

Tutkimus tulevien potilaiden parhaaksi: patologia perustutkimuksen ja kliinisen tutkimuksen rajapinnassa

Patologian alan tutkimus kohdistuu tautien biologisten syntymekanismien selvittämiseen. Pitkään painopiste oli sairauksien luokittelussa solu- ja kudostason morfologisten muutosten avulla. Erityisenä tavoitteena on ollut löytää ennustetekijöitä – biomarkkereita – joiden avulla taudinkulkua voitaisiin ennustaa ja siten valita oikeita hoitoja. Tällaiset biomarkkerit ovat tyypillisesti olleet sairaassa kudoksessa todettavia proteiinien tai geenien muutoksia, joiden havaitsemisessa on käytetty immunohistokemian tekniikoita tai *in situ* -hybridisaatiota. Teknologiset edistysaskeleet, etenkin genomi-analytiikan kehitys, ovat laajentamassa patologiaa tutkimusalana ja siirtämässä sitä morfologisista havainnoista molekyylyitasolle. Näin pyritään vastaamaan yksilöllistetyn lääketieteen haasteisiin. Lähitulevaisuudessa suomalainen terveydenhuoltojärjestelmä – mukaan lukien patologian arkistonäytteitä hyödyntävät biopankit – voivat tarjota kansainvälisesti kilpailukykyisen innovaatioalustan niveltävälle eli translationaaliselle tutkimukselle.

ty toistakymmentä luokittelua, joista tuoreimmassa erotellaan yli 70 alatyyppeä (Swerdlow ym. 2008). Niiden diagnoosi perustuu kasvainsolujen morfologian lisäksi laajaan immunohistokemiallisten markkerien ja alatyypeille spesifisten genomien muutosten tutkimiseen. Lymfoomatutkimus on monella tavalla ollut edelläkävijä kasvainten luokittelussa.

Samankaltaista, mutta teknologian ja ennen kaikkea molekulaarisen tiedon lisääntymisen myötä entistä monipuolisempiin menetelmiin perustuvaa profilointia sovelletaan lähitulevaisuudessa myös monissa muissa kasvaimissa. Eikä kehitys rajoitu pelkästään kasvaimiin. Esimerkiksi neuromuskulaarissa taudissa tutkimus on muuttanut ratkaisevasti diagnostiikkaa. Fenotyyppin perusteella kuvattut taudit jakautuivat aluksi morfologisten ja immunohistokemiallisten tutkimusten avulla useiksi alatyypeiksi, jotka sittemmin ovat edelleen tarkentuneet spesifisen tautia aiheuttavan geenimuutoksen selvityä.

Diagnostiset, taudinkulkua kuvaavat ja hoitovastetta ennustavat biomarkkerit

Patologiaa on totunnaisesti pidetty tutkimukseen keskittyvänä erikoisalana. Merkittävässä asemassa ovat olleet erityisesti sairauksien kudospäiseen diagnostiikkaan, tautien luokitukseen ja taudin käyttäytymisen ennustamiseen liittyvät tutkimukset. Kudosmorfologisten erityispiirteiden yhdistäminen taudin käyttäytymiseen on muodostanut tautiluokittelun perustan, jota on tekniikoiden, hoitojen ja seurantamenetelmien kehittyessä edelleen muokattu. Esimerkiksi lymfooman diagnostiikassa on viiden vuosikymmenen aikana käytet-

Immunohistokemiallinen profilointi. Immunohistokemia on usein yksinkertaisin, nopein ja edullisin molekyylyprofiloinnin menetelmä. Sitä käytetään jo nyt kasvaimelle tyypillisen fenotyyppin osoittamisessa (Soini tässä numerossa), sekä taudin ennustetta ja hoitovastetta ennustavien tekijöiden arvioinnissa (Ristimäki ym. tässä numerossa). Uusien immunohistokemiallisten biomarkkerien tunnistaminen ja diagnostisen arvon selvittäminen ovat tärkeimpiä patologian tutkimuslinjoja. Biomarkkerikandidaatteja löydetään jatkuvasti mo-



Kuva: Anders Ståhlis

nin eri menetelmin. Viime aikoina erityisen hyödylliseksi on osoittautunut kasvainten ja muiden tautimuutosten genomin ja transkriptomin profilointi. Näköpiirissä on useita diagnostiikkaan sopivia vasta-aineita ja in situ-hybridisaatioon tarkoitettuja geenikoettimia.

Immunohistokemiallista profilointia voidaan käyttää osoittamaan esimerkiksi Lynchin syndrooman geenien (Ristimäki ym. tässä numerossa) tai *BRCA1*-geenin inaktivaatio kasvainsoluissa (Garg ym. 2013). *BRCA1* on kookas geeni, jonka ilmentyminen voi estyä lukuisien eri mutaatioiden tai posttranslationalisten muutosten seurauksena. Geenin DNA-mutaatioanalyysi on kallista ja teknisesti haastavaa, eikä se siksi kuulu rutiinidiagnostiikkaan tai tutkimusanalytiikkaan. Toisaalta *BRCA*-mutaatiot ovat varsin yleisiä esimerkiksi huonosti erilaistuneissa seroosisissa munasarjasyövissä. Mutaation osoittamisella on ennustearvoa, ja se saattaa tulevaisuudessa ohjata hoitolinjoja (Alsop ym. 2012). Vasta-ainevärjäyksellä osoitettava *BRCA1*:n puute voi toimia seulontatestinä, jonka perusteella valitaan näytteet *BRCA1*-geenin jatkoanalyysiin. Toisena esimerkkinä uudesta immunohistokemiallisesta biomarkerista on *BRAF*-geenin V600E-tyyppimutaatio. Se voidaan osoittaa kudoksenäytteistä käyttämällä vasta-ainetta, joka tunnistaa mutantin (mutta ei villin tyypin) *BRAF*-proteiinin (Long ym. 2013). Analyysi-

sillä on hoitoa ohjaava merkitys, koska uudet *BRAF*:ää estävät täsmälääkkeet tehoavat vain kasvaimiin, joissa *BRAF* on mutatoitunut.

Immunohistokemiallisten markkerien innovatiivinen käyttö. Genomitiedon pohjalta kehitetyt tiettyä biomarkeriproteiinia tai spesifisesti muuntunutta markkeria (esimerkiksi mutatoitunutta proteiinia tai kromosomitranslokaation seurauksena syntyneitä fuusio-proteiinia) tunnistavat immunohistokemiaan sopivat vasta-aineet ovat eräs tapa edistää diagnostiikkaa tutkimuksen kautta. Vaihtoehtoista lähestymistapaa on käytetty Human Protein Atlas -projektissa (Uhlen ym. 2010). Tämän Knut och Alice Wallenberg -säätiön rahoittaman hankkeen tavoitteena on tuottaa kudosleikkeiden immunohistokemiaan sopivia vasta-aineita tunnistamaan jokaista ihmisgenomin koodaamaa proteiinia. Syyskuuhun 2012 mennessä projektissa oli tuotettu yli 17 000 vasta-ainetta, jotka tunnistivat yli 14 000 proteiinia (noin 70 % kaikista ihmisgenomin koodaamista proteiineista). Näiden vasta-aineiden tutkiminen erilaisissa tautiryhmissä ja potilaskohorteissa tunnistanee uusia diagnostisia biomarkkeita.

Joskus tunnettujen vasta-aineiden uudenlainen innovatiivinen käyttö voi luoda sovelluksia. Hyvänä esimerkkinä on lihasbiopsioiden kaksoisimmunovärjäysmenetelmä, jolla tunnistetaan hitaat ja nopeat lihassyöt myösii-

nin raskasketjun eri alatyyppeihin tarttuvien vasta-aineiden avulla. Totunnaisesti tunnistuksessa on käytetty työstä ja virhealtista menetelmää, joka perustuu histokemiallisten myosiinien ATP-aktiivisuuteen. Erityyppisten lihassyiden tunnistaminen on tärkeää, koska useisiin patologistiin tilanteisiin liittyy muutoksia lihastyypin keskinäisessä suhteessa. Kaksosimmunovärjäyksellä tehtävä analyysi näyttää tuovan useita etuja ATPaasi-menetelmään verrattuna (Raheem ym. 2010). Työmäärä on vähäisempi, analyysiin tarvitaan vain yksi leike, analysoitu näyte säilyy todennäköisesti paremmin ja menetelmä helpottaa esimerkiksi dystrofia myotonica 2 -taudissa surkastuneiden nopeiden 2A-säikeiden tunnistamista. Menetelmä on jo monissa laboratorioissa siirtänyt historiaan viisi vuosikymmentä käytössä olleen ATPaasi-värjäyksen.

Geenikoettimet ja mutaatioanalyysit. Kasvainnäytteistä voidaan tehdä sytogeneettisiä ja molekyylipatologisia tutkimuksia. Niitä ovat muun muassa fluoresenssihybridisaatio in situ (FISH), kromogeeni- tai hopeahybridisaatio in situ (CISH/SISH), vertaileva genomisen hybridisaatio (VGH), polymeerasiketjureaktion (PCR-menetelmän) sovellukset ja DNA:n sekvensointi (Ristimäki ym. 2013).

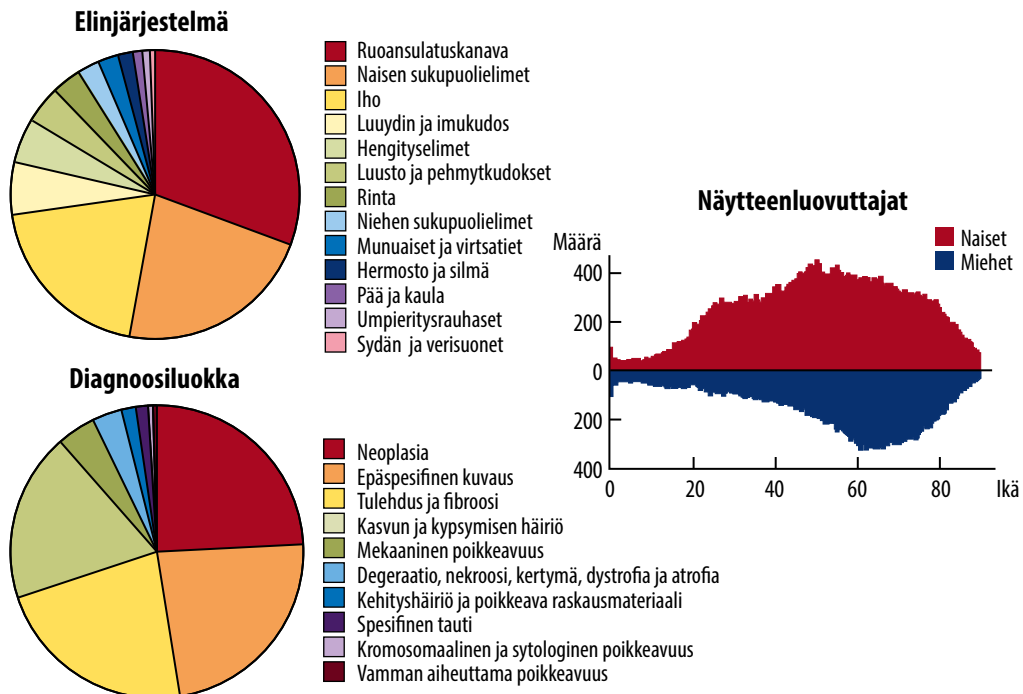
Esimerkkeinä molekyylipatologiasta diagnostiikassa voidaan mainita CISH/SISH-tutkimukset, jotka liittyvät rinta- ja mahasyövässä esiintyvän *HER-2*-syöpägeenin monistuman diagnosointiin. Menetelmää käytetään myös glioblastoomissa esiintyvän *EGFR*-monistuman tunnistamiseen. Lisäksi mutaatioiden osoittamista sekvensoinnilla tai alleelispesifisellä reaaliaikaisella kvantitatiivisella PCR:llä käytetään kasvainten diagnostiikassa määrittäessä hoitovastetta kuvaavia markkereita. *KRAS*-mutaatiomääritys tehdään metastasoituneessa kolorektaalisyövässä, kun harkitaan *EGFR*-vasta-ainehoidoja. *EGFR*-geenin muutokset arvioidaan keuhkosyövän hoidossa *EGF*-reseptorin kinaasi-inhibiittorihoitoja apuna käyttäen, ja *BRAF*-mutaationmääritys tehdään melanoomien hoidoissa. Myös *GIST*-kasvaimissa määritetään *cKit*-geenin muutokset sekvensoimalla. Muutoksen tunnistaminen auttaa suunnittelemaan hoitoja, jotka kohdis-

tuvat tämän reseptorin inhibitioon (Ristimäki ym. 2013).

Kohti kattavampaa molekyyliprofilointia. Geenien ilmentymisprofiilien tutkimus on jo tuonut ennustearviomenetelmiä etenkin rinta- ja kolorektaalisyöpään. Menetelmien hinta ja virhelähteet rajoittavat vielä niiden käyttöä diagnostiikassa ja tutkimuksessa. Geeniekspressioprofiilin selvittäminen on lupaava menetelmä, joka jatkossa vaatii kuitenkin lisää tutkimista (Kosma 2005, Ristimäki ym. 2013). Genominen tai molekulaarinen lääketiede ja sekvensointitekniologia ovat kehittyneet, ja patologin kuten muidenkin lääkäreiden tulee jatkossa olla eturintamassa omaksumassa uusia menetelmiä (Tonellato ym. 2011, Moch ym. 2012). Myös sekvensointiterminologia tulee omaksua (genomin sekvensointi, eksomi-, transkriptomisekvensointi). Eksomisekvensointi eli proteiineja koodaavien eksonien analysointi onkin selvästi halvempi kuin totunnainen sekvensointi, sillä koodaavat alueet kattavat vain noin 2 % genomista (Shibata 2012). Menetelmä mahdollistaa DNA-näytteiden nopean tutkimisen valittujen geenimuutosten selvittämiseksi. Uudet sekvensointimenetelmät parantavat kasvindiagnostiikkaa, ja niiden avulla täsmähoitoja voitaneen kohdistaa niistä eniten hyötyville. Yksilöity diagnoosi on tärkeä monestakin syystä. Tietetyt syöpäläkkeet tehoavat vain tiettyyn geenimuutosten ja immunohistokemian perusteella määritettyyn syöpään, lisäksi molekyylipatologia auttaa syövän diagnostiikassa, seurannassa ja potilaan ennusteen tarkemmassa arvioinnissa. Yksilöllinen näkökulma tuo myös haasteita. Patologin tulee huomioida sekä kliinisessä että tutkimustyössään kasvaimen heterogeenisuus ja monimuotoinen biologia sekä lääkehoidon aiheuttamat kustannukset (Nature 2011, Luciano ym. 2011, Moch ym. 2012).

Kliiniset eli sairaalabiopankit

Patologian laboratorioissa säilytettävät näyttekokoelmat ja tutkimuskäyttöön kerätyt kudosaineistot ovat viime aikoina herättäneet suurta kiinnostusta, ja niillä on Suomessa ajateltu olevan jopa edellytyksiä tukea kansanta-



KUVA 1. TYKS:n patologian arkiston näytteet vuosilta 1993–2012 jaoteltuna elinjärjestelmän, diagnoosiluokan ja näytteen luovuttajien mukaan. Yleisimmät kohde-elimet ovat maha-suolikanava, gynekologiset elimet ja iho. Yleisimmät diagnoosit liittyvät kasvaimiin ja tulehduksellisiin sekä arpeuttaviin sairauksiin. Arkistonäytteitä on kaikkiaan yli 175 000 potilaalta.

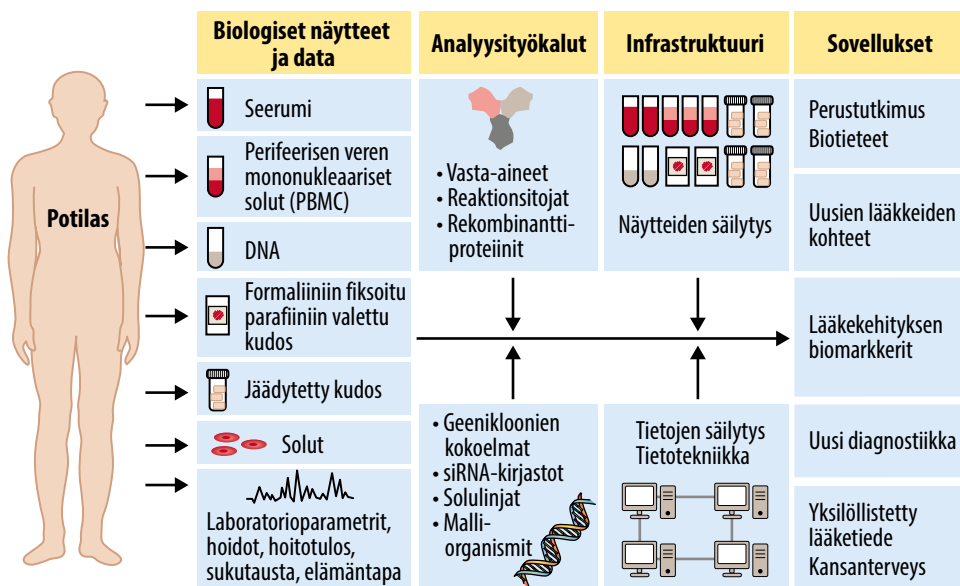
louttamme (HS pääkirjoitus 9.12.12). Arkistonäytteiden renessanssille on useita syitä, jotka liittyvät tutkimusteknisiin edistysaskeliin, kliinisen tiedon parempaan hyödyntämiseen sekä uuden lainsäädännön mahdollisuuksiin.

Näyttekokoelmien tutkimuskäyttö. Takautuvasti diagnostisia tarkoituksia varten kerätyillä näyttekokoelmilla on erityisesti Suomessa ja muissa Pohjoismaissa runsaasti tutkimuspotentiaalia. Meillä formaliiniin fiksoituja parafiiniin valettuja näytteitä on yleensä säilytetty huomattavasti lain vaatimuksia kauemmin, usein patologian laboratorion perustamisesta lähtien. Näytteitä lienee arkistoissa miljoonista tautimuutoksista ja hyvinkin pitkältä seuranta-ajalta (KUVA 1). Aiemmin patologian näytteiden tutkimusarvoa pidettiin rajallisena, ja näytteitä on käytetty lähinnä biomarkkeritutkimuksissa, kuten immunohistokemiallisissa analyyseissä.

Parafiiniinäytteiden etuna ovat hyvä säilyvyys ja edulliset säilytyskustannukset. Jopa sata vuotta vanhoista näytteistä voidaan ny-

kyisin eristää erilaisia biomarkkereita. Viime vuosien teknologiset edistysaskeleet ovat monipuolistaneet parafiiniinäytteiden tutkimuskäytön. Esimerkiksi formaliinifiksaation yhteydessä tapahtuva DNA:n ja RNA:n pilkkoutuminen ei ole uuden sukupolven sekvensointimenetelmille samanlainen ongelma kuin aiemmin käytetyille tekniikoille (Wagle ym. 2012, Myllykangas ym. 2013). Genomianalyyseihin lisäksi parafiiniinäytteitä on viime aikoina käytetty menestyksekkäästi transkriptomi- (Casado ym. 2011), proteomi- (Sprung ym. 2009), glykomi- (Satomaa ym. 2009) ja metabolomianalyyseihin (Kelly ym. 2011). Yksi selitys parafiiniinäytteiden rajalliseen tutkimuskäyttöön lienee se, että harvassa yksikössä maailmalla on mahdollista yhdistää näytteet niihin liittyvään kliiniseen tietoon. Ilman tietoa taudinkulusta, hoidoista ja muusta mielekkästä informaatiosta kudostenäytteiden tutkimusmerkitys on rajallinen (KUVA 2).

Julkinen terveydenhuoltomme, elektroniset potilas- ja rekisteritiedot sekä ennen kaikkea



KUVA 2. Sairaalabiopankin infrastruktuuri ja käyttöalueet. Patologian laboratoriossa otettavien formaliiniin fiksoitujen ja tuorenäytteiden lisäksi sairaalabiopankki voi kerätä ja säilyttää esimerkiksi verinäytteitä ja soluista tai kudoksista eristettyjä DNA/RNA-näytteitä. Tuorekasvainnäytteistä on mahdollista käynnistää soluviljelmää funktionaalisiin testauksiin. Biopankkitoimintaa varten tarvitaan toimivat näytteiden keräys- ja säilytysmenetelmät sekä infrastruktuuri ja ohjelmistovälineet kliinisen tiedon keräämiseen, varastointiin ja analysointiin. Näytteistä saatava tieto yhdistettynä sairaustietoihin mahdollistaa monipuoliset tutkimussovellukset tutkijalähtöisiin tutkimuksiin, yritysyritysohjon uusien hoitojen ja diagnostiikan kehittämiseksi sekä hoitojen vaikuttavuuden arvioimiseen.

potilaiden myönteinen suhtautuminen lääketieteelliseen tutkimukseen tuovat suomalaisille sairaalabiopankeille merkittäviä etuja. Kun vielä syyskuun alussa 2013 voimaantuleva biopankkilaki helpottaa arkistonäytteiden tutkimuskäyttöä, on mahdollista, että patologian näytekokoelmat parantavat maamme lääketieteellisen tutkimuksen kilpailukykyä ja toimivat kliinisen tutkimuksen innovaatioalustana. Lain keskeisiin periaatteisiin kuuluu, että kaikki näytteistä analysoitu tieto palautuu biopankkiin ja on siten myös muiden tutkijoiden hyödynnettävissä. Näin vältetään näytteiden kulumista, päällekkäistä työtä ja kustannuksia ja samalla rakennetaan varsin ainutlaatuinen tietokanta tutkimushypoteesien luomiseen ja testaamiseen.

Kliinisten biopankkien haasteet. Sekä diagnostisten näytteiden aiempaa laajempi tutkimuskäyttö että etenevä kudoksenäytteiden keräys vaatii patologian yksiköiltä sekä uudenlaista lähestymistapaa että tarpeita vastaavaa resurssointia. Tuorenäytekereäysten logistiikkaa, haas-

teita ja tavoitteita on käsitelty muualla (Mirtti ja Rannikko 2012, Ristimäki ym. tässä numerossa). Toimintatapoja ja resursseja pohdittaessa tulee muistaa, että muutokset eivät palvele yksinomaan eivätkä välttämättä ensisijaisesti tutkimusta. Diagnostisten tutkimusten kehittyminen ja sen seurauksena kudoksenäytteistä saatavan potilaiden hoitoa muokkaavan tiedon hyödyntäminen edellyttää, että näyttemateriaalin keräys, säilytys ja hyödyntäminen tehdään näköpiirissä olevia hoidollisia tarpeita vastaten. Esimerkiksi syöpäkasvaimen molekyyliprofilointi edellyttäne, että patologin tulee valita edustavat tuorekudoksenäytteet kasvaimen eri alueilta. Vain näin voidaan välttää mahdolliset vääristymät, joita kasvaimen eri alueiden genomien heterogeenisuus aiheuttaa. Kudosten materiaalin käsittely tuoreena ja edustavuuden varmistaminen on siten entistä tärkeämpää.

Jatkossa tarvitaan myös uudenlaista informaatioteknologiaa, jolla merkittävä näytteisiin liittyvä hoito- ja rekisteritieto voidaan yhdistää. Samoin tarvitaan uudenlaista ajatteluta-

paa, jolla voidaan yhdistää julkisrahoitteisen tutkimuksen sekä lääke- ja bioteknologia-teollisuuden tarpeet. Mahdollisena toimintamallina voi olla eurooppalaisen biopankki-infrastruktuurin esittämä Expert Centre -konsepti, jossa yritykset rahoittaisivat biopankkitutkimusta, jonka tulokset olisivat julkista omaisuutta (www.bbMRI.eu).

Kudosnäytteiden avulla kohti parempia hoitotuloksia

Lääketieteellisten löydösten siirtyminen osaksi potilaan hoitoa on epävarmaa monestakin syystä. Kolme neljästä kliinisiin kokeisiin edenneistä syöpälääkkeistä ei koskaan päädy kliiniseen käyttöön (DiMasi ja Grabowski 2007). Ongelman ratkaisu on entistä ajankohtaisempaa kahdestakin syystä. Laajat kansainväliset konsortiot tunnistavat yhä useamman syöpätyypin genomiset muutokset, joiden perusteella avautuu uusia testattavia vaikutuskohteita. Toisaalta suurtehoseulonnot tunnistavat uusia lääkeaineita tai niiden yhdistelmiä, joiden perusteella rationaalisten kliinisten kokeiden määrä on kasvussa (Yang ym. 2013).

Lääkekehityksen huonoon hyötysuhteeseen on kaksi pääsyä, joihin kudosnäytteillä tehtävä tutkimus voi vaikuttaa. Uudet suunnatut lääkehoidot vaikuttavat yleensä vain pieneen osaan kasvaimista, ja tarvitaan menetelmiä, joilla hoitoihin sopivat kasvaimet tunnistetaan hoitokokeita suunniteltaessa. Esimerkiksi munasarjasyöpään testattavan lääkkeen koasetelma ei enää ole mielekäs ilman tietoa kasvaimen tyyppistä. Epiteelialaisen munasarjasyövän geneettinen profilointi on osoittanut, että eri histologisilla alatyypeillä ei juuri ole yhteisiä molekyylisiä piirteitä. Huonosti erilaistuneen seroosisen munasarjasyövän muutokset muistuttavat basaalisesta tyyppin rintasyöpää, musinoosinen munasarjasyöpä suoliston adenokarsinoomaa, endometrioidinen munasarjasyöpä kohdun endometriumin adenokarsinoomaa ja kirkassoluinen munasarjasyöpä kirkassolusoluista munuaissyöpää enemmän kuin munasarjasyövän alatyypit toisiaan (Vaughan ym. 2011). Näin lienee selvää, että munasarjasyövän kliinisissä hoi-

YDINASIA

- ▶ Patologian tutkimuksen päätavoitteita ovat tautimekanismien ymmärtäminen, tautien yhä tarkempi jaottelu kliinisesti merkityksellisten ominaisuuksien mukaisesti ja diagnostisten ja hoidollisten biomarkkerien tunnistaminen ja kehittäminen.
- ▶ Tekniset edistysaskeleet, etenkin genomianalytiikan kehitys, muokkaavat ratkaisevasti sekä patologian tutkimusta että diagnostiikkaa.
- ▶ Kudosnäytteistä tehtävillä tutkimuksella on olennainen tehtävä yksilöllistetyn lääkehoidon kehittämisessä ja käytössä.
- ▶ Patologian diagnostisiin näytteisiin perustuvilla sairaalabiopankeilla on mahdollisuus tuoda kilpailuetua suomalaiselle lääketieteelliselle tutkimukselle.
- ▶ Mikroskopistista on tullut molekyylipatologi.

tokokeiluissa kasvaintyyppien stratifointi on olennainen tekijä. Yksilöllistetyn lääketieteen menestys edellyttää tarkkoja diagnostisia testejä, joilla hoitokokeiden aikana tunnistetaan suunnatuista hoidoista hyötyvät potilaat (Hamburg ja Collins 2010).

Toinen lääkekehityksen ongelma on prekliinisten mallien puutteellinen kyky ennustaa lääkkeen tehoa tai haittavaikutuksia. Tyypillisesti syöpälääkkeiden in vitro -testauksessa ja eläinkokeissa käytetään kasvainsolulinjoja, joiden alkuperä on usein huonosti dokumentoitu ja joiden ilmiäisy on merkittävästi muuttunut vuosien kuluessa. Koemallien merkittäviä puutteita ovat, solulinjojen huonon edustavuuden lisäksi, niiden kyvyttömyys huomioida kasvainten heterogeenisuutta. Syöpäkudos on heterogeenista, sillä se muodostuu kasvainsolujen lisäksi kudospääaineesta ja siinä esiintyvistä soluista. Kasvainsolujen herkkyyden syöpälääkkeille voi olla ratkaisevasti erilainen, jos soluja kasvatetaan tavanomaisten viljelyolosuhteiden sijasta kolmiulotteisessa väliaineessa (Muranen ym. 2012).

Toisaalta myös syöpäsolukko on heterogeenista, saman kasvaimen eri soluissa saattaa esiintyä erilaisia muutoksia. Heterogeenisuus-

teen ja soluviljelyn aiheuttamaan vääristymään liittyviä ongelmia on pyritty korjaamaan koemalleilla, joissa hiiriin istutetaan viljeltyjen solulinjojen sijasta tuoretta kasvainkudosta (Tentler ym. 2012). Nämä potilasperäiset kasvainsiirteet ovat osoittautuneet totunnaista mallia paremmin toimiviksi. Ne toistavat luotettavammin kasvaingenien ilmentymis- ja mutaatiokirjon, metastasointikyvyn, lääkeherkkyyden ja kasvaimen kudusrakenteen. Valtaosa siirteistä kasvaa hiirissä, ja ne ovat edelleen siirrettävissä. On esitetty, että tämänkaltaista teknologiaa voitaisiin tulevaisuudessa käyttää syöpäpotilaille valikoitaessa hänen syöpäänsä parhaiten tehoava lääkeyhdistelmä. Tämä edellyttää, että yksikössä on valmiudet kasvainnäytteiden tuorekeräykseen ja muihin teknologian edellyttämiin prosesseihin.

Patologi sillanrakentajana ja kouluttajana

Lääketieteellisestä tutkimuksesta saatava hyöty jää puolitiehen, jos perustutkijat ja kliiniset tutkijat eivät kohta. Patologian rooli on olla sillanrakentajana. Patologi on tärkeä osa monitieteistä niveltävää eli translationaalista lääketiedettä ja tutkimusta. Niveltävä lääketiede on usein käytetyn määritelmän mukaan tutkimusta, jota tehdään ”laboratoriosta potilasvuoteen ääreen” (Visakorpi 2009). Niveltävä lääketiede tarvitsee monialaosaajia, sillä sekä perus- että kliininen tutkimus hyötyvät vuorovaikutuksesta (bench to bedside and back). Patologi on tässäkin yhteistyössä tärkeässä asemassa. Esimerkkinä mainittakoon tautimallipatologian kansainvälinen koulutusohjelma (<http://pathpath.eu/consortium/>), jossa erityisosaamista tarvitaan muun muassa histopatologiasta, fysiologiasta, genetiikasta ja farmakologiasta. Tautimallipatologiaan erikoistuva voi olla koulutukseltaan vaikkapa biologi, biokemisti, eläinlääkäri, fysiologi tai lääkäri. Tautimallipatologialla on paljon soveltamismahdollisuuksia sairauksien hoidossa ja lääketutkimuksessa.

Niveltävää tutkimusta voidaan vahvistaa myös rakenneuudistuksin, esimerkkinä suunniteltu verkostomainen kansallinen syöpä-

keskus ja uusi tutkimusinfrastruktuurimuodostelmin (esim. biopankit). Patologin tulee kehittää ja luoda aktiivisesti toimintaympäristöä, kun kliinisiä biopankkeja perustetaan eri puolille Suomea, sillä biopankkien merkittävänä materiaalina ovat patologian laajat näytekokoelmat. Patologian tulee olla linkkinä tutkijoiden ja sairaalan tai yliopiston ja biopankkijohdon välillä.

Patologin roolin muuttuessa patologiakouluttajien pitää huolehtia, että erikoistumisvaiheeseen – toivottavasti jo lääketieteen perusopetukseen – sisällytetään perusteellinen perehdytys molekyylipatologiaan, genomiseen lääketieteeseen ja bioinformatiikkaan. Samalla tulee huolehtia siitä, että opetuksen sisältö on mahdollisimman samankaltainen kaikkialla Euroopassa. European Society of Pathologylla tulisi olla vastuuta koulutuksen yhdenmukaistamisesta Euroopassa. Tulevan patologin pitää ymmärtää kokonaisuuksia ja ottaa uusia vastuuta toimiessaan sillanrakentajana moniammatillisessa yhteisössä.

Lopuksi

Lienee turvallista ennustaa, että tautiprosesseista saatavat kudospäätteet pysyvät jatkosakin patologian tutkimuksen keskiössä, vaikka tutkimuksen tavoitteet ovat monilta osin muuttumassa. Kuluneiden 10–15 vuoden aikana genominen lääketiede on tullut vahvasti mukaan tutkimukseen ja diagnostiikkaan, ja mikroskopistista näyttää tulevan molekyylipatologi. Nykyisin immunohistokemian ohella molekyyliogeneettiset menetelmät ovat tärkeä osa patologin työtä ja tutkimustyön apuvälineitä. Patologit ovat keskeisiä toimijoita sairaalabiopankissa. Heidän tulee hyödyntää tallennettavat kudospäätteet tehokkaasti ja monitieteisesti sekä kliinisessä toiminnassa että tutkimuksessa. ■

OLLI CARPÉN, professori, palvelualuejohtaja
Turun yliopisto ja
TYKS-SAPA liikelaitos/patologia

VELI-MATTI KOSMA, professori, klinikaylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto ja
KYS-Kuvantamiskeskus/patologia

SIDONNAISUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, ym. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:2654–63.
- Casado E, García VM, Sánchez JJ, ym. A combined strategy of SAGE and quantitative PCR Provides a 13-gene signature that predicts preoperative chemoradiotherapy response and outcome in rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:4145–54.
- DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol* 2007;25:209–16.
- Garg K, Levine DA, Olvera N, ym. BRCA1 immunohistochemistry in a molecularly characterized cohort of ovarian high-grade serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37:138–46.
- Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010; 363:301–4.
- Helsingin Sanomat. Suomi jää lääkealalla ketterien maiden varjoon. Pääkirjoitus 9.12.2012.
- Kelly AD, Breitkopf SB, Yuan M, Goldsmith J, Spentzos D, Asara JM. Metabolomic profiling from formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue using targeted LC/MS/MS: application in sarcoma. *PLoS One* 2011;6:e25357.
- Kosma V-M. Mitä uutta rintasyövän biologiasta ja ennustetekijöistä? *Duodecim* 2005;121:2621–2.
- Long GV, Wilmott JS, Capper D, ym. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:61–5.
- Luciano JS, Andersson B, Batchelor C, ym. The translational medicine ontology and knowledge base: driving personalized medicine by bridging the gap between bench and bedside. *J Biomed Semantics* 2011;2 (Suppl 2):S1.
- Mirtti T, Rannikko A. Eturauhassyövän yksilöllinen hoitovalinta – apuna molekyylipatologiset merkkiaineet ja biopankki. *Duodecim* 2012;128:2497–9.
- Moch H, Blank PR, Dietel M, ym. Personalized cancer medicine and the future of pathology. *Virchows Arch* 2012;460:3–8.
- Muranen T, Selfors LM, Worster DT, ym. Inhibition of PI3K/mTOR leads to adaptive resistance in matrix-attached cancer cells. *Cancer Cell* 2012;21:227–39.
- Myllykangas S, Koskenvuo JW, Alastalo T-P. Uuden polven sekvenssointimenetelmät geenidiagnostiikassa. *Duodecim* 2013;129:141–8.
- Nature. Getting personal. *Nature* 2011; 473:253–4.
- Raheem O, Huovinen S, Suominen T, Haapasalo H, Udd B. Novel myosin heavy chain immunohistochemical double staining developed for the routine diagnostic separation of I, IIA and IIX fibers. *Acta Neuropathol* 2010;119:495–500.
- Ristimäki A, Franssila K, Kosma V-M. Syövän patologia. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkö S, Kouri M, Teppo L, toim. Syöpätaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013, s. 82–95.
- Satomaa T, Heiskanen A, Leonardsson I, ym. Cancer glycomics: identification and enzymatic targeting of GlcNAc tumor antigens. *Cancer Res* 2009; 69:5811–19.
- Shibata T. Cancer genomics and pathology: all together now. *Pathol Int* 2012;62:647–59.
- Sprung RW Jr, Brock JW, Tanksley JP, ym. Equivalence of protein inventories obtained from formalin-fixed paraffin-embedded and frozen tissue in multi-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry shotgun proteomic analysis. *Mol Cell Proteomics* 2009;8:1988–98.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, ym. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4. painos. Lyon: IARC Press, 2008.
- Tautimallipatologian kansainvälisen koulutusohjelman suunnittelu. <http://pathpath.eu/consortium/>
- Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, ym. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:338–50.
- Tonellato PJ, Crawford JM, Boguski MS, Saffitz JE. A national agenda for the future of pathology in personalized medicine: report of the proceedings of a meeting at the Banbury Conference Center on genome-era pathology, precision diagnostics, and preemptive care: a stakeholder summit. *Am J Clin Pathol* 2011;135:668–72.
- Uhlen M, Oksvold P, Fagerberg L, ym. Towards a knowledge-based Human Protein Atlas. *Nat Biotechnol* 2010; 28:1248–50.
- Wagle N, Berger MF, Davis MJ, ym. High-throughput detection of actionable genomic alterations in clinical tumor samples by targeted, massively parallel sequencing. *Cancer Discov* 2012;2:82–93.
- Vaughan S, Coward JI, Bast RC Jr, ym. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer* 2011;11:719–25.
- Visakorpi T. Mitä on translationaalinen lääketiede? *Duodecim* 2009;125:2308–9.
- Yang W, Soares J, Greninger P, ym. Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC): a resource for therapeutic biomarker discovery in cancer cells. *Nucleic Acids Res* 2013; 41:D955–61.

Summary

Pathology at the interface of basic and clinical research

Research in the field of pathology is directed to the elucidation of biological pathogenetic mechanisms. A special aim has been to find biomarkers, which would help in predicting the course of the disease and thus support treatment options. Technology, especially the progress in genome analytics, widens pathology as a research field and shifts it from morphological findings to the molecular level. In this way attempts can be made to meet the challenges of personalized medicine. The Finnish healthcare system, including biobanks utilizing archived pathology specimens, will in the near future be able to provide an internationally competitive innovation platform for translational research.