkiksi osoitettu, että muokkaamalla kolmea vehnän geeniä yhtäaikaaisesti on mahdollista luoda uusi lajike, jolla on parempi vastustuskyky monissa maissa viljelykasveja tuhoavaa härmää vastaan⁵. Geenieditoitujen kasvien mahdolliset haitat kuitenkin puhuttavat. Erityisesti on pohdittu sitä, tulisiko geenieditoituja kasveja kohdella samalla tavoin kuin siirtogeenisii eli onko niiden käytöllä samanlaisia riskejä.

Siirtogeeneen kasviin tai organismiin on laboratoriossa liitetty jokin ulkopuolinen geeni. Geenisiirron avulla on voitu poistaa tai lisätä genejä yhdestä organismista toiseen jopa lajirajat ylittäen. Näin on voitu kehittää yksilöitä, joihin on lisätty niiltä puuttuvia, ihmisen kannalta hyödyllisiä ominaisuuksia. Siirtogeenisissä orga-

nismeissa huolta aiheuttaa erityisesti siirrettävien geenien sattumanvarainen asettuminen sellaiselle perimän alueelle, jolla saattaa olla ennalta-arvaamattomia vaikutuksia. Lisäksi pelkoja on herättänyt mahdollisten antibiooteille vastustuskyvyn antavien geenien leviäminen luontoon. CRISPR/Cas9-menetelmä kuitenkin poikkeaa perinteisestä geeninsiirrosta, vaikka siinäkin geenimuokkaus tehdään laboratorioissa. CRISPR/Cas9-menetelmässä muokataan nimittäin yksilön omia geenejä, eikä niihin siirretä vierasta DNA:ta. Näin menetelmällä tuotetut geenieditoidut organismit eivät ole siirtogeenisia eikä niillä näin ole täysin samoja riskejä. Geenien editointi on menetelmänä tarkka, ja riski, että se vaikuttaisi myös muihin kuin haluttuihin geeneihin, on huomattavasti pienempi kuin geenisiirrossa.

Koska genomien editoinnissa ominaisuuksien kehittäminen perustuu yksilön omiin geeneihin eikä siirrettyihin vieraisiin geeneihin, on se riskejä tai uhkakuvia ajatellen lähempänä perinteistä jalostusta kuin ominaisuuksien kehittämistä geeninsiirron avulla. Perinteinen jalostus muokkaa haluttuja ominaisuuksia käyttämällä hyödyksi luonnossa mutaatioiden seurauksena esiintyvää geneettistä muuntelua. Luonnossa genomien välinen erilaisuus on välttämätöntä, jotta eliöt voivat sopeutua ympäristöolosuhteissa tapahtuviin muutoksiin. Suurin osa genomien välisestä muuntelusta on sellaisella DNA:n alueella, joka ei vaikuta elion ilmiösuureen. Kuitenkin osa muuntelusta voi vaikuttaa suoraan geenien toimintaan ja siten myös ilmiösuureen. Perinteinen jalostus perustuu suurelta osin sellaisten yksilöiden valintaan, joilla on haluttu ominaisuus, ja valittujen yksilöiden risteyttämiseen. Valintajalostus on kuitenkin rajallista, sillä jalostaja voi valita vain niitä ominaisuuksia, jotka jo löytyvät populaatiosta. Jalostus on hidasta, ja toivottujen ominaisuuksien kehittäminen vie usein vuosia. Editointi onkin huomattavasti nopeampaa ja tarkempaa ja näin ollen erittäin lupaava uusi jalostusmenetelmä.

Esimerkiksi kasvinjalostuksen yhtenä haasteena on ilmastonmuutos, jonka vuoksi on tärkeää pystyä nopeasti jalostamaan muuttuvaan ympäristöön sopeutuvia viljelykasveja. Lisäksi risteytysjalostuksessa ei voida jalostaa tarkasti tiettyä geeniä, vaan kahden genomien yhtyessä voi geenien yhteisvaikutus aiheuttaa ennalta-arvaamattomia ilmiösuureja, jotka poikkeavat molemmista vanhemmista. Nämä ilmiösuuret voivat olla joko haluttuja tai ei-haluttuja. Toivottu geenien yhteisvaikutuksen aikaansaama ilmiö on *heteroosi*. Heteroosia ilmenee niin kasveilla kuin eläimilläkin, ja siinä jälkeläiset ovat ominaisuuksiltaan vanhempiaan elinvoimaisimpia. Heteroosia onkin käytetty hyväksi perinteisessä jalostuksessa niin eläimillä kuin kasveillakin. Toisaalta geenien yhteisvaikutus voi aiheuttaa myös yhteensopimattomuutta, mikä näkyy jälkeläisten ei-haluttuina tai huonontuneina ominaisuuksina. Esimerkiksi useilla lajeilla, kasveista ihmisiin, jälkeläiset ovat joskus steriilejä, vaikka vanhemmat ovat lisääntymiskykyisiä. Geenien editointia voidaan hyödyntää jalostuksessa, koska sen avulla voidaan muokata tarkasti vain haluttua geeniä, ja näin välttyä niiltä ei-toivotuilta ominaisuuksilta, joita perinteinen risteytysjalostus saattaa tuottaa. Genomien

editointia tulisikin nähdäkseni voida hyödyntää viljelykasvien jalostuksessa. Se on menetelmänä nopea, ja sen avulla voitaisiin jalostaa kasveja, jotka kestävät erilaisia ympäristöolosuhteita myös alueilla, joilla on pula ruoasta. Geenieditoitujen kasvien käytöllä on hyvin pienet riskit, jotka voidaan oikealla toiminnalla minimoida.

Maatalouden lisäksi CRISPR/Cas9-menetelmällä nähdään monia lupaavia käyttökohteita lääketieteessä. Viime vuonna CRISPR:n avulla muokattiin onnistuneesti ihmisalkion geenejä, mikä mahdollistaa sen, että menetelmällä voitaisiin jo alkiovaiheessa korjata periytyviä sairauksia aiheuttavia geenivirheitä. Tänä vuonna Englannissa onkin annettu lupa ihmisalkion geenien editoimiseen tutkimusmielessä⁶. On myös osoitettu, että tekniikan avulla voidaan ”puhdistaa” sioilta saatavia elinsiirteitä sellaisiksi, etteivät ne saa aikaan hylkimisreaktiota ihmisellä⁷. CRISPR/Cas9-menetelmän mahdollinen käyttö lääketieteessä ja erityisesti ihmisen ominaisuuksien muokkaamisessa on odotetusti herättänyt voimakkaita mielipiteitä. Erityisesti keskustelua on käyty menetelmän mahdollisesta soveltamisesta sellaisten ominaisuuksien muokkaamiseen, joilla ei ole lääketieteellistä perustetta.

Uhkana nähdään, että menetelmän myötä on mahdollista muokata tai jopa ”suunnitella” halutunlaisia jälkeläisiä. Koska muokataan yksilön omia geenejä, nämä muutokset periytyvät seuraaville sukupolville. Menetelmää voidaan käyttää muidenkin kuin sairautta aiheuttavien geenivirheiden korjaamiseen. Tällaisia voisivat olla geenit, jotka vaikuttavat ulkonäköön kuten esimerkiksi pituuteen ja ihon väriin tai vaikkapa sellaisiin ominaisuuksiin kuin älykkyyteen tai musikaalisuuteen. Periaatteessa lapsista siis voitaisiin muokata halutun kokoisia ja näköisiä. Kun menetelmää käytetään pelkästään omien mieltymysten mukaan, tehdään samalla päätöksiä, jotka koskevat myös seuraavia sukupolvia. Samaan tapaan oman ongelmansa geenieditointiin tuo se, että vanhemmat voisivat päättää lapsiensa ja heidän tulevien jälkeläisten ominaisuuksista ilman, että jälkeläiset itse olisivat tietoisia näistä päätöksistä. Näin he menettäisivät mahdollisuuden valita, haluavatko he geenimuokkauksella muutettuja ominaisuuksia vai eivät.

Mahdollisia uhkia pohtiessa on kuitenkin hyvä pitää mielessä, että geenit ovat vain osa ilmiösuureiden aiheuttajista. Yksin geenejä muovaamalla ei ole mahdollista tuottaa halutunlaista yksilöä. Tarkan geneettisen säätelyn alaisena olevia ominaisuuksia voidaan helposti muokata, mutta tosiasiaa useat ominaisuudet ovat monien tekijöiden summa. Geenit ovat jatkuvassa vuorovaikutuksessa ympäristön kanssa: esimerkiksi ihmisen pituuteen vaikuttaa geenien lisäksi paljon esimerkiksi ravinnon määrä. Jos taas ajatellaan älykkyyden tai musikaalisuuden kaltaisia ominaisuuksia, näihin puolestaan vaikuttavat kasvuympäristö ja sen virikkeet. Näin ollen menetelmä tuskin mahdollistaa täysin halutunlaisen yksilöiden muovaamisen.

Kaikilla teknologioilla on tyypillisesti myös vähemmän hyväksytyjä sovelluskohteita, ja niihin liittyvistä mahdollisista uhkakuvista ja vaaroista täytyy keskustella ja niiden riskejä tulee arvioida. Onkin tärkeää, että ennen teknologian käyttöönottoa pohditaan, onko CRISPR/Cas9-

menetelmä luotettava ja varma, mitä virheitä saa editoida tai ketä tulevaisuudessa saa tai voi editoida. Samalla on tärkeää muistaa, minkä vuoksi tämä tai muut geneettisen muokkauksen teknologiat on alun perin kehitetty: perustutkimuksen tehostamisen lisäksi niiden avulla voidaan myös parantaa ihmisten terveyttä ja hyvinvointia.

Meillä on nyt käytettävissä menetelmä, jonka avulla on mahdollista parantaa sairauksia, joihin ei ole hoitoa tai joiden hoito on kallista ja näin ollen mahdotonta köyhissä maissa. Menetelmä myös mahdollistaa periytyviä sairauksia aiheuttavien geenivirheiden korjaamisen siten, että ne eivät periydy jälkeläisille. Teoreettiset tai ei-toivotut käyt-

tötarkoitukset eivät saa olla sairauksien hoidon tiellä. Ehkä asian voisi rinnastaa plastiikkakirurgian ja kauneuskirurgian väliseen eroon. Plastiikkakirurgiaa ei ole kehitetty terveen vartalon muokkaamiseen, vaan sillä on pystytty parantamaan ja pelastamaan ihmisiä. Kauneuskirurgia puolestaan on yksilön terveyden kannalta tarpeetonta ja sitä on käsiteltävä erillään plastiikkakirurgian käytöstä. Genomien editoinnin mahdolliset ei-toivotut tai tarpeettomat käyttötarkoitukset eivät saisikaan olla esteenä niiden hyödyntämiselle ihmisten sairauksien parantamisessa tai entistä parempien viljelykasvien täsmälajostuksessa.

Viitteet

- 1 Mojica ym. 1993.
- 2 Mojica ym. 2005.
- 3 Mojica ym. 2005; Barrangou ym. 2007.
- 4 Jinek ym. 2012.
- 5 Wang ym. 2014.
- 6 Callaway 2016.
- 7 Hsu ym. 2014.

Kirjallisuus

Barrangou, Radolphe, Fremaux, Christophe, Deveau, Hélène, Richards, Melissa, Boyaval, Patrick, Moineau, Sylvain, Romero, Dennis A. & Horvath, Philippe, CRISPR Provides Acquired Resistance against Viruses in Prokaryo-

tes. *Science*. Vol. 315, No. 5819, 2007, 1709–1712.

Callaway, Ewen, UK Scientists Gain Licence to Edit Genes in Human Embryos. *Nature*. Vol. 530, 2016, 18.

Hsu, Patrick D., Lander, Erik. S & Zhang, Feng, Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. *Cell*. Vol. 157, No. 6, 2014, 1261–1278.

Jinek, Martin, East, Alexandra, Cheng, Aaron, Lin, Steven, Ma, Enbo & Doudna, Jennifer, RNA-programmed Genome Editing in Human Cells, *ELife* 2/2013:e00471.

Mojica, Francisco J. M., Juez, Guadalupe & Rodríguez-Valera, Francisco. Transcription at Different Salinities of Haloferax Mediterranei Sequences Adjacent to

Partially Modified PstI Sites. *Molecular Microbiology*. Vol. 9, No. 3, 1993, 613–621.

Mojica, Francisco J. M., Díez-Villaseñor, César, García-Martínez, Jesús & Soria, Elena, Intervening Sequences of Regularly Spaced Prokaryotic Repeats Derive from Foreign Genetic Elements. *Journal of Molecular Evolution*. Vol. 60, No.2, 2005, 174–182.

Wang, Yanpeng, Cheng, Xi, Shan, Qiwei, Zhang, Yi, Liu, Jinxing, Gao, Caixia & Qiu, Jin-Long, Simultaneous Editing of Three Homoeoalleles in Hexaploid Bread Wheat Confers Heritable Resistance to Powdery Mildew. *Nature Biotechnology*. Vol. 32, 2014, 947–951.