

Julius Haapakoski

SYNTEETTISEN BIOLOGIAN HYÖDYN- TÄMINEN TÄSMÄLÄÄKKEIDEN KEHIT- TÄMISESSÄ

Kandidaatintyö
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Tarkastaja: Ville Santala
Joulukuu 2024

TIIVISTELMÄ

Julius Haapakoski: Synteettisen biologian hyödyntäminen täsmälääkkeiden kehittämisessä
Kandidaatintyö
Tampereen yliopisto
Bioteknologia ja biolääketieteen tekniikka
Joulukuu 2024

Työn lähtökohtana oli selvittää, millaisia mahdollisuuksia synteettisen biologian menetelmät tarjoavat täsmälääketieteeseen. Tutkimusta lähdettiin lähestymään tarkastelemalla, mitä täsmälääketiede on ja missä kehitys kohti yksilöllistettyjä hoitoja menee, minkä jälkeen tarkasteltiin valikoituja synteettisen biologian keinoja osana täsmälääketieteen sovellusalaa. Koska synteettisen biologian kenttä on hyvin laaja ja menetelmät monitasoisia, keinoista tarkasteltaviksi valikoituivat tieteellisen harkinnan perusteella soluvapaa proteiinisynteesi sekä synteettiset solut. Nämä ovat soveltamistasoltaan varsin toisiaan vastaavia. Tutkimus toteutettiin kirjallisuuskatsauksena.

Täsmälääketiede on lääketieteen muoto, jossa hoito suunnitellaan potilaan geneettisten, biologisten ja muiden terveystietojen pohjalta. Sen tavoitteena on parantaa hoidon tehoa, minimoida haittavaikutuksia ja mahdollistaa sairauksien ennaltaehkäisyä. Täsmälääketiede nojaa monimutkaiseen terveysdataan, mukaan lukien genomi-, transkriptomi- ja proteomiikka-analyysit, joita yhdistetään potilastietoihin laajamittaisen datankeruun ja analytiikan avulla. Täsmälääketiedettä hyödynnetään jo laajasti onkologiassa sekä se tarjoaa myös paljon mahdollisuuksia kroonisten sairauksien ja tartuntatautien hoidossa. Haasteena ovat kuitenkin edelleen muun muassa korkeat tutkimuskustannukset, osaamisvaatimukset ja tietosuojakysymykset.

Soluvapaata proteiinisynteesiä voidaan hyödyntää erityisesti monimutkaisten ja muokattujen lääketieteellisten proteiinien tuottamiseen. Se hyödyntää prokaryootti- tai eukaryoottiperäisiä transkriptio- ja translaatiokoneistoja, ja mahdollistaa proteiinisynteesin ilman solukalvon asettamia rajoitteita. Menetelmä on nopea, joustava ja helposti muokattava, mikä tekee siitä erityisen soveltuvan esimerkiksi rokotteiden, vasta-aineiden ja kalvoproteiinien tuotantoon.

Synteettiset solut jäljittelevät luonnollisten solujen rakenteita ja toimintoja, mutta ilman biologisten solujen rajoitteita. Niitä voidaan luoda monimutkaisia eläviä organismeja yksinkertaistamalla tai elottomista komponenteista rakentamalla. Synteettisiä soluja voidaan hyödyntää esimerkiksi lääkkeiden kohdennetussa annostelussa, entsyymi- ja geeniterapiassa sekä syöpäimmunoterapioissa.

Tutkimuksessa selvisi, että täsmälääketiede on erittäin ajankohtainen teema, johon sekä soluvapaa proteiinisynteesi että synteettiset solut tarjoavat paljon sovellusmahdollisuuksia. Siinä kuitenkin havaittiin, että menetelmistä molemmat ovat vielä tutkimusasteella, ja ennen laajamittaista kliinistä hyödyntämistä vaaditaan vielä paljon edistystä. Työssä kuitenkin koottiin esiteltyjen menetelmien vahvuudet, niihin liittyvät haasteet ja mahdolliset sovelluskohteet.

Avainsanat: synteettinen biologia, täsmälääketiede, soluvapaa proteiinisynteesi, synteettinen solu, Big Data, multiomiikka

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

ABSTRACT

Julius Haapakoski: Synthetic Biology in the Development of Precision Medicine
Bachelor's thesis
Tampere University
Biotechnology and Biomedical Engineering
December 2024

The objective of this thesis was to explore the opportunities synthetic biology methods offer for precision medicine. The research approach began with examining the concept of precision medicine and its development toward personalized treatments, followed by an analysis of selected synthetic biology methods as part of the precision medicine application field. Given the vast scope and complexity of synthetic biology, the methods selected for detailed examination were cell-free protein synthesis and synthetic cells, chosen based on scientific considerations. These methods are relatively comparable in their application levels. The study was conducted as a literature review.

Precision medicine is a branch of medicine where treatments are tailored based on a patient's genetic, biological, and other health data. It aims to improve therapeutic effectiveness, minimize side effects, and enable disease prevention. Precision medicine relies on complex health data, including genomic, transcriptomic, and proteomic analyses, which are integrated with patient information through large-scale data collection and analytics. While precision medicine is already widely applied in oncology and shows potential in treating chronic diseases and infectious conditions, challenges such as high research costs, skill requirements, and data privacy concerns remain significant obstacles.

Cell-free protein synthesis enables the production of complex and customized medical proteins. It utilizes prokaryotic or eukaryotic transcription and translation machinery, allowing protein synthesis without the constraints of a cellular membrane. This method is fast, flexible, and easily customizable, making it particularly suitable for the production of vaccines, antibodies, and membrane proteins.

Synthetic cells mimic the structure and functions of natural cells but without the limitations of biological cells. They can be created either by simplifying complex living organisms or by constructing them from non-living components. Synthetic cells have potential applications in targeted drug delivery, enzyme and gene therapies, and cancer immunotherapies.

The study revealed that precision medicine is a highly relevant field, with significant application potential for both cell-free protein synthesis and synthetic cells. However, it also found that both methods are still at the research stage, requiring substantial advancements before widespread clinical implementation. However, the strengths, challenges, and potential applications of the presented methods were covered in this study.

Keywords: synthetic biology, precision medicine, cell-free protein synthesis, synthetic cell, Big Data, multiomics

The originality of this thesis has been checked using the Turnitin OriginalityCheck service.

Opinnäytteessäni käytetyt tekoälytyökalut ja niiden käyttötarkoitukset on kuvailtu alla:

Työkalun nimi (ja versio): ChatGPT4o

Käyttötarkoitus ja osio, jossa työkalua käytettiin: Työkalua hyödynnettiin koko työn mitassa tarkoituksenmukaisissa määrin seuraaviin käyttökohteisiin:

- Työn rakenne: Tutkimuksen suunnittelu, ideointi ja jäsentely
- Tekstin käsittely: Tekstin muotoilu, iterointi ja tarkastus

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien tekoälyllä tuotetut osat, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. TÄSMÄLÄÄKETIEDE.....	3
2.1 Määritelmiä	3
2.2 Perinteisestä lääketieteestä täsmälääketieteeseen.....	3
2.3 Terveysdata täsmälääketieteen pohjana.....	4
2.4 Käyttökohteet.....	7
2.4.1 Onkologia	7
2.4.2 Krooniset sairaudet	7
2.4.3 Tartuntataudit.....	8
2.4.4 Akuuttihoito	8
2.5 Merkittävimpiä projekteja	8
2.5.1 FinnGen.....	8
2.5.2 Precision Medicine Initiative (All of Us)	9
2.5.3 GenomIndia	9
2.5.4 Australian Genomics (AGHA).....	10
2.6 Täsmälääketieteen haasteet.....	10
3. SYNTEETTISEN BIOLOGIAN MENETELMÄT TÄSMÄLÄÄKKEIDEN KEHITYKSESSÄ	12
3.1 Soluvapaa proteiinisynteesi (CFPS)	12
3.1.1 Soluvapaan proteiinisynteesin alustat	13
3.1.2 Soluvapaan proteiinisynteesin hyödyt ja rajoitteet täsmälääketieteen näkökulmasta.....	14
3.1.3 Soluvapaiden alustojen sovelluksia täsmälääketieteeseen	16
3.2 Synteettiset solut	17
3.2.1 Synteettisen solun rakentaminen	18
3.2.2 Synteettisten solujen hyödyt ja rajoitteet täsmälääketieteen näkökulmasta	19
3.2.3 Synteettisten solujen sovelluksia täsmälääketieteeseen	20
4. YHTEENVETO.....	22
LÄHTEET	24

1. JOHDANTO

Lääkkeitä ja muita hoitomuotoja on pyritty perinteisesti kehittämään sellaisiksi, että ne tehoavat mahdollisimman todennäköisesti mahdollisimman monille potilaille tiettyä tautia tai sairautta vastaan. Jokainen yksilö on kuitenkin geeneiltään ja fenotyypiltään erilainen. Toiselle sama lääke voi tehotua hyvin, ja toiselle vaste hoitoon voi olla huono tai turvalliseksi todetusta lääkkeestä voi ilmetä yllättäviä sivuvaikutuksia. [1] Erityisesti harvinaisten ja vakavien tautien hoitaminen on kallista ja tauti voi edetä nopeasti. Tällöin hoidon onnistumistodennäköisyyden parantamisella tarkemman kohdentamisen kautta voidaan saada aikaan niin ihmishenkien pelastumista kuin myös taloudellista säästöä.

Lääketiede on murroksessa. Ymmärrys ihmiskehon ja tautien toiminnasta on kehittynyt viimeisten vuosikymmenten aikana nopeasti, mikä on avannut lääketieteeseen paljon uusia mahdollisuuksia. Geneettinen testaaminen ei ole enää yhtä kallista kuin aiemmin, mikä mahdollistaa laaja-alaisemman geneettisen tiedon keräämisen ja hyödyntämisen sekä mahdollisuuden tunnistaa entistä tarkemmin ja entistä yksityiskohtaisempia eroja yksilöiden välille. Toisaalta ison datamäärän käsittely on helpottunut tietotekniikan kehityksessä. Näistä syistä siirtyminen ”one size fits all” -ajattelusta kohti täsmälääketiedettä nähdään potentiaalisena kehityssuuntana. [2]

Synteettisen biologian tutkimusalan kehittyessä on kasvanut myös kiinnostus hyödyntää sen tarjoamia menetelmiä entistä laajemmin lääketieteessä. Synteettisen biologian työkalujen avulla saadaan luotua ja muokattua täysin uudenlaisia biologisia systeemejä, mikä tarjoaa myös mahdollisuuksia täsmälääkkeiden kehittämisen ja muokkaamisen. [3]

Tämän työn tavoitteena on kirjallisuuslähteiden avulla perehtyä täsmälääkkeisiin sekä synteettisen biologian tarjoamiin mahdollisuuksiin niiden kehittämisessä. Työssä pyritään selvittämään, missä vaiheessa lääketieteen kehityskulku kohti täsmälääketiedettä on, mitkä synteettisen biologian menetelmät ovat erityisen potentiaalisia täsmälääketieteen sovelluksiin, millaisia mahdollisuuksia ja hyötyjä valitut menetelmät tarjoavat, mitä jo olemassa olevia täsmälääketieteen sovelluksia menetelmillä on, sekä mitkä ovat suurimmat haasteet ja rajoitteet niiden hyödyntämisessä. Tavoitteena on myös arvioida yleisemmällä tasolla synteettisen biologian hyödyntämispotentiaalia täsmälääkkeiden kehityksen kannalta.

Luvussa 2 pohjustetaan, mitä täsmälääkkeet ovat ja mihin niitä käytetään. Luvussa 3 syvennytään valikoituihin synteettisen biologian menetelmiin, joita voidaan hyödyntää täsmälääkkeiden kehittämisessä.

2. TÄSMÄLÄÄKETIEDE

Tässä luvussa pohjustetaan täsmälääketieteen ja täsmälääkkeiden käsitteet tässä työssä sekä esitellään niiden toimintaa, käyttöympäristöä ja -tarkoituksia.

2.1 Määritelmiä

Termejä henkilökohtainen lääketiede (personalized medicine), yksilöllinen lääketiede (individualized medicine) ja täsmälääketiede (precision medicine) käytetään usein synonyymeinä tarkoittamaan lähestymistapaa, jossa lääketieteellinen hoito ja sairauksien ennaltaehkäisy suunnitellaan perustuen ominaisuuksiin, joilla potilasryhmä voidaan erottaa muista hoidon kohdistamiseksi, mahdollisimman tehokkaan hoidon valitsemiseksi ja haittavaikutusten minimoimiseksi. Henkilökohtaisen ja yksilöllisen lääketieteen käsitteet voidaan kuitenkin kokea ongelmallisiksi ja harhaanjohtaviksi, sillä lääketieteellinen hoito suunnitellaan joka tapauksessa aina yksilöidyn diagnoosin perusteella. [2] Tästä syystä tässä työssä on valittu käytettävän täsmälääkkeiden käsitettä.

Täsmälääketieteen rinnalla voidaan käyttää myös genomisen lääketieteen (genomic medicine) käsitettä, sillä hoidon yksilöllistämisen hyödynnetään usein erityisesti potilaan genomisekvenssidataa. Tämä on liiallisesti painotettuna lähtökohtana kuitenkin kyseenalainen, sillä potilaan hoitovasteeseen voivat vaikuttaa merkittävästi myös muut ominaisuudet, kuten elintavat, elinympäristö ja erilaiset biologiset tekijät. [2, 4] On siis syytä huomioida, ettei täsmälääketiede rajoitu vain geneettisen datan tarkasteluun.

2.2 Perinteisestä lääketieteestä täsmälääketieteeseen

Perinteisessä lääketieteessä diagnosoidaan sairauksia niille tyypillisten oireiden perusteella ja hyödynnetään lääkkeitä näiden oireiden parantamiseen [5]. Perinteiset lääkkeet on pyritty luomaan sellaisiksi, että ne tehoavat mahdollisimman monelle tiettyä tautia sairastavalle ja aiheuttavat mahdollisimman vähän haittavaikutuksia. [1] Toisin sanoen pääasiallisina kiinnostuksen kohteina ovat itse tauti ja erityisesti sen oireet.

Täsmälääketiede kääntää asetelman pääläelleen ja antaa mahdollisuuksia niin taudin ennakkointiin kuin myös tehokkaaseen hoitoon. Taudin ja sen oireiden sijaan keskittyminen on enemmänkin potilaasta saatavassa datassa ja sen hyödyntämisessä sairauksien ennaltaehkäisyssä ja henkilökohtaisen hoidon räätälöimisessä. [5]

Täsmälääketieteen lähestymistapaa voidaan siis käyttää jo tautiriskin arvioimiseen etukäteen. Kerätyn datan avulla voidaan tunnistaa erityisiä riskejä tietyille sairauksille ja

reagoida niihin ennaltaehkäisevin toimenpitein. Toisaalta, kun alttius jollekin sairaudelle on tiedossa, on sen havaitseminen hyvissä ajoin todennäköisempää. Sairauden ilmetessä potilaasta saatavaa dataa voidaan hyödyntää yksilölle kaikkein tehokkaimman ja vähiten sivuvaikutuksia aiheuttavan lääkityksen valitsemiseksi ja oikean annostuksen määrittämiseksi. Sopivimman hoidon löydyttyä täsmälääketieteellisiä tekniikoita voidaan myös soveltaa hoidon vasteen arviointiin. [1]

Monet vakavista sairauksista voivat olla vastustuskykyisiä olemassa oleville lääkkeille ja joihinkin ei ole vielä onnistuttu kehittämään laaja-alaisesti ja suurella varmuudella toimivaa hoitoa. Monet yleisessä käytössä olevat lääkkeet voivat myös aiheuttaa vakavia sivuvaikutuksia, vaikka niistä saatava hyöty olisi monissa tapauksissa vähäistä tai olematonta. Perinteinen lääketiede ei usein pysty vastaamaan näihin haasteisiin ja rajoitteisiin, minkä vuoksi kohdistetummalle lähestymistavalle on suuri tarve. Täsmälääketiede tarjoaa mahdollisuuksia niin hoidon tehon varmistamiseen, huonosti tehoavan ja tarpeettoman hoidon välttämiseen sekä turhien sivuvaikutusten minimoimiseen. [6]

2.3 Terveysdata täsmälääketieteen pohjana

Täsmälääketiede perustuu terveystieteellisen datan hyödyntämiseen [5]. Ihmisen biologinen toiminta koostuu monimutkaisista toisiinsa kytkeytyneistä järjestelmistä, joiden toimintaa ja yksittäisten tekijöiden vaikutuksia on mahdollista ymmärtää ihmisestä saatavan terveystieteen avulla. Myös taudit itsessään ovat kompleksisia ja vaikutuksiltaan sekä toiminnaltaan monimuotoisia. Täsmälääketieteessä käsitellään toisin sanoen dataa kaksisuuntaisesti; yksittäisestä potilaasta saatava terveystieteen data yhdistetään suuresta populaatiosta kerättyyn suureen dataotantaan. [2]

Eri omiikoita eli geneettisesti määräytyviä muuttujia analysoivat teknologiat ovat kehittyneet viime vuosikymmenten aikana nopeasti, mikä on mahdollistanut myös laajemman ja monipuolisemman biomarkeridatan keräämisen suurelta populaatiolta. Esimerkiksi koko ihmisgenomin sekvensoinnin hinta laski vuosien 2001 ja 2021 välillä 20 vuodessa noin 100 miljoonasta dollarista noin 500 dollariin eli noin kahdessadastuhannesosaan alkuperäisestä [7]. Samaan aikaan kyky ja menetelmät suuren datamäärän keräämiseen, suodattamiseen, hallintaan, tehokkaaseen analysointiin ja tulkintaan on kehittynyt merkittävästi ja siten mahdollistanut datan hyötykäyttöä [8].

Terveystieteen perusteella potilaat voidaan jaotella alaryhmiin ja määrittää spesifi lääkitys jokaiselle ryhmälle, joka koostuu tietyntyyppisistä, esimerkiksi lääkkeen vasteeseen tai taudin ilmenemiseen vaikuttavan parametrien suhteen saman kaltaisista potilaista. [6] Kiinnos-

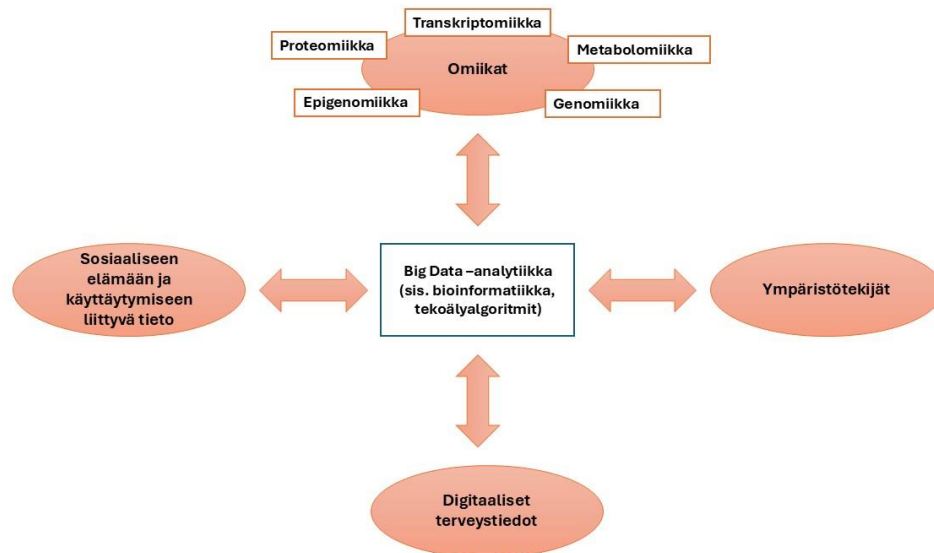
tuksen kohteina on useimmiten farmakogeneettinen, farmakogenominen, transkriptominen, farmakoproteominen ja farmakometabolominen tieto yhdistettynä muuhun terveystietoon. [3]

Farmakogenetiikassa tarkastellaan yksittäisten geenien ja geenimuunnosten vaikutuksia taudin käyttäytymiseen ja lääkevastaisuuteen. Genomisen datan lisääntyessä sekvensointikustannusten laskun myötä tarkastelu on siirtynyt yksittäisten geenien sijaan farmakogenomiikkaan, jossa hyödynnetään koko genomia informaatiota lääkkeen vaikutuksen ennakoimiseen. [9]

Transkriptomiikassa tarkastellaan DNA:n ja geenien sijaan solun tai kudoksen RNA-transkripteja esimerkiksi RNA-sekvensointimenetelmiä hyödyntäen [10]. Transkriptomin tarkastelu genomisen datan ohella on erityisen tärkeää, sillä vaihtoehdoisen silmukoinnin kautta suuri osa ihmisen geneistä voi tuottaa useita eri proteiineja, ja tämä vaihtelu ei ole havaittavissa genomisesta datasta. Huomionarvoista on, että lähetti-RNA:n lisäksi myös ei-koodaavalla RNA:lla on vaikutusta taudinkuvaan ja lääkevastaisuuteen, ja siten myös sen tarkastelu on tärkeä osa transkriptomiikkaa. Täsmälääketieteen kannalta suurin huomio on siinä, että kuinka esimerkiksi sairaudet tai tietyt ympäristötekijät vaikuttavat havaittaviin transkripteihin. Transkriptomitason avulla voidaan havaita sellaisetkin vaihtelut, jotka eivät olisi havaittavissa genomitasolla. [6]

RNA-määrät eivät kuitenkaan korreloi suoraan proteiinin esiintymisen kanssa, sillä myös translaation jälkeiset solun sisäiset reaktiot vaikuttavat merkittävästi proteiinien määrään ja toimintaan sekä siten tautikäyttäytymiseen ja lääkevastaisuuteen. Tämän vuoksi genomilähtöisen staattisen tiedon rinnalla on alettu tarkastella esimerkiksi massaspektrometrian ja proteiinisirutekniikan avulla kerättävää dynaamislouentoisempaa proteomiikkatietoa, joka antaa parempia mahdollisuuksia käsittää lääkkeiden toimintamekanismeja proteomitason avulla. Proteomiikkadataa voidaan hyödyntää erityisesti lääkehoitojen kineettisten vasteiden määrittämiseen. [10]

Pelkkä omiikkadata ei kuitenkaan yksin selitä eroja taudinkuvissa, tautien käyttäytymisessä, lääkevastaisuudessa ja tautialttiudessa, vaan myös esimerkiksi erilaisilla ympäristöllä, kulttuurilla ja elintapojen ja tautihistoriaan liittyvillä tekijöillä voidaan nähdä vaikutusta. Tästä syystä omiikkadatan rinnalla on tarpeen hyödyntää myös muita terveystietoja. Tämä omiikkadatan muihin potilaan tietoihin yhdistävä kokonaisuus on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Täsmälääketieteen tarkoituksiin hyödynnettävissä oleva datakokoisuus. Muokattu lähteestä [11]

Suuri osa potilaan terveystiedoista on nykyään mahdollista koota jo laaja-alaisesti käytössä oleviin potilastietorekistereihin. Kootut sähköiset järjestelmät ovat lisänneet mahdollisuuksia terveystietojen hyödyntämiseen. Toisaalta teknologinen kehitys on mahdollistanut näiden tietojen anonymisoinnin ja siten potilaan yksityisyyden säilyttämisen, mikä taas on mahdollistanut sähköisiin potilastietojärjestelmiin tallennetun tiedon liittämisen suurempiin tietokantoihin. [8]

Kuvassa 1 esitetyn kaltaisen monimuotoisen ja monesta lähteestä koostuvan datakokoisuuden luotettava hyödyntäminen täsmälääketieteellisessä tutkimuksessa vaatii riittävän suuren aineistokoon. Tämän vuoksi suuret väestötason kohorttitutkimukset, esimerkiksi biopankit, ovat merkittävässä roolissa täsmälääketieteen kehittämisessä. [12] Täsmälääketieteessä hyödynnettävää terveysdataa on jo nyt paljon, sen määrä kasvaa jatkuvasti ja se sisältää todella monimuotoista tietoa. Tämä on johtanut "Big data" -käsitteen ja lähestymistavan yleistymiseen. Laajan ja monimuotoisen datan käsittely nykyaikaisin keinoin mahdollistaa esimerkiksi vaikutus- ja riippuvuussuhteiden tunnistamista ilman tarvetta aiemmalle tiedolle. Tekoälyn ja sen osa-alueista erityisesti koneoppimisen on todettu mahdollistavan erityisen suuria edistysaskelia terveysdatan hyödyntämisen saralla. [8]

Hulsen et al. korostaa tutkimuksessaan, että vaikka dataa jo nyt mahdollista kerätä ja luoda paljon, vaatii sen täyden potentiaalinsa hyödyntäminen merkittävää kehitystä eri alojen, kuten tekniikan, tietojenkäsittelyn ja teollisuuden, vuorovaikutuksessa ja yhteistyössä. Toisaalta verkostojen laajentuessa ja yhteistyön lisääntyessä on erityisen tärkeää huolehtia potilaiden tietosuojasta, mutta kuitenkin ilman, että tietojen saatavuus

tutkimuskäyttöön rajoittuu. Big Datan maksimaalinen hyödyntäminen vaatii siis vielä paljon kehitystyötä, mutta siitä potentiaalisesti saatavat hyödyt nähdään erittäin merkittäviksi täsmälääketieteen kehitykselle. [8]

2.4 Käyttökohteet

Täsmälääketiedettä hyödynnetään tällä hetkellä erityisesti onkologiassa. Käyttökohteita on jo myös erilaisten kroonisten sairauksien, tartuntatautien sekä akuuttihoitoa vaativien hätätilanteiden hoidossa.

2.4.1 Onkologia

Täsmälääketiede näyttää erityisen suurta roolia syöpälääketieteen saralla, sillä monet syövästä ovat vaikeita hoitaa. Perinteiset syöpälääketieteen hoitomuodot, kuten sädehoito ja kemoterapia, vaikuttavat usein syöpäsolujen ohella terveisiin soluihin ja voivat aiheuttaa vakavia sivuvaikutuksia ja haittoja. Hoidon täsmentäminen mahdollistaa tehokkaan hoidon sivuvaikutukset minimoiden. [13]

Syöpä luokitellaan perinteisesti sen mukaan, missä kudostyyppissä tai kehon osassa se on syntynyt. Täsmälääketieteen lähestymiskulma on kääntänyt asetelmaan pääläelleen, sillä molekyyli- ja solutasolla täysin kehon eri osissa olevilla syöväillä voi olla paljon yhteistä. Lisääntynyt molekyyli- ja solutasoinen syöpätieto yhdistettynä laajaan terveysdataan mahdollistaa niin kutsutun täsmäonkologian, jossa lääkäreillä on mahdollisuus valita paras hoito potilaan syövästä, geeneistä ja proteiini- ja solutasoista saatavan tiedon perusteella. [14]

Esimerkkejä täsmälääketieteen hyödyntämisestä syöpälääketieteeseen ovat esimerkiksi rintasyöpä, keuhkosyöpä, tietyt leukemia- ja lymfoomatyypit, melanooma ja kilpirauhassyöpä. [15] Näihin käytettävät lääkkeet on mahdollista suunnitella kohdistumaan juuri tiettyihin proteiineihin, kuten kasvaimen kasvuun vaikuttaviin kasvutekijöihin. Täsmälääketiede mahdollistaa myös potilaan oman immuunijärjestelmän syöpäsoluja vastaan valjastavien immunologisten hoitojen tehostamisen. [13]

2.4.2 Krooniset sairaudet

Kroonisten sairauksien, kuten astman, diabeteksen, ja autoimmuunisairauksien suhteellinen yleisyys ja niistä saatava laaja data-aineisto tarjoavat merkittäviä mahdollisuuksia täsmälääketieteen hyödyntämiselle aina sairastumisriskin arvioinnista sairauksien ehkäisyyn sekä niiden hoitoon. Esimerkiksi astmapotilaat voidaan luokitella alaryhmiin sytokiini- ja solutasoinen perusteella, mikä mahdollistaa monoklonaalisten vasta-aineiden kohdistetun käytön. Diabeteksestä saatava geneettinen tieto mahdollistaa sairauden eri ala-

tyyppien tunnistamisen ja hoitojen räätälöinnin potilaskohtaisesti. Myös autoimmuunisairauksien genomisen profilointi mahdollistaa alaluokkien tarkemman tunnistamisen, mikä tukee yksilöllisten ja tehokkaiden hoitojen toteuttamista. [13]

2.4.3 Tartuntataudit

Tartuntatautien osalta suurin hyöty täsmälääketieteestä saadaan erityisen vaikeisiin tauteihin, kuten tuberkuloosiin, ja vakaviin pandemioihin. Esimerkiksi COVID-19-pandemian aikana täsmälääketieteen kaltaisia lähestymiskeinoja hyödynnettiin tautityypin vakavuuden arviointiin, erilaisten hoitojen kehittämiseen ja rokotteiden tehon arviointiin. [16]

Potilaan ja mikrobien kokonaisvaltaisen geneettisen analyysin mahdollistavan kliinisen metagenomisen sekvensoinnin oletetaan tarjoavan jatkossa paljon mahdollisuuksia erityisesti tartuntatautien täsmälääketieteelliselle hoidolle. Metagenomidatan hyödyntämisen nähdään mahdollistavan nopean diagnoosin ja asianmukaiset hoitopäätökset erityisesti niissä tilanteissa, kun perinteisten diagnostiikkamenetelmien kautta saatava tieto ei ole riittävää. [13]

2.4.4 Akuuttihoito

Nopea päätöksenteko ja virheettömyys ovat erityisen tärkeitä akuuttien hätätilanteiden hoidossa, ja siten myös valitun hoidon pitää olla kerralla oikea. Muun muassa biomarkeripaneelien sekä genomipohjaisen diagnostiikan avulla on mahdollista saada todella arvokasta reaaliaikaista tietoa oikeiden hoitopäätösten tekemiseen. Esimerkiksi hengenahdistus voi aiheutua monista tekijöistä, joten oikean hoidon varmistamiseksi on erityisen tärkeää onnistua tekemään mahdollisimman tarkka diagnoosi ja täsmällinen hoito. [13]

2.5 Merkittävimpiä projekteja

Täsmälääketieteen kehityksen vauhdittamiseksi maailmalla on käynnistetty useita strategisia ja valtiollisia hankkeita, jotka keskittyvät täsmälääketieteen edistämiseen erityisesti terveystieteen keräämisen ja hyödyntämisen kautta. Tässä kappaleessa esitellään niistä paikallisella ja globaalilla tasolla merkittävimpiä ja mielenkiintoisimpia ja tuodaan sitä kautta esiin teeman ajankohtaisuutta.

2.5.1 FinnGen

Vuonna 2017 Suomessa käynnistyneen ja vuoden 2023 aikana datankeruuvaiheiden (FinnGen 1 ja 2) osalta valmistuneen FinnGen-tutkimushankkeen päätavoitteina on yhdistää suomalaisten genomi- ja terveystietorekisteritietoa ja sitä kautta parantaa ymmärrystä

sairauksien syistä sekä edistää niiden ennakoitua, diagnosointia ja hoitoa. Tutkimushankkeessa hyödynnetään suomalaisten biopankkien keräämiä näytteitä ja yhdistetään ne sähköisistä potilasrekistereistä saataviin terveystietoihin. Hankkeen ensimmäisenä tavoitteena oli kerätä dataa 500 000 suomalaiselta, ja vuoden 2023 loppuun mennessä tämä yhdistetystä genomi- ja terveysrekisteritiedosta koostuva tutkimusaineisto on saatu kerättyä tavoitteen mukaisesti. Jokaisella suomalaisella oli mahdollisuus osallistua tutkimukseen sallimalla oman näytteensä tallentamisen biopankkiin. [17]

FinnGen-hanke on erityisen tärkeä juuri täsmälääketieteen alan kehitykselle. Kaksi neljästä hankkeen pitkän tähtäimen tavoitteesta liittyy täsmälääketieteeseen; tavoitteena on tehdä Suomesta edelläkävijä yksilöllisessä terveydenhuollossa ja biolääketieteessä, ja tuoda yksilölliset hoidot ja terveysnovaatiot mahdollisimman nopeasti suomalaisten käyttöön. [18]

FinnGen on kokoluokaltaan ja tavoitteiltaan poikkeuksellinen hanke. Se yhdistää ennen näkemättömällä tavalla julkisen sektorin, lääketeollisuuden sekä suomalaiset biopankit yhteisen hyödyn tavoittamiseksi. Hanke on saanut kolmeen vaiheeseensa tähän mennessä rahoitusta noin 144 miljoonaa euroa. Budjetista vajaa 15 % tulee Business Finlandilta ja loput mukana olevilta 13 kansainväliseltä lääkeyhtiöltä. Viimeisin, noin 50 miljoonan euron rahoituserä on suunnattu erityisesti mahdollistamaan selvitystä siitä, miten geenit vaikuttavat sairauksien etenemiseen ja ennusteisiin, eli rahoitus tähtää suoraan täsmälääketieteen mahdollistamiseen. [19]

2.5.2 Precision Medicine Initiative (All of Us)

Presidentti Barack Obama julkisti vuonna 2015 Yhdysvaltain terveysviraston Precision Medicine Initiative -hankkeen, jonka tavoitteena on vauhdittaa yksilöllisemmän terveydenhuollon ja hoidon kehitystä. Vuonna 2016 uuden ”All of Us” -nimen saaneen hankkeen tavoitteena on kerätä monimuotoista biolääketieteellistä dataa vähintään miljoonalta ihmiseltä ympäri Yhdysvaltoja. Hankkeessa painotetaan eri etnisten ryhmien, ikäryhmien, sosiaalisten taustojen ja maantieteellisten alueiden monimuotoisuutta, jotta kerätty tieto edustaa mahdollisimman laajasti eri potilasryhmiä. Datankeruun kautta tavoitteena on myös kehittää potilaiden, tutkijoiden ja terveydenhuollon toimijoiden yhteistointia potilaslähtöisen täsmälääketieteellisen hoidon edistämiseksi. [20]

2.5.3 GenomIndia

Tammikuussa 2020 käynnistyneen Intian kansallisen genomiprojektin tavoitteena on ottaa merkittävä ensiaskel kohti genomidataan perustuvaa täsmälääketiedettä Intiassa. Projektissa on sekvensoitu sen tavoitteeksi asetetut 10 000 terveen intialaisen genomit

ja kerätty lähes 20 000 verinäytettä GenomIndia-biopankkiin tulevaisuuden genomianalyysitarpeita varten. [21]

Projektin tarkoituksena on luoda laaja-alainen kuva Intian väestön geneettisistä variaatioista ja sitä kautta pystyä mahdollistamaan kohdistetut kliiniset hoidot tietyille geneettisille alaryhmille. Hanke tavoittelee muutosta koko Intian terveydenhoitojärjestelmässä kansalaisten hyödyksi. [21]

2.5.4 Australian Genomics (AGHA)

Australian kansallinen täsmälääketiedehanke tuo yhteen yli 80 yhteistyöorganisaatiota tavoitteenaan integroida genomisen lääketiede osaksi terveydenhuoltoa koko Australiassa. Se koostuu monista tutkimusprojekteista, joiden tavoitteena on pienentää genomitutkimuksen ja sen kliinisen sovelluksen välistä kuilua ja luoda yleisiä käytänteitä genomisen datan hyödyntämiseen. Hankkeessa korostuu erityisesti genomidatan turvallinen hyödyntäminen, etiikka, täsmälääketieteen saavutettavuus ja siitä tarjottavan tietoisuuden lisääminen. [22]

2.6 Täsmälääketieteen haasteet

Täsmälääketieteen kehitystä ja laajamittaista käyttöönottoa hidastavat niin taloudelliset, eettiset, kuin myös osaamiseen ja tekniikkaan liittyvät tekijät. Näihin kuuluvat muun muassa korkeat kustannukset, turvallisuus, datan hallinta ja osaamisen sekä tietotaidon puute.

Taloudellisesta näkökulmasta haasteena ovat yhtäältä korkeat tutkimuskustannukset ja toisaalta mahdollisesti kallis lopputulos. Täsmälääketieteelliset tutkimushankkeet ovat kalliita ja vaativat paljon rahoitusta, koska esimerkiksi suurten DNA-määrien sekvensointi ja datan hallinta tulevat kalliiksi. Tutkimuksen lopputuloksena syntyvät täsmälääkkeet ja -hoidot ovat todennäköisesti myös kalliimpia toteuttaa, johtuen erilaisten variaatioiden tarpeesta. [23]

Täsmälääketiede nojaa vahvasti yksilöistä saatavaan dataan, joka sisältää paljon arkaluonteista tietoa. Siten turvallisuusnäkökulmasta erityisen suuressa roolissa ovat tietosuoja ja -turvallisuus. Laajamittainen tiedon jakaminen on kuitenkin välttämättömyys tutkimuksen edistämiseksi ja siten tietoihin pääsyn hallinta on erityisen tärkeää. Haasteen tähän tuovat myös todella laajat, monimuotoiset ja vaikeasti hallittavat datajärjestelmät. [8]

Eettisestä näkökulmasta esimerkiksi yhdenvertaisuuskysymykset ovat nousseet esille, sillä sosioekonomisesti heikommilla ei ole välttämättä pääsyä uusiin täsmälääketieteen

hoitokeinoihin, mikä voi pahentaa epätasa-arvoa terveydenhuoltokentällä. Psykososiaalisesta näkökulmasta esimerkiksi geneettisen datan lisääntyminen ja tautiriskien selviäminen voi aiheuttaa ylimääräistä huolta varsinkin, koska mahdolliset löydökset voivat koskea jopa koko lähisukua. [24]

Täsmälääketiede on uusi ja hyvin paljon tietotaitoa vaativa lääketieteen haara. Mikäli täsmälääkkeen sovellukset halutaan osaksi jokapäiväistä terveydenhuoltoa, täytyy esimerkiksi lääkäreiden ja muun terveysalan henkilökunnan omaksua suuri määrä tietoa sekä ymmärrystä esimerkiksi multi-omiikan hyödyntämisen saralta. [23] Osaamishaaste liittyy myös datankäsittelyyn ja -hallintaan, sillä sekä Big Data että tekoälyn hyödyntäminen ovat konsepteina varsin uusia, ja tekniset valmiudet eivät siten ole vielä päässeet huipputasolleen. [8]

3. SYNTEETTISEN BIOLOGIAN MENETELMÄT TÄSMÄLÄÄKKEIDEN KEHITYKSESSÄ

Tässä luvussa esitellään synteettisen biologian potentiaalisimpia hyödyntämismahdollisuuksia täsmälääkkeiden kehitysprosessissa. Synteettisen biologian menetelmät ovat pitkälti vielä tutkimuksen ja kehityksen alla, ja myös täsmälääketieteen sovellusala on varsin uusi, joten varsinaisia jo olemassa olevia tai isossa mittakaavassa hyödynnettäviä sovellutuksia ei vielä ole löydettävissä. Tämän vuoksi tavoitteena on myös arvioida menetelmien potentiaalia täsmälääkkeiden kehitykseen.

Synteettiseen biologiaan pohjautuvat menetelmät tarjoavat potentiaalisesti mahdollisuuksia niin lääkeaineiden tuotantoon kuin myös lääkekehityksen muihin vaiheisiin, erityisesti lääkeaineiden vaikutusten arviointiin. Tässä luvussa käydään läpi valikoituja potentiaalisimpia menetelmiä sekä niiden sovellustapoja täsmälääkkeiden kehitykseen. Esiteltävät menetelmät on valittu kirjoittajan tekemään tieteelliseen harkintaan nojautuen.

On myös huomionarvoista, että synteettisen biologian menetelmät ja työkalut ovat hyvin monimuotoisia ja eri tasoisia, ja niitä ei siten voi verrata toisiinsa. Menetelmiä hyödynnetään usein yhdessä, mutta tässä työssä niitä esitellään irrallisina. Tarkastelussa ei myöskään paneuduta tarkemmin yksittäisten menetelmien protokoliin, vaan tavoitteena on käsitellä menetelmiä periaatetasolla täsmälääketieteen näkökulmasta.

3.1 Soluvapaa proteiinisynteesi (CFPS)

Monien lääkkeiden, myös potentiaalisten täsmälääkkeiden, toiminta on tavalla tai toisella proteiinisidonnaista. Proteiineilla, kuten vasta-aineilla, hormoneilla, kasvutekijöillä tai entsyymeillä, voi itsessään olla hoidollisia ominaisuuksia ja niitä voidaan käyttää lääkinällisiin tarkoituksiin. Tämän lisäksi monien lääkkeiden vaikutusmekanismi liittyy hyvin usein tavalla tai toisella ihmiskehon proteiineihin, ja erityisesti erilaiset kalvoproteiinit ovat useimpien lääkkeiden vaikutuksen kohteena. [25]

Täsmälääkkeiden kehityksen kannalta on olennaista pystyä yhtäältä tuottamaan ja muokkaamaan erilaisia lääkeproteiineja ja toisaalta pystyä tutkimaan erilaisten lääkkeiden vaikutuksia monimuotoisissa kohdeproteiineissa. Kumpikin näkökulma vaatii kykyä valmistaa rekombinanttiproteiineja mahdollisimman joustavasti ja tehokkaasti. Perinteisessä soluihin pohjautuvassa tuotannossa rajoittavina tekijöinä ovat esimerkiksi solukal-

von asettamat rajoitteet sekä tarve huomioida tuotantotehon lisäksi myös solujen kasvuolosuhteet [25]. Solupohjainen tuotantoprosessi on hidas ja sitä kautta myös epätehokas ja kallis, minkä vuoksi vaihtoehtoiset soluvapaat menetelmät näyttävät erityisen potentiaalisena täsmälääketieteen tarkoituksiin käytettävien rekombinanttiproteiinien tuotantoon. Ensimmäiset soluvapaat menetelmät kehitettiin alun perin jo yli 50 vuotta sitten, mutta erityinen tarve nopealle ja edulliselle rekombinanttiproteiinien tuotannolle on ilmennyt vasta viimeisen kahdenkymmenen vuoden aikana [26]. Potentiaaliset sovellukset täsmälääketieteeseen toimivat hyvänä esimerkkinä tästä.

3.1.1 Soluvapaan proteiinisynteesin alustat

Soluvapaan proteiinituotannon (CFPS) menetelmissä ideana on hyödyntää prokaryootti- tai eukaryoottisoluperäisiä transkriptio- ja translaatiokoneistoja ilman solukalvon aiheuttamia rajoitteita ja luoda sitä kautta helposti muokattava ja joustava lähtökohta proteiinien tuotantoon. [25] Soluvapaat proteiinintuotantosysteemit voidaan siis nähdä eräänlaisina ohjelmoitavina nesteinä, joiden toimintaa on yksinkertaista ohjata sekä muokata ja sitä kautta kontrolloida tuotantoprosessia tarkoin. Systeemien pohjana on soluperäinen geneettinen koodi joko raakasolu-utteenä tai puhdistettuina komponentteina. Geneettinen informaatio voi olla järjestelmästä riippuen joko lineaarisena tai plasmidina. [27] Yksinkertaistettuna, proteiinisynteesi saadaan toteutettua yhdistämällä solun tuotantokoneistot sisältävä materiaali muiden komponenttien, kuten aminohappojen, nukleotidien, energiasubstraattien, DNA:n, kofaktorien ja suolojen kanssa [25].

Markkinoilla on tarjolla kaupallisesti erityisesti *Escherichia coli* -bakteeriin perustuvia CFPS-alustoja. *E. coli* on prokaryoottialustoista lääketieteen sovelluksiin erityisen potentiaalinen, sillä se on yksinkertainen ja sitä on tutkittu paljon. *E. coli* -pohjaisista kaupallisista alustoista esimerkiksi PURE-systeemi tarjoaa hyvän lähtökohdan lääkeproteiinien tuottamiseen. Systeemi pohjautuu puhdistettuihin *E. coli* translaatiokoneiston komponentteihin, mikä mahdollistaa prosessin tarkan kontrolloinnin. PURE-systeemissä proteiinisynteesin eri vaiheisiin vaikuttavat proteiinitekijät ovat tiedossa, ja niitä voidaan muokata ja hallita tarpeen mukaan, mikä mahdollistaa mukautumisen erilaisiin tuotantoprosesseihin. [25]

Lääketieteessä on kuitenkin tarve tuottaa enenevässä määrin myös suuria ja monimutkaisia eukaryoottiproteiineja, joihin prokaryoottialustat eivät pysty. Tästä syystä lääketieteellisten proteiinien laadukkaaseen tuotantoon on kehitetty myös eukaryoottisoluihin perustuvia soluvapaita alustoja. Käytössä olevat alustat pohjautuvat muun muassa vehnänalkiolysaatteihin, viljeltyjen *Spodoptera frugiperda* -hyönteisten Sf21-soluihin, kiinan-

hamsterin munasarjasoluihin tai viljeltyihin ihmisen soluihin. Näistä esimerkiksi kiinanhamsterin munasarjasoluihin perustuva alusta on jo hyväksytty Yhdysvalloissa lääkeproteiinien tuotantoon, sillä systeemi kykenee translaation jälkeisen modifikaation kautta tuottamaan proteiineja, jotka ovat ihmiselle yhteensopivia. [25]

3.1.2 Soluvapaan proteiinisynteesin hyödyt ja rajoitteet täsmälääketieteen näkökulmasta

Soluvapaa proteiinisynteesi tarjoaa paljon etuja erilaisten täsmälääketieteessä tarvittavien rekombinanttiproteiinien tuotantoon, sillä täsmälääketiede vaatii kykyä tehdä tuotantoprosessiin geneettisiä muokkauksia joustavasti ja nopeasti. Tämä on mahdollista, koska soluvapaissa systeemeissä solun kasvu voidaan erottaa proteiinisynteesistä, jolloin ei ole tarvetta huolehtia esimerkiksi mahdollisista solun kasvua heikentävistä tekijöistä tai ottaa huomioon sitä, miten eri proteiinintuotantoon vaikuttavien parametrien muuttaminen vaikuttaa soluihin. Lisäksi tuotantojärjestelmän avoimuus laajentaa soluvapaiden järjestelmien kontrollointimahdollisuuksia, ja ilman solukalvon aiheuttamia rajoitteita tuotettavaa proteiinia sekä prosessia saadaan kontrolloitua ja räätälöityä joustavasti ja suoraviivaisesti ilman paljon aikaa vievän soluviljelyn vaiheita. [26] Muokattu geneettinen informaatio voidaan siirtää soluvapaaseen järjestelmään suoraan haluttuina konsentraatioina joko lineaarisena tai plasmidina [25].

Solut ovat herkkiä ja tarkoin säädeltyjä, ja isäntäsolun tarve on rajoittanut erilaisten modifioitujen geneettisten järjestelmien hyödyntämistä. Tuotantosysteemin suunnitteleminen elävään soluun on monimutkaista ja sen testaaminen on hidasta. [27] On mahdollista, että muokattu prosessi ei toimi elävässä solussa tai jokin prosessissa syntyvistä aineista on solulle haitallinen, hidastaen solun kasvua tai aiheuttaen sen kuoleman. Esimerkiksi lääketieteen kannalta olennaisten kalvoproteiinien solupohjainen tuotanto johtaa niiden yliekspressioon ja aiheuttaa sitä kautta solun kuoleman. [25] Näillä elävillä soluilla myrkyllisillä aineilla tai solun kuolemaan johtavilla tekijöillä ei usein ole vaikutusta soluvapaaseen prosessiin.

Avoin soluvapaa ympäristö mahdollistaa yleisen helpon säädeltävyyden lisäksi myös sen, että prosessiin voidaan lisätä komponentteja, joita ei lähtökohtaisesti ole mahdollista saada vietyä soluun. Näitä ovat esimerkiksi epätyypilliset aminohapot, jotka laajentavat mahdollisuuksia monipuolisemmille kemiallisille muokkauksille ja esimerkiksi erilaisten vasta-aineisiin pohjautuvien lääkehoitojen kehittämiseksi. [25]

Soluvapaiden tuotantoalustojen toteuttaminen ja käsittely on myös lähtökohtaisesti turvallisempaa ja helpompaa kuin solujen, eivätkä ne vaadi esimerkiksi tarkoin säädeltyjä

ja bioturvallisia laboratorio-olosuhteita. Soluilla on kyky replikaatioon, joten niiden käsittelyssä on oltava erityisen tarkka, jotta solujen karkaamisen ja kontaminaation aiheuttamilta vaaroilta vältyttäisiin. Soluvapailta systeemeillä tätä ongelmaa ei ole, ja siten on jopa mahdollista, että täsmälääkkeitä tuotettaisiin hoitopaikoilla nopeasti yksilöllisen tarpeen mukaan. Tuotantoprosessien automaatio on mahdollista, koska aseptisille tekniikoille ei ole välttämätöntä tarvetta. Soluvapaiden tuotantoalustojen käsittelyä ja jakelua helpottaa myös se, että niitä on mahdollista säilyttää kylmäkuivattuna huoneenlämmössä, ja ottaa tarvittaessa käyttöön vettä lisäämällä. [27]

Soluvapailta tuotantoprosessilla on potentiaalia mahdollistaa hyvin monimutkaisten proteiinien tuotantoa, mistä on hyötyä varsinkin lääketieteen sovelluksissa. Tämä on seurausta erityisesti siitä, että soluvapaat järjestelmät mahdollistavat eukaryoottipohjaisten koneistojen käytön. Tuotantoprosessi on myös ainakin teoriassa helppo skaalata laboratoriomittakaavasta ylöspäin. Myös downstream-prosessointi, kuten proteiinin eristys ja puhdistus on suoraviivaisempaa, koska solulyysikselle ei ole tarvetta. [25]

Vaikka soluvapaat proteiinisynteesialustat tarjoavat paljon etuja solupohjaisiin alustoihin nähden, on niiden hyödyntäminen vasta pääosin tutkimuksen tasolla ja siirtyminen laboratorioskaalasta teolliseen tuotantoon ei ole vielä toteutunut. Haasteita ovat aiheuttaneet muun muassa tuotettujen proteiinien toimimattomuus, tuotannon kallis hinta ja turvallisuustekijöiden epäselvyys. Soluvapaista alustoista ei myöskään ole vielä yhtä paljon tutkittua tietoa kuin solupohjaisista, ja sitä kautta standardoituja menetelmiä on vielä toistaiseksi huomattavasti vähemmän. Tutkimuksen puutteen takia soluvapailta menetelmillä ei ole vielä lääkeviranomaisten antamia hyväksyntiä. [25]

Soluvapailta tuotettujen proteiinein toiminnallisuudessa haasteita on aiheuttanut erityisesti puutteet monimutkaisten proteiinien laskostumisessa ja haasteet translaation jälkeisissä muokkauksissa. Eukaryoottialustat ovat kuitenkin tarjonneet jo ratkaisuja näihin ongelmiin. Lisäksi toiminnallisuutta on vaikeuttanut soluvapailta tuotettujen entsyymien laadun heikkeneminen tuotantomäärää ylös skaalatessa. Tätä on pyritty ratkaisemaan reaktion ja reaktio-olosuhteiden optimoinnilla. [25]

Vaikka soluvapaat systeemit eivät vaadi aikaa vievää ja sitä kautta kallista soluviljelyä, on se toistaiseksi kallista, johtuen reaktiokomponenttien korkeista hinnoista. Käytössä olevat fosforyloidut energiasysteemit, kuten kofaktorit, nukleotidit ja aminohapot ovat kalliita, ja tästä syystä niitä on pyritty korvaamaan ATP:n tuotannon mahdollistavilla edullisemmilla vaihtoehdoilla, kuten glukosilla. [25]

3.1.3 Soluvapaiden alustojen sovelluksia täsmälääketieteeseen

Soluvapaita systeemejä voidaan käyttää lääketieteessä niin lääkeainetuotannossa kuin myös lääkekehityksessä [27]. Kirjallisuuteen perustuen soluvapailla alustoilla kehitettyjä täsmälääkkeitä ei ole vielä merkittävässä määrin kaupallistettu, mutta soluvapaiden järjestelmien helppo muokattavuus tarjoaa keinoja hyödyntää yleisesti lääketieteeseen liitettyjä soluvapaita keinoja myös lääkkeiden tehokkaaseen räätälöintiin kohdennetun hoidon aikaansaamiseksi.

Lääkeaineiden tuotantoon soluvapaat järjestelmät tarjoavat mahdollisuuksia sekä laajamittaiseksi skaalattavissa olevaan keskitettyyn tuotantoon kuin myös hajautettuun pien-erätuotantoon, jolla on erityisesti nähty olevan hyötyjä globaaleissa terveys- ja hätätilanteissa. Tuotantokapasiteettia on pystytty skaalaamaan jopa 1000 litraan asti. Nopean skaalautuvuutensa ja vasteensa vuoksi soluvapaita järjestelmiä pidetään erityisen sopivina rokotetuotantoon, ja niissä on jo onnistuttu menestyksekkäästi tuottamaan toimivia rekombinanttirokotteita esimerkiksi kurkkumätää ja pernaruttoa vastaan. Soluvapailla järjestelmillä tuotettujen rokotteiden odotetaan yleistyvän lähitulevaisuudessa. Rokotteiden lisäksi soluvapailla järjestelmillä nähdään erityistä potentiaalia erilaisten muiden lääkeproteiinien, kuten vasta-aineiden, antimikrobiaalisten lääkkeiden ja erytropoietiinin tuotantoon. [27]

Esimerkiksi onkologian alalla toimiva biolääketiedeyritys Sutro Biopharma on jo tuonut markkinoille soluvapaita proteiinintuottosysteemejä lääkekehitystä varten. Yritys kertoo soluvapaan XpressCF®-teknologian mahdollistavan terapeuttien proteiinien räätälöidyn valmistuksen, suunnittelun ja kehityksen asiakkailleen. [28] Yrityksellä itsellään on kliinisten kokeiden ensimmäisessä vaiheessa vasta-aineen ja sytotoksisen lääkkeen konjugaattiin perustuva täsmälääke STRO-001-BM1 multippelin myelooman ja Non-Hodgkin lymfooman hoitoon [29]. Kyseinen lääketyyppi perustuu räätälöityyn vasta-aineeseen, joka ohjaa toksisen lääkkeen kohteeseensa. [30]

Arviolta jopa 50–70 % lääkkeistä vaikuttaa kalvoproteiineihin, joita koodaa noin 20–30 % kaikista tunnetuista geeneistä. Kalvoproteiinien tuottaminen soluissa on hyvin vaikeaa, mutta soluvapaat järjestelmät ovat osoittautuneet potentiaalisiksi tavaksi niiden tuotantoon. Soluvapaita järjestelmiä on hyödynnetty esimerkiksi g-proteiinikytkentäisten reseptorien ja C-hepatiittiviruksen kalvoproteiinien tuotantoon. [27] Tehokas kalvoproteiinituotanto mahdollistaa nopeaa lääkkeiden seulontaa sekä auttaa ymmärtämään tautien ja lääkkeiden vaikutusmekanismeja paremmin. [25]

3.2 Synteettiset solut

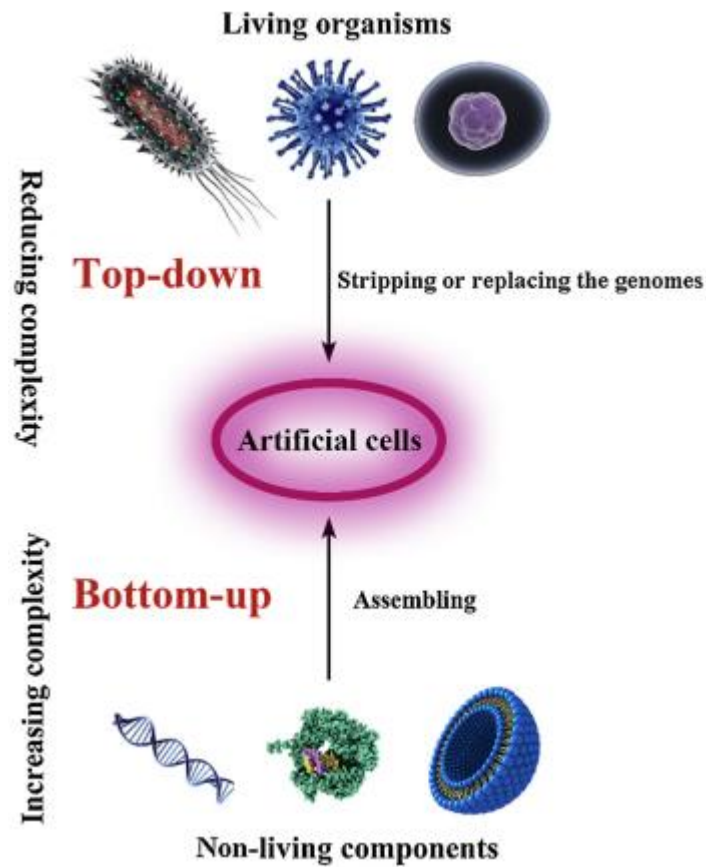
Keinotekoiset solut ovat yksi uusimmista, erityisesti viimeisen 10 vuoden aikana bioteknologian, lääketieteen ja biologian aloilla kiinnostusta ja huomiota herättäneistä innovaatioista. Ne ovat keinotekoisesti rakennettuja järjestelmiä, joiden tarkoitus on jäljitellä luonnollisten solujen rakennetta, toimintoja ja ominaisuuksia, kuten aineenvaihduntaa, kasvua ja solujen välistä viestintää. Hallittavuudeltaan ja muokattavuudeltaan synteettiset solut tarjoavat ainutlaatuisen mahdollisuuden tutkia biologisia prosesseja ja solun perusmekanismeja ilman luonnollisten solujen monimutkaisuutta ja herkkyttä. Täsmälääketieteeseen synteettisten solujen nähdään avaavan uusia mahdollisuuksia esimerkiksi lääkeaineiden kohdennettuun annosteluun ja sairauksien hoitoon. [31]

Synteettisten solujen toiminnallinen määritelmä on moniulotteinen ja kehittyy jatkuvasti. Perinteisesti synteettinen solu on määritelty tietyn tehtävän toteuttamiseen suunniteltuna, kalvolla ympäröitynä bioaktiivisena materiaalina [27]. Yleisellä tasolla synteettisen solun käsite voidaan kiteyttää biologisten solujen kaltaisen käyttäytymisen replikointiin, tarkoittaen, että synteettisellä solulla täytyy olla jollain tavalla rajattu rakenne, sen täytyy kyetä metaboliaan ja energia-aineenvaihduntaan sekä geneettisen informaation käsitteilyyn. Asiantuntijat pitävät synteettisille soluille tärkeänä myös elämänkaltaiselle käyttäytymiselle ominaista epätasapainotilaa, jossa energian syöttö ylläpitää jatkuvia biokemiallisia reaktioita. [32]

Edellä mainitun solunkaltaisuustavoitteen perusteella synteettiset solut voidaan luokitella tyyppillisiin ja epätyypillisiin. Tyyppillisten solujen kohdalla pyritään pääsemään rakenteellisesti ja toiminnallisesti mahdollisimman lähelle elävää solua, kun taas epätyypilliset solut jäljittelevät yhtä tai useampaa elävän solun ominaisuutta, mutta niiden rakenne voi olla vapaamuotoinen, minkä vuoksi niitä kutsutaan usein solujäljitelmiksi. [33] Toisin sanoen, väljimmillään synteettiseksi soluksi voidaan kutsua toiminnaltaan hyvinkin yksinkertaista kalvon ympäröimää synteettistä tai semi-synteettistä rakennetta, joka jäljittelee tiettyjä solun perustoimintoja, mutta ei välttämättä täytä kaikkia elävän solun tunnusmerkkejä.

3.2.1 Synteettisen solun rakentaminen

Synteettisen solun rakentamista lähestytään tyypillisesti joko top-down- tai bottom-up-menetelmällä. Menetelmien peruseräkkeet on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2. Top-down- ja bottom up-menetelmät synteettisen solun suunnittelussa ja rakentamisessa [33]

Top-down-menetelmässä tavoitteena on usein niin kutsuttujen minimaalisten solujen luonti. Näiden lähtökohtana on monimutkainen elävä organismi, josta poistetaan ylimääräiset geenit ja soluelimet, tai jonka genomi korvataan yksinkertaisella synteettisellä genomilla. Tavoitteena on päästä mahdollisimman yksinkertaiseen, mutta selviytyvään ja tiettyyn funktioon kykenevään lopputulokseen. Tämä mahdollistaa elämän perusprosessien ymmärtämisen ja solun prosessien hallinnan mahdollisimman vähällä geneettisellä materiaalilla. Minimaaliset solut eivät kuitenkaan pysty itse tuottamaan kaikkea tarvitsemaansa, mikä heikentää niiden kykyä itsekorjaukseen ja replikaatioon, ja ne tarvitsevat siten ulkopuolista tukea perustoimintojen tukemiseksi. [33]

Top-down-menetelmällä on muun muassa pystytty onnistuneesti korvaamaan *Mycoplasma capricolum* -solujen alkuperäinen genomi synteettisellä *Mycoplasma mycoides* -genomilla (JCVI syn1.0), lopputuloksena jakautumiseen kykenevä solu, joka ilmensi

odotettuja ominaisuuksia. Saman tutkimuksen jatkona JCVI-syn3.0-genomilla on onnistuttu luomaan synteettinen solu, joka kasvaa ja jakautuu normaalisti, mitä pidetään suurena edistysaskeleena top-down-menetelmällä luotujen synteettisten solujen kehittämisessä. [31]

Top-down-menetelmän haasteena on erityisesti eukaryoottigenomien monimutkaisuus, minkä vuoksi menetelmää ei ole vielä voitu soveltaa viruksia tai bakteereja monimutkaisempiin organismeihin. Teknologian kehityksestä huolimatta haasteita on myös genomien muokkauksen riittävän virheettömän tarkkuuden saavuttaminen sekä genomien analysoinnin, muokkauksen ja synteetin korkeat kustannukset. [31, 33]

Bottom-up-menetelmä on lähtökohdiltaan huomattavasti top-down-menetelmää haastavampi, sillä siinä synteettinen solu luodaan ei-elollisista komponenteista. Tavoitteena on kemiallisten menetelmien avulla luoda orgaanisia biomolekyylejä tai epäorgaanisia materiaaleja, joiden avulla voidaan muodostaa solun kaltaisia kalvorakenteita haluttujen toimintojen saavuttamiseksi. Bottom-up-menetelmällä rakennettavan keinotekoisien solujen rakentamisessa kolme välttämätöntä pääkomponenttia ovat solun toimintaa määräävät informaatiomolekyylit (DNA tai RNA), solun toiminnasta vastaava aineenvaihduntajärjestelmä, ja solua rajaava kalvorakenne. [33]

Bottom-up-menetelmän potentiaali nähdään erityisen merkittävänä, sillä sen avulla voidaan välttää elävien solujen muokkaamisen haasteita, kuten perimän muokkaamisen sivuvaikutuksia. Se myös mahdollistaa top-down-menetelmää yksinkertaisemmän, nopeamman ja tehokkaamman synteettisten solujen tuotannon [31]. Bottom-up-menetelmällä luodut synteettiset solut ovat myös helpommin hallittavia sekä yksinkertaisempia, koska ne sisältävät vain välttämättömät ja halutut komponentit [33].

3.2.2 Synteettisten solujen hyödyt ja rajoitteet täsmälääketieteen näkökulmasta

Synteettiset solut tarjoavat todella paljon mahdollisuuksia lääketieteen alalle erityisesti niiden ohjelmitavuuden ja muunneltavuuden vuoksi. Molekyylitason säädeltävyys mahdollistaa hyvin yksityiskohtaisen suunnittelun sekä haluttujen toimintojen valinnan ja kontrollin. [31–33] Toisaalta keinotekoisien solujen luonti tarjoaa mahdollisuuksia ymmärtää elämän taustalla olevia mekanismeja entistäkin yksityiskohtaisemmin [31]. Nämä yhdessä luovat hyvän pohjan synteettisten solujen hyödyntämiselle täsmälääketieteessä.

Synteettiset solut toteuttavat elävän solun toiminnallisuuksia, mutta niitä on usein mahdollista hyödyntää ilman elävien solujen biologisia rajoitteita. Tämä mahdollistavaa räätälöityjä ratkaisuja esimerkiksi lääkkeiden kuljetukseen ja kohdentamiseen kehon sisällä.

Synteettisten solujen käyttö vähentää riskejä immuunijärjestelmän hylkimisreaktioihin, mikä lisää niiden turvallisuutta kliinisissä sovelluksissa. Synteettiset solut eivät ole myöskään luonnollisten solujen tavoin yhtä ulkoisille epäluonnollisille tai jopa myrkyllisille olosuhteille, mikä voi mahdollistaa myös solulle haitallisten aineiden tuotantoa. [32]

Merkittävimmät rajoitteet synteettisten solujen hyödyntämiseen liittyvät niiden tutkimuksen varhaiseen vaiheeseen. Vaikka edistys on ollut merkittävää, keinotekoisien ja biologisten solujen ymmärryksen välillä on edelleen suuri ero ja monia haasteita on vielä ratkaisematta sekä teknisestä että biologisesta näkökulmasta.

Kehitetyt synteettiset solut ovat olleet vielä toiminnaltaan varsin yksinkertaisia ja toteutettavat tietyjä funktioita. Käytännön haasteita on vielä ratkaistavana esimerkiksi synteettisten solujen ja ympäristön vuorovaikutuksessa ja solujen yhteistyössä. Myös perustoinnoissa, kuten replikaatiokyvyn ja liikkumisen mahdollistamisessa on vielä suuria kehitysaskeleita otettavana. [31]

Lisäksi synteettisten solujen ala on vielä uusi ja kehittyvä, joten käytössä olevien protokollien toistettavuus on vielä varsin heikko. Myöskään turvallisuussäädöksiin ja muihin regulatiivisiin lähtökohtiin ei ole vielä kiinnitetty erityistä huomiota. [32] Synteettisten solujen turvallinen ja luvallinen kliininen hyödyntäminen vaatii vielä huomattavasti uusien sääntely- ja valvontastrategioiden käyttöönottoa sekä laatukontrolli- ja testausprotokollien luomista. [34]

3.2.3 Synteettisten solujen sovelluksia täsmälääketieteeseen

Synteettisillä soluilla nähdään täsmälääketieteen alalla monia potentiaalisia sovelluskohteita, jotka toteutuessaan mahdollistaisivat yksilöllisemmän, edullisemmän ja tehokkaamman hoidon [3]. Synteettisiä soluja voidaan hyödyntää esimerkiksi täsmälääkkeiden kohdentamisjärjestelmiin. Lisäksi potentiaalisia sovelluksia on esimerkiksi lääketuotannossa, entsyymi- ja geeniterapiassa sekä immunoterapiassa.

Synteettisten solujen joustava luonne tarjoaa lupaavan keinon kehittää järjestelmiä, jotka pystyvät kohdentamaan hoidon tarkasti kohteeseensa. Siinä missä luonnolliset solut seuraavat liikkeissään kemiallisia gradientteja, voidaan synteettisiä soluja ohjalla esimerkiksi magnetismin, sähköön, valon tai kemiallisten tekijöiden avulla normaalia tehokkaammin. [31] Tästä on hyötyä esimerkiksi syöpähoidossa, jossa hoito voidaan synteettisen solun avulla kohdistaa vain kasvaimeen, terveitä soluja suojellen [34]

Soluvapaiden järjestelmien tavoin synteettiset solut luovat mahdollisuuksia myös joustavaan täsmälääkkeiden tuotantoon ja kehitykseen. Ohjelmoitavuus ja kontrolli mahdollistavat tuotannon helpon säätelyn. Lääkekehityksessä synteettisten solujen kohdalla ei

tarvita paljon aikaa vieviä kloonausvaiheita, mikä nopeuttaa kehitysprosessia. Erityisen tehokkaina synteettisiä soluja pidetään tilanteissa, joissa on tarve suunnitella uusia lääkevariantteja iteroinnin keinoin. [34]

Synteettisiä soluja voidaan hyödyntää entsyymi- ja geenihoidoissa. Entsyymiterapiassa entsyymit kapseloidaan synteettiseen soluun, mikä mahdollistaa kohdennetun vaikutuksen kehon tiettyihin alueisiin ilman kehon vastareaktioita. Kolmannen vaiheen kliinisissä testeissä potentiaalia on esittänyt muun muassa asparaginaasia sisältävien keinotekoisien solujen hyödyntäminen syövän hoitoon yhdessä kemoterapian kanssa. Myös geenihoidoissa synteettisten solujen hyöty perustuu niiden kykyyn kuljettaa suuria DNA-molekyylejä soluihin, joita muut menetelmät eivät tavoita. [31]

Synteettiset solut herättävät paljon kiinnostusta syövän immunologisten hoitojen kehittämisessä erityisesti niiden tuotannon vakauden ja rakenteellisen kestävyuden vuoksi. Solut voidaan myös suunnitella välttämään immuunijärjestelmän tunnistuksen ilmentämällä luonnollisten solujen antigeenejä. Synteettisten solujen tutkimus immunoterapian saralla on jo varsin pitkällä, ja esimerkiksi T-solujen proliferaatiota tehostavilla immuunistimulantteja sisältävillä synteettisesti valmistetuilla aAPC-soluilla on saatu huomattavan hyviä tuloksia. [31]

4. YHTEENVETO

Työn ensimmäisenä tavoitteena oli selvittää, missä kehitys kohti täsmälääketiedettä tällä hetkellä etenee. Lääketiede on siirtymässä perinteisestä ”one size fits all” -lähestymistavasta kohti yksilöllisempää hoitoa, mikä näkyy esimerkiksi ajankohtaisten kansallisten ja kansainvälisten hankkeiden, kuten Suomen FinnGen-projektin resursseissa ja tavoitteissa. Täsmälääketieteellä arvioidaan olevan merkittäviä etuja perinteiseen lääketieteeseen verrattuna, erityisesti syöpähoidossa, kroonisten sairauksien hallinnassa sekä tartuntatautien tehokkaassa hoidossa. Terveystiedon keräämisen, analysoinnin ja hyödyntämisen kehitys luo entistä parempia lähtökohtia täsmälääketieteen laajamittaiselle käytönotolle, vaikka se edellyttää jatkuvan teknisen kehityksen lisäksi vielä merkittävää uuden tiedon omaksumista myös terveydenhuollon ammattilaisilta.

Tavoitteena oli myös selvittää täsmälääketieteeseen soveltuvia synteettisen biologian menetelmiä ja perehtyä niiden hyötyihin, sovelluksiin, haasteisiin sekä mahdollisesti jo olemassa oleviin klinisiin käyttökohteisiin. Synteettisen biologian menetelmät, kuten soluvapaa proteiinisynteesi ja synteettiset solut, tarjoavat merkittäviä mahdollisuuksia täsmälääketieteellisiin läpimurtoihin. Soluvapaa proteiinisynteesi mahdollistaa proteiinien nopean ja räätälöidyn tuotannon ilman elävien solujen asettamia rajoitteita. Sovelluskohteisiin kuuluvat rokotteiden kehitys, vasta-aineiden tuotanto ja lääkekehityksen proteiiniseulonta. Lisäksi joustava point-of-care-täsmälääketuotanto voi avata uusia mahdollisuuksia terveydenhuoltoon. Synteettiset solut mahdollistavat esimerkiksi lääkeaineiden kohdentamiseen, entsyymihoidot ja immunoterapian. Ne ovat luonnollisia soluja säädeltävämpiä, kestävämpiä ja mahdollisesti myös turvallisempia kliinisessä käytössä.

Synteettisen biologian menetelmien kliininen hyödyntäminen on kuitenkin vasta tutkimusasteella. Haasteena ovat olleet esimerkiksi korkeat tutkimuskustannukset, monitieteellisen osaamisen tarve, tietosuojaan liittyvät kysymykset sekä eettiset näkökohdat. Vaikka synteettisen biologian menetelmät ovat lupaavia, ne ovat yhä kehityksen alkuvaiheessa, ja niiden standardointi ja skaalautuminen klinisiin sovelluksiin ovat realismia vasta tulevaisuudessa.

Täsmälääketieteen ja synteettisen biologian yhdistämisessä piilee valtava potentiaali terveydenhuollon kehittämiseksi. Aktiivisen tutkimustyön ja haasteiden ratkaisemisen myötä nämä uudet alat yhdistämällä voidaan tulevaisuudessa parantaa sairauksien hoitoa, vähentää sivuvaikutuksia ja optimoida terveydenhuoltoa. Vaikka täsmälääketiede

on jo lähitulevaisuudessa yleistymässä, ajankohtaa synteettisen biologian menetelmien integroimisen kaupalliseen lääkekehitykseen ja -tuotantoon on vielä vaikea ennustaa.

Työ pystyi vastaamaan tutkimuskysymyksiin varsin hyvin. Sekä synteettisen biologian että täsmälääketieteen kentät ovat kuitenkin laajoja ja monimuotoisia, joten tässä työssä käsitellyt menetelmät ja lähestymistavat tarjoavat vain murto-osan kokonaiskuvasta. Syvällisempi ymmärrys ja todellisen kokonaiskuvan hahmottaminen edellyttäisi laajempaa ja monitasoisempaa analyysiä sekä useampien eritasoisten menetelmien esittelyä ja tarkastelua.

LÄHTEET

- [1] Watson S. How Is Precision Medicine Different From Traditional Medicine? *WebMD*, <https://www.webmd.com/cancer/precision-vs-traditional-medicine> (viitattu 13.3.2023).
- [2] Jameson JL, Longo DL. Precision Medicine — Personalized, Problematic, and Promising. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 2229–2234.
- [3] Jain KK. Synthetic Biology and Personalized Medicine. *MPP* 2013; 22: 209–219.
- [4] Roden DM, Tyndale RF. Genomic Medicine, Precision Medicine, Personalized Medicine: What's in a Name? *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2013; 94: 169–172.
- [5] Precision medicine: From traditional to personalized healthcare, <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319875> (2017, viitattu 13.3.2023).
- [6] Khodadadian A, Darzi S, Haghi-Daredeh S, et al. Genomics and Transcriptomics: The Powerful Technologies in Precision Medicine. *International Journal of General Medicine* 2020; 13: 627.
- [7] Cost of sequencing a full human genome. *Our World in Data*, <https://our-worldindata.org/grapher/cost-of-sequencing-a-full-human-genome> (viitattu 31.3.2023).
- [8] Hulsen T, Jamuar SS, Moody AR, et al. From Big Data to Precision Medicine. *Frontiers in medicine* 2019; 6: 34–34.
- [9] Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1711–1722.
- [10] Chambliss AB, Chan DW. Precision medicine: from pharmacogenomics to pharmacoproteomics. *Clin Proteomics* 2016; 13: 25.
- [11] Naithani N, Sinha S, Misra P, et al. Precision medicine: Concept and tools. *Medical Journal, Armed Forces India* 2021; 77: 249.
- [12] THL Biopankki täsmälääketieteen tutkimuksen tukena - THL. *Terveysten ja hyvinvoinnin laitos*, <https://thl.fi/-/thl-biopankki-tasmalaaketieteen-tutkimuksen-tukena> (2021, viitattu 26.10.2024).
- [13] Naithani N, Atal AT, Tilak TVSVGK, et al. Precision medicine: Uses and challenges. *Medical Journal Armed Forces India* 2021; 77: 258–265.
- [14] Precision Oncology. *National Institutes of Health (NIH)*, <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-turning-discovery-into-health/promise-precision-medicine/precision-oncology> (2020, viitattu 26.10.2024).
- [15] Precision or Personalized Medicine | Precision Medicine for Cancer, <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/precision-medicine.html> (viitattu 26.10.2024).
- [16] Equils O, Bakaj A, Wilson-Mifsud B, et al. Restoring Trust: The Need for Precision Medicine in Infectious Diseases, Public Health and Vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2023; 19: 2234787–2234787.
- [17] Tietoa meistä. *FinnGen*, https://www.finnngen.fi/fi/tietoa_meista (viitattu 9.4.2023).

- [18] Tarkoitus ja tavoitteet | FinnGen, https://www.finnngen.fi/fi/tarkoitus_ja_tavoitteet (viitattu 23.3.2024).
- [19] Rahoitus | FinnGen, <https://www.finnngen.fi/fi/rahoitus> (viitattu 23.3.2024).
- [20] All of Us Research Program Strategic Goals. *All of Us Research Program* | NIH, <https://allofus.nih.gov/about/program-goals> (2022, viitattu 26.10.2024).
- [21] Genome India, <https://genomeindia.in/> (viitattu 26.10.2024).
- [22] What we do. *Australian Genomics*, <https://www.australiangenomics.org.au/what-we-do/> (viitattu 26.10.2024).
- [23] What are some of the challenges facing precision medicine and the Precision Medicine Initiative?: MedlinePlus Genetics, <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/challenges/> (viitattu 26.10.2024).
- [24] Ahmed L, Constantinidou A, Chatzittofis A. Patients' perspectives related to ethical issues and risks in precision medicine: a systematic review. *Front Med*; 10. Epub ahead of print 15 June 2023. DOI: 10.3389/fmed.2023.1215663.
- [25] Dondapati SK, Stech M, Zemella A, et al. Cell-Free Protein Synthesis: A Promising Option for Future Drug Development. *BioDrugs* 2020; 34: 327–348.
- [26] Perez JG, Stark JC, Jewett MC. Cell-Free Synthetic Biology: Engineering Beyond the Cell. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8: a023853.
- [27] Tinafar A, Jaenes K, Pardee K. Synthetic Biology Goes Cell-Free. *BMC Biology* 2019; 17: 64.
- [28] XpressCF+® | Sutro Biopharma, Inc., <https://www.sutrobio.com/technology/xpress-cf/> (viitattu 30.10.2024).
- [29] STRO-001-BM1 | Sutro Biopharma, Inc., <https://www.sutrobio.com/stro-001-bm1/> (viitattu 30.10.2024).
- [30] Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito - ovatko odotukset toteutuneet?, <https://www.duodecimlehti.fi/duo16315> (viitattu 30.10.2024).
- [31] Jiang W, Wu Z, Gao Z, et al. Artificial Cells: Past, Present and Future. *ACS nano* 2022; 16: 15705–15733.
- [32] Adamala KP, Dogterom M, Elani Y, et al. Present and future of synthetic cell development. *Nature reviews Molecular cell biology* 2024; 25: 162–167.
- [33] Xu C, Hu S, Chen X. Artificial cells: from basic science to applications. *Materials today (Kidlington, England)* 2016; 19: 516–532.
- [34] Sampson K, Sorenson C, Adamala KP. Preparing for the future of precision medicine: synthetic cell drug regulation. *Synthetic Biology* 2024; 9: ysae004.