

## Kasvibiotekniikan kujanjuoksu biologisten lääkkeiden tuotannossa

**T**asavallan Presidentti vahvisti esiteltyssään 3.3.2023 lain lääkelain muuttamisesta. Uuden lain myötä myös biologiset lääkkeet tulevat apteekeissa tapahtuvan lääkevaihdon piiriin. Laki astuu porrastetusti voimaan 1.1.2024 ja laajenee käsittämään kaikkia biologisia lääkkeitä ja biosimilaareja, jotka Fimea arvioi vaihtokelpoisiksi. Lääkelain muutoksen vahvistumisen aikoihin ilmestyneessä Dosiksessa käsitelimme biologisiin lääkkeisiin liittyviä aiheita lehden miniteemana. Artikkeleiden tarkempina aiheina olivat biologisiin lääkkeisiin liittyvät koulutustarpeet (Sarnola ym. 2023) sekä reumapotilaiden näkemykset biologisista lääkkeistä ja niiden vaihdosta (Reponen ym. 2023). Lisäksi lehden pääkirjoituksessa Linden ja Hämeen-Anttila (2023) korostivat seurantatutkimusten tärkeyttä liittyen biologisten lääkkeiden vaihdon vaikutuksiin. Suomi tulee olemaan edelläkävijä biologisten lääkkeiden vaihdossa, kun monet valmisteet tulevat vähitellen lääkevaihdon piiriin. Tämä todella laaja järjestelmämuutos vaikuttaa isojen potilasryhmien lääkehoitoihin ja terveydenhuollon ammattilaisten toimintaan. Tätä muutosta tulee seurata tarkasti ja tutkia, jotta saamme jatkossa maksimoitua hyödyt parhaiten mahdollisimman pienellä riskien toteutumisprosentilla.

Miniteeman viimeinen artikkeli käsitteli COVID-19 pandemiaan liittyen koronarokotteiden hävikkiä, joka pysyi Suomessa hyväk-

syttävällä tasolla (Orre ym. 2023). Vain harva tietää, että myös kasvibiotekniikan avulla onnistuttiin tuomaan markkinoille hyväksytyt koronarokote Kanadassa (Covifenz). Medicago Inc. pystyi tuottamaan rokotekandidaatin riittävän nopeasti ja riittävän suuressa mittakavassa. Tämä viruksen kaltaisiin partikkeleihin (virus like particles, VLP) perustuva COVID-19-rokote onnistuttiin kehittämään itse rokotemolekyylin suunnittelusta aina Kanadan terveysviranomaisten hyväksyntään asti alle 24 kuukaudessa, mikä oli todella merkittävä tekninen saavutus. Kirjallisuudessa raportoitujen koronarokotekokeiden joukossa Medicagon toteuttamaa voidaan myös pitää yhtenä parhaiten suunnitelluista ja läpinäkyvistä COVID-19-rokotetutkimuksista (Hager ym. 2022). Tämä kasveissa tuotettu VLP-rokote oli turvallinen, tehokas ja toi lisää valinnanvaraa mRNA- ja adenoviruspohjaisten rokotteen ohella. Silti Medicago Inc. joutui lopettamaan toimintansa tämän vuoden helmikuussa, kun sen emoyhtiö teki puhtaasti sisäisen fokuksintipäätöksen ja lopetti investoinnin Medicago Inc. tytäryritykseen (Mitsubishi Chemical Group 2023). Medicago Inc. on ollut selkeästi yksi kasvibiotekniikan lippulaivoista biologisten lääkkeiden saralla, ja yrityksen alasajo on sängen oikeutetusti herättänyt huolta Plant Molecular Farming (PMF) -tieteenalan tulevaisuudesta (Benvenuto ym. 2023).

Mitä PMF-sektorille sitten kuuluu, ja miten ala on kehittynyt yli 30 vuoden tutkimustyön

tuloksena? PMF tarkoittaa kasvibiotekniiikan hyödyntämistä arvokkaiden rekombinanttiproteiinien eli tässä yhteydessä biologisten lääkkeiden tuotannossa. PMF-alaan katsotaan kuuluvan myös pienten lääkemolekyylien eli niin sanottujen sekundaarimetaboliittien valmistaminen, mitä emme nyt käsittele tässä pääkirjoituksessa. Rekombinanttiproteiinien tuotantoalustana toimivat kasvit ja kasvisoluviljelmät. Erityisen menestyksekkääksi on osoittautunut transientti ilmentäminen *Nicotiana benthamiana* -kasvin lehdissä. Tätä teknologiaa Medicagokin hyödynsi COVID-19-rokotteen tuotannossa. **Kuvassa 1** on esitetty tärkeimmät PMF-alan kehitysaskeleet ja virstanpylväät. Alan kehitys lähti liikkeelle vasta-aineen onnistuneesta ilmentämisestä siirtogeenisessä tupakassa (Hiatt ym. 1989), ja varsinaisena läpimurtona voidaan pitää kasvisolukossa tuotetun harvinaislääkkeen

FDA-hyväksyntää markkinoille vuonna 2012 (Pfizer 2012). Kliinisiin kokeisiin on edetty useissa tapauksissa: Kentucky BioProcessing (USA) on edennyt vaiheen I/II kokeisiin yhteistyössä Leaf Expression Systemsin (UK) kanssa tuottamallaan COVID-19-rokoteella (Covid-19 Vaccine Tracker, 2023), Denka/Icon Genetics GmbH on raportoinut onnistuneet vaiheen I kokeet kasviperäisellä norovirusrokotteella (Leroux-Roels ym. 2022) ja Eleva GmbH (Saksa, entinen greenovation GmbH) on saanut päätökseen sammalen soluilla valmistetun terapeuttisen entsyymituotteen (humaani  $\alpha$ -galaktosidaasi, joka on tarkoitettu Fabryn sairauden hoitoon) vaiheen I kokeet (Hennermann ym. 2019). Lisäksi Medicago Inc. onnistui suorittamaan loppuun influenssarokotteen vaiheen III kokeet (Ward ym. 2020). Kehitystyö jää nyt kuitenkin valitettavasti kesken yrityksen alasajon myötä.

Miksi pidämme kasvibiotekniiikan etenemistä biologisten lääkkeiden tuotantoon eräänlaisena kujanjuoksuna? Kun biologisia lääkkeitä tuotetaan kasvibiotekniiikalla, uusien molekyylien lisäksi käyttöön otetaan myös uusi tuotantoisäntä, mikä kaksinkertaistaa riskit. Lisäksi viranomaisten on pitänyt pystyttää uuden tuotantotavan hyväksymisprosessi, joka on pakostakin aiheuttanut viivästyksiä useiden biologisten lääkekandidaattien kohdalla. Kasvibiotekniiikan tekniset taloudelliset hyödyt, alhaiset aloituskustannukset ja helposti skaalautuva tuotanto sekä turvallisuus ovat kuitenkin kiistattomia etuja varsinkin silloin, kun halutaan toimia paikallisesti esimerkiksi kehitysmaissa tai sellaisten tuotteiden parissa, joihin suuret lääkeyritykset eivät panosta. Näihin sektoreihin keskittymällä kasvibiotekniiikka pystyy vähitellen samaan jalansijaa biologisten lääkkeiden tuo-

tannossa ja kääntämään kujanjuoksun menestykseksi. Toivottavasti kasvibiotekniiikan kehitys ja hyödyntäminen biologisten lääkkeiden tuotannossa on seuraavan 30 vuoden aikana yhtä huimaa kuin mitä sen on ollut nyt viimeiset 30 vuotta.

#### Anneli Ritala-Nurmi

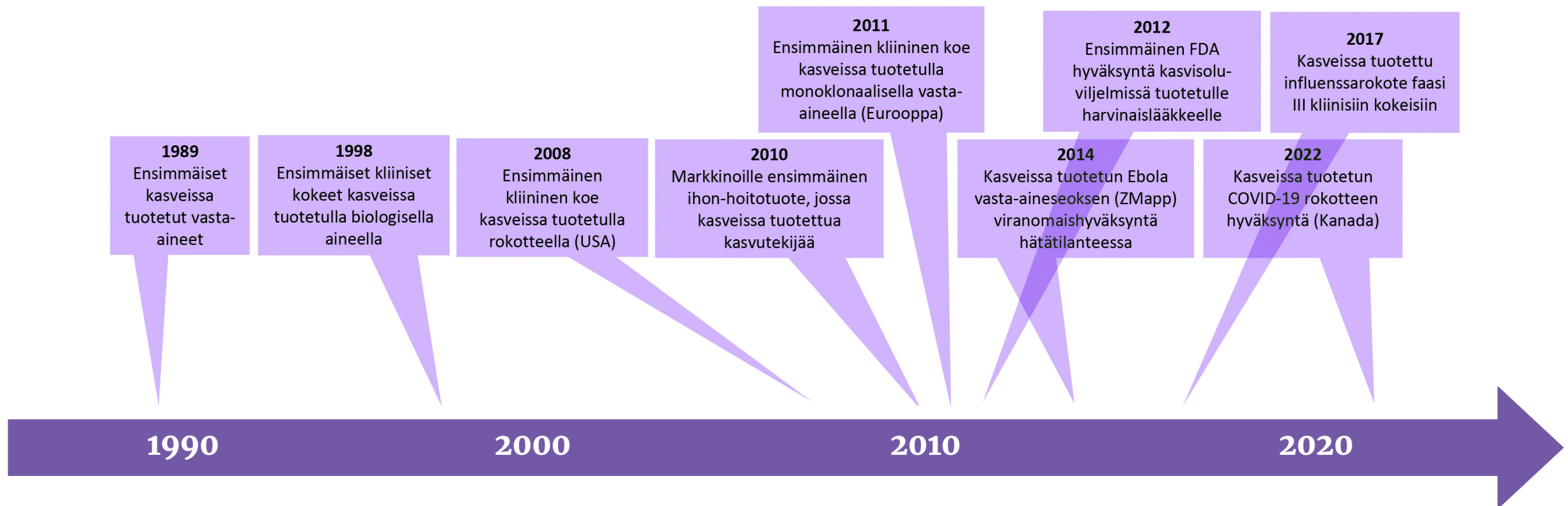
Johtava tutkija, dosentti  
Teknologian tutkimuskeskus VTT  
anneli.ritala@vtt.fi

#### Kirsi-Marja Oksman-Caldentey

Vanhempi neuvonantaja, dosentti  
Teknologian tutkimuskeskus VTT  
kirsi-marja.oksman@vtt.fi

### Sidonnaisuudet

Ei sidonnaisuuksia.



**Kuva 1.** Terapeuttisten molekyylien ja biologisten lääkkeiden kasveissa ja kasvisoluviljelmissä tapahtuvaan tuotantoon liittyviä kehitysvaiheita ja virstanpylväitä (muokattu Benvenuto ym. 2023 pohjalta).

## Kirjallisuus

Benvenuto E, Broer I, D'Aoust MA ym.: Plant molecular farming in the wake of the closure of Medicago Inc. Commentary article. Nat Biotech. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01812-w>

Covid-19 Vaccine Tracker (viitattu 9.5.2023). <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/18/>

Hager K.J, Pérez Marc G, Gobeil P ym.: Efficacy and Safety of a Recombinant Plant-Based Adjuvanted Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 386:2084-2096, 2022. doi 10.1056/NEJMoa2201300

Hennermann JB, Arash-Kaps L, Fekete G, Schaaf A, Busch A, Frischmuth T: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of moss  $\alpha$ -Galactosidase A in patients with Fabry disease. J Inher Metab Dis 42: 527-533, 2019

Hiatt A, Caffferkey R. Bowdish, K: Production of antibodies in transgenic plants. Nature 342: 76-78, 1989. doi. org/10.1038/342076a0

Leroux-Roels I, Maes C, Joye J ym.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase I trial to evaluate safety and immunogenicity of a plant-produced, bivalent, recombinant norovirus-like particle vaccine. Front Immunol 13: 1021500, 2022

Linden K. Hämeen-Anttila K: Biologisten lääkkeiden lääkevaihdon vaikutuksia on syytä tutkia. Dosis 39: 5-10, 2023

Mitsubishi Chemical Group. Overseas consolidated subsidiary, Medicago to cease operations (viitattu 7.5.2023). [www.mcgc.com/english/news\\_releashelme/pdf/01468/01708.pdf](http://www.mcgc.com/english/news_releashelme/pdf/01468/01708.pdf)

Orre T, Relander T, Sivén M, Juppo A: Koronarokotteiden logistiikka sekä rokotehävikki Suomessa vuonna 2021. Dosis 39: 50-62, 2023

Pfizer: Pfizer and Protalix BioTherapeutics Announce FDA Approval Of ELELYSO™ (taliglucerase alfa) For The Treatment Of Gaucher Disease, Press release, 2012 (viitattu 7.5.2023). [www.pfizer.com/news/press-release/press-release-FDAFDdetail/pfizer\\_and\\_protalix\\_biotherapeutics\\_announce\\_fda\\_approval\\_of\\_elelyso\\_taliglucerase\\_alfa\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_gaucher\\_disease](http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-FDAFDdetail/pfizer_and_protalix_biotherapeutics_announce_fda_approval_of_elelyso_taliglucerase_alfa_for_the_treatment_of_gaucher_disease)

Reponen S, Pohjanoksa-Mäntylä M, Rutanen J, Mikkonen S, Linden K: Reumapotilaiden näkemyksiä biologisista lääkkeistä ja niiden lääkevaihdosta. Dosis 39: 12-35, 2023

Sarnola K, Kauppinen H, Siitonen P: Täydennyskoulutus ja tiedonlähteet biologisista lääkkeistä -kyselytutkimus apteekissa työskenteleville farmaseuteille ja proviisoreille. Dosis 39: 36-48, 2023

Ward JB, Makarkov A, Séguin A ym.: Efficacy, immunogenicity, and safety of a plant-derived, quadrivalent, virus-like particle influenza vaccine in adults (18-64 years) and older adults ( $\geq 65$  years): two multicentre, randomised phase 3 trials. Lancet 396: 1491-1503, 2020

Ritala-Nurmi A, Oksman-Caldentey K-M: Kasvibiotekniikan kujanjuoksu biologisten lääkkeiden tuotannossa. Dosis 39: 147-151, 2023