



■ Vaikka kehitteillä olevat vasta-ainelääkkeet todettaisiin tehokkaiksi covid-19-taudin selättäjiksi, niiden saatavuus jää rajalliseksi. Virustutkija Giuseppe Balistreri odottaa Suomelta innovatiivisempaa otetta taistelussa pandemiaa vastaan.

# Vasta-ainelääkkeitä riittää harvoille

## Suomi ei hyödyntänyt koko osaamistaan

KATJA PULKKINEN

Covid-19-tautia vastaan kehitetään kovaa vauhtia biologisia lääkkeitä, jotka perustuvat niin kutsuttuun passiivimmunisaatioon.

Passiivi-immunisaatioissa ihmisen elimistöön viedään valmiita vasta-aineita. Niitä saadaan taudin sairastaneilta potilailta ja valmistetaan myös keinotekoisesti laboratoriossa.

Kehoon tuotavilla vasta-aineilla ei tavoitella pitkäaikaista suojaa, sillä ne säilyvät elimistössä vain rajallisen ajan. Tämä erottaa ne rokotteista, jotka tarjoavat pysyvämmän immuniteetin aktioidessaan kehon oman vasta-ainetuotannon.

Koska rokotteiden vieminen siihen vaiheeseen, että kansalaisten rokottaminen voidaan aloittaa, on pitkä prosessi, vasta-aineista on toivottu väliaikaisratkaisua hankalaan tilanteeseen.

Vasta-ainehoidojen kehitystyö keskittyy kolmeen kategoriaan: monoklonaalisiin vasta-aineisiin eli niin sanottuihin mabi-lääkkeisiin, toipilasplasmaan ja hyperimmunoglobuliiniin.

Tätä juttua kirjoitettaessa hoidoista on pisimmällä amerikkalaisen Eli Lillyn tutkimus bamlanivimab. Yhdysvaltain lääkeviraston FDA myönsi marraskuussa mabi-lääkekandidaatille hätäkäyttöluvan.

Luvan perusteella bamlanivimabia saa antaa koronaan sairastuneille, joilla on lievä tai keskivaikea tauti mutta korkea riski siihen, että tauti etenee sairaalahoitoa vaativaksi.

**Verenluovuttaja tekee hyvää. Koronataudista parantuneiden ihmisten veriplasmaa testataan vakavasti sairastuneiden hoitokeinona.**

### Mabi-lääkkeet ovat tarkka-ampuja

Laboratoriossa massatuotetut mabi-lääkkeet matkivat ihmiselimistön itse tuottamia vasta-aineita. Niitä käytetään moniin tarkoituksiin, esimerkiksi tulehdusvälittäjäaineiden hillintään autoimmuunisairauksissa.

Mabi-lääkkeet ovat varsinaisia tarkka-ampuja, sillä ne sisältävät vain puhtaita vasta-aineita, jotka vaikuttavat johonkin tiettyyn kehon tai taudinaiheuttajan kohtaan tai ominaisuuteen.

Toisaalta tässä piilee myös niiden ongelma, sanoo virologi **Giuseppe Balistreri**, joka tutkii viruksia työksensä Helsingin yliopistossa ja australialaisessa Queenslandin yliopistossa.

”Monoklonaalisten vasta-aineiden kehittäminen on haastavaa. Jos taudinaiheuttaja muuntuu, ei spesifin vasta-aineen mekanismi välttämättä enää purekaan sitä vastaan, ja pitkä lääkekehitystyö voi mennä hukkaan”, Balistreri kuvailee.

Riskiä voidaan jonkin verran pienentää käyttämällä viruslääkkeissä muutamaa erilaista monoklonaalista vasta-ainetta.

Samalla juuri puhtaus on monoklonaalisten vasta-aineiden etu: kun tiedetään tarkkaan, mitä tuote sisältää ja miten se kehossa toimii, ennakoitavuus lisääntyy.

### Kolmannen vaiheen suurtutkimuksia

Maailmassa on käynnissä viitisenkymmentä uuteen koronavirukseen liittyvää monoklonaalisten vasta-aineiden tutkimushanketta, jotka ovat edenneet ihmisillä tehtäviin kokeisiin asti.

Lääkekandidaateista muutama on

kliinisen tutkimuksen kolmannessa vaiheessa, jossa aineita testataan isoilla joukoilla sen jälkeen, kun niiden tehosta ja turvallisuudesta on saatu myönteisiä viitteitä pienemmissä ihmistutkimuksissa.

Eli Lilly tutkii parhaillaan bamlanivimab-lääkkeensä tehokkuutta koronataartunnan ehkäisyssä hoitokotien työntekijöillä ja asukkailla.

Amerikkalaisyhtiö jatkaa toistakin hankettaan, jossa lääkettä annetaan koronataudin lievää muotoa poteville, kotihoidossa pärjääville ihmisille. Tuloksia on luvassa tammikuussa.

Eli Lilly selvitti aiemmin vasta-aineensa toimivuutta myös sairaalaan joutuneilla, vakavaa covid-19-tautia sairastavilla potilailla. He saivat lääkettä moninkertaisesti suurempia annoksia kuin yhtiön muissa tutkimuksissa.

Nämä kokeet jouduttiin kuitenkin keskeyttämään lokakuussa. Hanketta rahoittanut Yhdysvaltain allergia- ja tartuntatautien instituutti totesi tuolloin, että bamlanivimab ei ensimmäisten 300 tapauksen perusteella tepsinyt vaikeaan tautimuotoon, eikä tutkimusta kannata jatkaa.

Yhdysvaltalainen bioteknologiayhtiö VIR ja lääkejätti Glaxo Smith Kline puolestaan tutkivat, vähentääkö vasta-aine nimeltä VIR-7831 sairaalahoidon tarvetta ja kuolleisuutta potilailla, joille koronatauti muodostaa korkean riskin esimerkiksi iän, ylipainon tai perussairauden vuoksi.

Kuten bamlanivimab, myös VIR-7831 hyökkää suoraan koronaviruksen kimppuun ja estää viruksen pääsyn soluihin vaikuttamalla sen piikki-proteiiniin.

Yhdysvaltain väistyvän presidentin **Donald Trumpin** syksyistä koronataartuntaa hoidettiin Regeneron Pharma-

»»»

ceuticals -yhtiön kokeellisella Regn-Cov2-lääkkeellä, joka on kahden eri vasta-aineen yhdistelmä lääke.

Lehden painoonmenon kynnyksellä myös tämän lääkkeen uutisoitiin saaneen FDA:lta hätäkäyttöluvan riskiryhmän potilaille, joilla on covid-19-taudin lievä tai keskivaikea muoto. Sen sijaan sairaalapotilaiden osalta Regeneron ilmoitti jo aiemmin keskeyttävänsä kolmosvaiheen kliinisen tutkimuksensa.

## Maailman kalleimpia lääkkeitä

Monoklonaalisten vasta-aineiden valmistaminen on hyvin työlästä. Niitä kyetään siksi tuottamaan ainoastaan rajallisia määriä.

Science-lehden mukaan Yhdysvaltain hallinto on satsannut pelkästään Regeneronin lääkekandidaattiin 450 miljoonaa dollaria eli noin 385 miljoonaa euroa.

Investoinnilla suurvalta odottaa saavansa vuoden 2020 loppuun mennessä käyttöönsä 300 000 lääkeannosta. Se on melko vähän maassa, jossa päivittäiset tartuntaluvut hipovat jo kahtasataatuhatta.

Regeneron on tosin yhdistämässä voimiaan bioteknologiayhtiö Rochen kanssa tarkoituksenaan kasvattaa tuotantoaan. Tällä tavoin kuukausittainen valmistusmäärä voisi nousta 250 000 annokseen, yhtiö lupaa.

Myös Eli Lillyllä on suunnitteilla yhteishankkeita, joiden avulla se toivoo voivansa lisätä kapasiteettiaan ensi vuonna.

Mutta onko tällaisilla määrillä oikeasti merkitystä?

Tutkija Giuseppe Balistrerin mielestä asia nivoutuu väijäämättä kysymyksiin yhdenvertaisuudesta ja etuoikeuksista.

## ”Virologina rakastan kaikkea tieteellistä kehitystyötä, mutta on mietittävä, mikä palvelisi mahdollisimman monia.”

”Monoklonaaliset vasta-aineet kuuluvat maailman kalleimpiin lääkkeisiin, minkä vuoksi ne menevät vain kaikkein etuoikeutetuimmille”, hän sanoo.

”Virologina tietenkin rakastan kaikkea tieteellistä kehitystyötä, mutta on tärkeää miettiä, mikä palvelisi pandemia-tilanteessa mahdollisimman monia.”



Kalleimmat lääkkeet hyödyttävät vain etuoikeutetuimpia, Giuseppe Balistreri muistuttaa.

## Uusi vasta-aine tarjoaa erilaisen reitin

Balistrerilla on itselläänkin takataskussaan monoklonaalinen vasta-aine, vieläpä aivan uudenvuotinen. Se perustuu hänen johtamansa kansainvälisen tutkimusryhmän merkittävään löydökseen, koronaviruksen uuteen kulureittiin elimistössä.

Toisen tartuntareitin löytäminen avaa lääkekehitykselle täysin uusia mahdollisuuksia.

Sars-cov2-viruksen on tiedetty tunkeutuvan soluihin tarttumalla niiden pinnalla oleviin ace2-reseptoreihin. Balistrerin ryhmä havaitsi, että viruksen pintaproteiinit tunnistavat solusta myös neuropiliini-1-reseptoreja (nrp1), ja virus voi infektoida solun myös niiden kautta. Nrp1-reseptoreja on paljon esimerkiksi nenässä.

Ryhmän rakentama vasta-aine sitoutuu juuri neuropiliiniin ja estää koronaviruksen kiinnittymisen siihen. Ainetta ei vielä ole testattu ihmisillä, mutta soluviljelmässä se on vähentänyt tartuntaa tehokkaasti.

Balistrerin tietojen mukaan neuropiliiniproteiinin tukkivaa vasta-ainetta ei ole kehitteillä missään muualla. Patentti uutuudelle on haussa.

Sitten odotetaan, tarttuisiko jokin lääkeyhtiö tilaisuuteen kehittää aihiota eteenpäin, sillä tutkijoiden omat rahat eivät siihen riitä.

”Varsinkin laajat kliiniset tutkimukset vaativat valtavasti rahaa”, Balistreri sanoo.

”Jo tähän asti tehty kehitystyö on tullut tuhottoman kalliiksi. Haemme kuitenkin rahoitusta jatkotutkimuksiin, joissa hiirillä kehitetty aine muokataan ihmiselle sopivammaksi.”

Balistreri korostaa, että kun kyseessä on vasta-aine, joka viruksen sijaan vaikuttaa elimistön omaan reseptori-proteiiniin, riskit pitää selvittää erityisen huolellisesti ja punnita ne suhteessa hyötyihin.

Hän myös muistuttaa kehitteillä olevien monoklonaalisten vasta-aineiden suuresta määrästä.

”Kannattaa ensin odottaa, mitä niiden tutkimuksista saadaan irti. Meidän vasta-aineemme voi tarjota erilaisen tien siinä tapauksessa, että muut vaihtoehdot eivät toimi.”

### ”Tarvitaan strategista ajattelua”

Koronapandemian ratkaisukeinojen valikoimaa olisi Giuseppe Balistlerin mielestä järkevää ohjata tietoisesti sellaisiin, joiden kehittäminen on nopeampaa ja saavutettavuus laajempi.

Hän kertoo, että mabi-lääkkeitä tutkitaan nyt pääasiassa injektioina eli ruiskeina, mikä tarkoittaa isoja ja kalta annoksia.

Vasta-aineita ja muitakin viruslääkkeitä voitaisiin käyttää myös nenäsuihkeina. Tällöin ne voitaisiin annostella kohdennetummin pienempinä määrinä ja samalla halvemmalla.

”Suihke olisi myös yksi mahdollisuus

vähentää sivuvaikutusten riskiä, kun lääke ei päädy suoraan verenkiertoon.”

Miksi nenäsuihkeet eivät siis ole yleisempiä?

”En ole havainnut, että lääkeyhtiöillä olisi niihin suurta kiinnostusta”, virologi vastaa.

Balistreri näkisi uudenlaisten ratkaisujen kehittämisessä Suomelle erinomaisen mahdollisuuden. Jos pienillä resursseilla yritetään tehdä samaa, mitä isot tekevät, tullaan auttamatta jälkijunassa.

”Pienen maan kannattaisi etsiä uusia innovatiivisia asioita ja panostaa niihin. Nyt ovat tarpeen monenlaiset, mielellään edulliset vaihtoehdot. Maailmaa riivaa helposti tarttuva vaarallinen tauti, josta huolimatta yhteiskunnan pitää pysyä toimintakykyisenä.”

Tähän tarvitaan kuitenkin paitsi näkemystä myös koordinaatioita.

”Suomi olisi voinut heti pandemian alussa koota parhaat virologinsa yhteen tekemään kehitystyötä. Tilaisuus kuitenkin menetettiin, kun asiantuntemus ja voimavarat jäivät hajalleen.”

### Toipuneiden plasma koekäytössä

Toinen laajalti tutkittava vasta-ainehoito on niin sanotun toipilasplasman käyttö.

Hoidossa koronapotilaille annetaan covid-19-taudista toipuneiden ihmisten verestä valmistettua plasmaa, jonka tarkoitus on edistää heidän paraneamistaan.

Plasma ei ole täsmäase vaan sisältää laajan kirjon eri tavoin toimivia vasta-aineita – ja valitettavasti myös epätoivottuja komponentteja. Plasmassa voi olla esimerkiksi erilaisia taudinaiheuttajia ja tulehdusvälittäjäaineita, joten se on tutkittava tarkoin ennen käyttöä.

Tuore huolenaihe liittyy interferoneihin.

Hiljattain havaittiin, että osalla vakavaan koronatautiin sairastuneista on geneettinen immuunivastepuutos, joka voi altistaa taudin hengenvaaralliselle muodolle. Näiden ihmisten elimistö ei tuota ykköstyyppin interferoneja, jotka

» » »

## Vasta-aineita eläinten avulla?

Koronaviruksen vasta-aineita olisi mahdollista tuottaa myös eläinten maitoon ja muniin. Idea on yksinkertainen: immunisoitu eläin tuottaa ravintoa, jonka mukana vastustuskyky siirtyy sitä nauttivalle ihmiselle.

Esimerkiksi immunisoitujen kanan munimat sisältävät virusten vasta-aineita. Munista puhdistetut vasta-aineet ovat lisäksi luonteeltaan sellaisia, että ne pyrkivät muodostamaan limakalvoille nii-

tä suojaavan kerroksen.

Ennen laajoihin klinisiin testeihin pääsyä vaaditaan paljon pohjatutkimusta. Näyttöä tällaisten menetelmien tehosta nimenomaan uuden koronaviruksen ehkäisyssä ei vielä ole, ja masatuotantolaitokset puuttuvat.

Australiassa on vastikään käynnistetty aiheesta kliininen, ensimmäisen vaiheen tutkimus. Stanfordin yliopisto selvittää 48 koehenkilöllä ja verrokillä, kuinka turvallista ja hyvin siedettyä

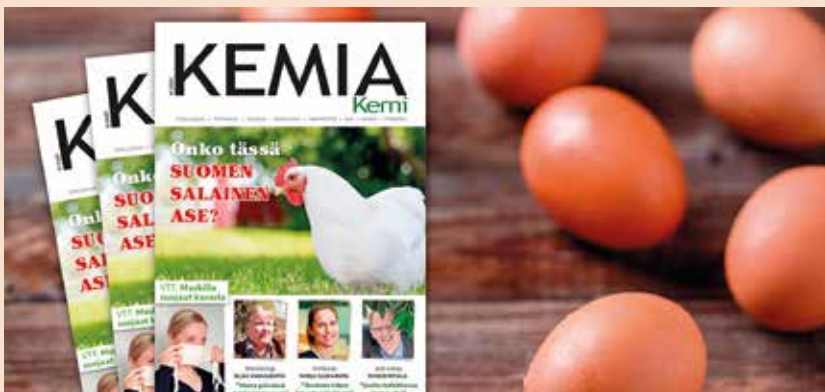
kananmunista eristetty ja nenätippoina annosteltava vasta-aine on ja miten kauan se säilyy elimistössä. Tuloksia on luvassa joulukuussa.

Eläinperäisiä tuottomenetelmiä on perusteltu niiden edullisuudella ja nopeudella, joiden ansiosta ne voisivat olla muita vaihtoehtoja laajemmin saatavutettavia.

### Tunteet kuumentuvat ruokamessuilla

Espanjassa nousi lokakuussa kohu, kun teneriffalaisdelegaatio esitteli San Sebastianin kuuluisilla gastronomiamessuilla kananmunista tehtyä ”koronantorjuntatahnaa”. Tahnalla terästettyjen perinneruokien väitettiin suojaavan tautitartunnalta. Kasvomaskitkin voisi heittää pois tahnaruokia sisältävällä joukkoillallisella.

Pian tapahtuman jälkeen Espanjan kansallinen tutkimuskeskus CSIC ilmoitti, että moisia väitteitä ei tule esittää ruokanäyttelyissä. Sen sijaan tutkimustuloksia on julkaistava tieteellisissä lehdissä, jotta ne voidaan arvioida asianmukaisesti.



Kemia-lehden kesäkuun numerossa kerrottiin suunnitelmasta, jolla vasta-aineita voitaisiin ammentaa kananmunista. Hankkeelle ei ole toistaiseksi löytynyt rahoitusta.

>>>

herättävät kehon immuunivasteen influenssainfektiossa.

Yli kymmenesosalla hengenvaarallista covid-19-muotoa sairastavista potilaista on jo ennen tartuntaa elimistössään vasta-aineita, jotka heikentävät interferonien kykyä taistella sars-cov-2-infektiota vastaan.

Veriplasman toimivuudesta koronataudin hoidossa on julkaistu yksi satunnaisesti vertaisarvioitu tutkimus, joka käynnistettiin Kiinan Wuhanissa helmikuussa 2020.

Tutkijoiden tarkoituksena oli kokeilla toipilasplasmaa suurehkoon määrään koronapotilaita, mutta heitä ei tehokkaiden rajoitustoimien ansiosta enää maaliskuussa tullutkaan sairaaloihin.

Plasmahoito ehdittiin siten antaa vain noin 50 potilaalle. Heidän paraneemisessaan ei havaittu merkittävää eroa verrokkeihin nähden. Toisaalta vakavia haittavaikutuksiakaan ei ilmennyt.

Kiinalaistutkimus jäi silti niin pienimuotoiseksi, ettei sen perusteella voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Lisätietoa plasmahoidon hyödyllisyydestä ja turvallisuudesta on kuitenkin luvassa, sillä asiaa tutkitaan nyt suuremmissa hankkeissa muualla maailmassa, myös Euroopassa.

SPR:n Veripalvelun lääketieteellisen johtajan **Jarkko Ihalaisen** mukaan tutkimusnäyttö on toistaiseksi ristiriitaista.

”On lupaavia tuloksia ja on nollatuloksia”, hän kuvailee tilannetta.

”Ei kuitenkaan ole vakuuttavia tuloksia, jotka viittaisivat siihen, että hoito olisi haitallista. Mutta onko se vakuuttavasti hyödyllistä, emme vielä voi sanoa.”

Jarkko Ihalainen haluaa kiittää ko-

## ”Ilman verenluovuttajien panosta tärkeää tutkimusta olisi mahdoton tehdä.”

ronasta toipuneita ihmisiä, jotka ovat luovuttaneet vertaan ja sen myötä plasmaansa.

”Ilman heidän panostaan tärkeää tutkimustyötä olisi mahdotonta tehdä.”

Tutkittu tieto on olennainen asia, jotta rajalliset resurssit voidaan kohdentaa oikein. Näytön puutteellisuudesta huolimatta FDA myönsi jo elokuussa veriplasmalle hätäkäyttöluvan covid-19-taudin hoidossa.



Veripalvelu

**Jarkko Ihalainen odottaa kiinnostuneena lisätietoa toipilasplasman tehosta covid-19-taudin hoidossa.**

Päätöksen tieteelliset perustelut osoittautuivat kyseenalaisiksi. Luvan myöntäminen herätti keskustelua mahdollisesta poliittisesta painostuksesta ja huolen siitä, rapautetaanko tällä tavoin kansalaisten luottamusta virallisiin instituutioihin.

### Kolmas vaihtoehto on välimuoto

Mabi-lääkkeiden ja toipilasplasman ohella myös hyperimmunoglobuliineja tutkitaan jo laajoissa kliinisissä tutkimuksissa. ”Vasta-ainetiiviste” valmistetaan sellaisten verenluovuttajien verestä, joiden kehossa on runsaasti vasta-aineita.

”Hyperimmunoglobuliinit ovat oi-

keastaan plasman ja monoklonaalisten vasta-aineiden välimuoto”, Ihalainen kuvailee.

Toipilasplasman tavoin myös hyperimmunoglobuliinit on tarkoitettu hoitamaan sairastuneita, ei ehkäisemään tartuntoja.

”Mutta niissä on sama ongelma kuin muissakin lääkkeissä, eli niiden saatavuus ei tule lähitulevaisuudessa olemaan laajaa.”

Töitä saatavuudenkin eteen tehdään tosissaan.

”On kuvaavaa, että monet normaalioloissa toistensa kanssa kilpailevat plasmalääkeyhtiöt ovat nyt lyöneet hynttyyt yhteen ja ryhtyneet kehittämään hyperimmunoglobuliinihoitoja yhdessä.” □

Kirjoittaja on vapaa tiedetoimittaja.  
pulkkinen.katja@gmail.com