



Kimmo Porkka, Mikko Niemi, Elli Leppä, Imre Västrik, Jukka Partanen,  
Jarkko Ihalainen, Sakari Jokiranta ja Pasi Pöllänen

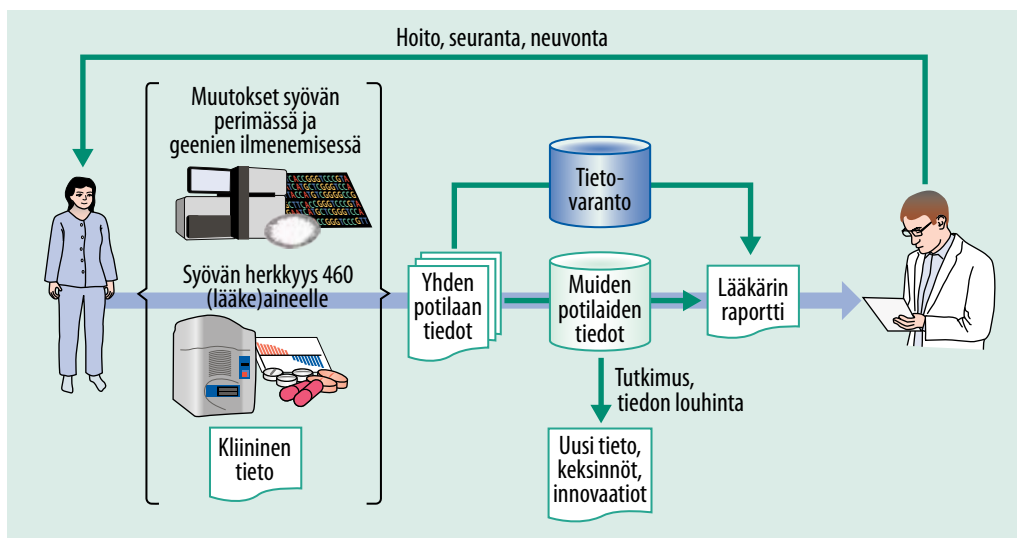
## Genomilääketieteen sovelluksia sairauksien hoidossa

Sairauden mekanismien yksityiskohtaiseen kartoitukseen perustuvasta yksilöllistetyistä lääketieteestä tulee lähivuosina keskeinen osa yhä useamman taudin hoitoa. Viime vuosien keskeisin edistysaskel on ollut mahdollisuus määrittää sairaiden solujen poikkeava genomi ja transkriptomi kohtuullisella kustannuksella. Yksittäisestä potilaasta kertyvä valtava tietomäärä asettaa vaatimuksia tiedonlouhintatyökaluille, jotta keskeinen, potilaan hoitoon vaikuttava tieto saadaan nopeasti ja luotettavasti hoitavien lääkäreiden käyttöön. Sairaalan tietojärjestelmiin kytketty koneellinen päätöksenteon tukijärjestelmä on olennainen osa yksilöllistettyä hoitoa. Vaikka genomi- ja muun profiloititiedon soveltaminen on vaativaa, antaa lääkityksen yksilöllistäminen suuria lupauksia merkittävästi tehokkaammasta ja turvallisemmasta hoidosta.

Yksilöllistetty lääketiede, joka hyödyntää omiikoista (esimerkiksi proteomiikka, genomiikka, metabolomiikka) saatavaa tietoa kliinisessä päätöksenteossa, on menetelmäkustannusten pienentymisen vuoksi tullut viime vuosina terveydenhuollon olottuville (1,2). Potilaskohtaisen molekyylitason tiedon käyttö hoidon määrittelyssä ei itsessään ole uutta, mutta uusi tekniikka mahdollistaa yhden tai muutamien kymmenien varianttien sijaan jopa kymmenientuhansien vaihtelevien DNA-alueiden käytön potilaan sairauden diagnostiikassa ja hoidon suunnittelussa (3–6). Tämä avaa uusia mahdollisuuksia koko lääketieteen alueella ja herättää myös monia uusia kysymyksiä genomitiedon tallettamisen, käyttöoikeuksien ja lääkärin opetuksen kannalta (7–10). Erityisiä haasteita tämä tuo lääkekehitykselle sekä lääkkeiden korvausjärjestelmälle, sillä yksittäiset sairaudet pilkkoutuvat potilasmäärittäen hyvin pieniin ryhmiin, joissa tavanomaisia ensimmäisen, toisen ja kolmannen vaiheen lääketutkimuksia ei ole käytännössä mahdollista toteuttaa (11). Toisaalta monia pitkälle kehitettyjä lääkeaihoita voitaisiin saada käyttöön geneettisesti rajatulle kohderyhmälle.

Omiikkatieto, erityisesti genomitieto, on väistämättä liian monimutkaista käytettäväksi ilman edistynyttä tietotekniikkaa. Lääkäreiden vastaanottoajat eivät riitä yksittäisten geenimuutosten käsittelyyn, ja vain harvoilla lääkäreillä on riittävää tietämystä aiheesta. Genomitiedon, samoin kuin muunkin omiikkatiedon, käytön terveydenhuollossa on tapahtuva tietojärjestelmien avulla. Tätä varten kehitetään automaattisia päätöksentekojärjestelmiä, jotka tarjoavat tarvittavaa potilaan genomitietoa lääkärille valmiina ja tulkittuna (KUVA 1) (Jokiranta ym. tässä numerossa).

Terveydenhuollon laitteeksi määritellään lain mukaan myös ohjelmisto, jonka valmistaja on tarkoittanut käytettäväksi ihmisen sairauden diagnosointiin, ehkäisyyn, tarkkailuun, hoitoon tai lievitykseen (12). Siten genomiikan soveltamisessa potilaiden hoitoon on huolehdittava paitsi itse genomitiedon tieteellisestä validoinnista ja sen viranomaistarkistuksesta, myös genomitietoa käyttäviä algoritmeja soveltavien tietojärjestelmien sääntöjen hyväksyttämistä terveydenhuollon laitteet hyväksyvällä taholla (Valviran terveystieteiden ja teknologia-osasto). Se, miten tämä toteutetaan, on vielä osin



**KUVA 1.** Suomen molekyyli lääketieteen instituutin ja HYKS Syöpäkeskuksen tutkimuskäytössä oleva malli tiedon kulusta leukemiapotilaiden hoitoprosessissa.

avointa, mutta kansallisen genomistrategian mukainen perusteilla oleva Genomikeskus on mahdollisesti siinä osallisena (13). Sen sijaan itse genomitutkimusten kliinistä käyttöä koskevat samat terveydenhuollon organisaatioita ja laboratorioiden laadunvalvontaa koskevat säädökset ja ohjeistukset kuin muutakin laboratoriotointia. Hoidoissa käytettävän genomitiedon validoinnin kannalta oleellista on, että terveydenhuolto ja genomitutkimus sekä genomitietopalvelimet, biopankkijärjestelmät ja potilastietojärjestelmät ovat läheisesti toisiinsa kytkettyjä ja yhteensopivia (13). Tärkeää olisi myös pystyä hyödyntämään jo olemassa olevaa analysointikapasiteettia ja -osaamista ilman, että esimerkiksi yliopistot ja sairaalat luovat päällekkäisiä toimintoja ja sovelluksia.

Kuvaamme kolmen erilaisen esimerkin avulla, minkälaisia mahdollisuuksia genomikka tarjoaa ja minkälaisia omiikan käytännön sovelluksia lääkärin vastaanotoille on jo luotu potilaan tehokkaan ja turvallisen hoidon helpottamiseksi.

## Farmakogenomiikka hoidon ohjaajana

Farmakogenomiikan kliininen käyttö lisääntyy. Farmakogeneettisillä potilastutkimuksilla selvi-

tetään lääkkeiden tehoon tai haittavaikutuksiin liittyviä yksilöllisiä geneettisiä ominaisuuksia. Laajan tutkimustietopohjan lisäksi on tärkeää, että käytännön sovellusten määrä ja käytettävyys paranevat, jotta ajantasainen tieto ja suositukset olisivat mahdollisimman helposti lääkärin – mahdollisesti potilaidenkin – saatavilla hoitoon liittyvien ratkaisujen tueksi.

Parhaiten tunnettuja lääkevasteeseen vaikuttavia geneettisiä tekijöitä ovat lääkeaineenvaihdunnan entsyymien, esimerkiksi CYP-entsyymien, ja lääkeaineiden kuljettajaproteiinien polymorfismit (**TAULUKKO**). Esimerkiksi CYP2D6 metaboloii useita erilaisia lääkeaineita. Joidenkin näiden osalta (muun muassa psykykenlääkkeitä, beetasalpaajia, kipulääkkeitä) CYP2D6:n perinnöllisesti heikentynyt toiminta saattaa altistaa lääkeainepitoisuuksien suurenemiselle ja vakavillekin haittavaikutuksille. CYP2D6 myös aktivoi eräitä aihiolääkkeitä (muun muassa kodeiini ja tramadoli). Tällöin perinnöllisesti hidas CYP2D6-aineenvaihdunta voi heikentää lääkkeen tehoa. Toisaalta perinnöllisesti erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla näiden aihiolääkkeiden teho saattaa lisääntyä ja haittavaikutusriski suurentua. Tunnetuimpia esimerkkejä suurentuneesta haittavaikutusriskistä on erittäin nopeiden CYP2D6-metaboloijien jopa toksiseksi suurentuva morfiinipitoisuus,

## Ydinasiat

- ▶ Genomitieto on jo nykyisin keskeinen osa potilaiden yksilöllistettyä hoitoa.
- ▶ Genomitiedon laaja-alainen hyödyntäminen parantaa hoidon laatua ja turvallisuutta sekä vähentää kustannuksia.
- ▶ Eri lähteistä peräisin oleva potilaskohtainen laaja omiikkatieto asettaa vaatimuksia tiedon hallintaan ja integrointiin, koulutukseen ja tietosuojaan.

jos hoitoon käytetyn kodeiinin annostelussa ei huomioida tätä polymorfismia.

Sydän- ja verisuonitautipotilaiden lääkehoidossa on syytä huomioida useiden eri lääkeaineryhmien aineenvaihdunta ja siihen liittyvät entsyymit ja kuljettajaproteiinit. Statiinit (HMG-CoA-reduktaasin estäjät) ovat laajasti käytetty, yleensä hyvin siedetty lääkeryhmä. Niiden aineenvaihduntaan osallistuvissa kuljettajaproteiineissa, erityisesti *SLCO1B1*-geenin koodaamassa OATP1B1:ssä esiintyy kuitenkin geneettistä vaihtelua, joka vaikuttaa statiinien merkittävien haittavaikutusten, lievemmän statiinimyopatian ja vakavan rbdomyolyysin esiintymiseen. Statiinien käyttöön liittyy lihasoireita jopa 10 %:lla käyttäjistä. Rbdomyolyysin esiintyvyys on noin 1/100 000 potilasvuotta. Myopatialle altistavat muun muassa ikä, naissukupuoli, munuaisten tai kilpirauhasen vajaatoiminta, perintötekijät ja alkoholin liikakäyttö. *SLCO1B1*-geenin muunnoksen (c.521T>C) homotsygoottisilla kantajilla on selvästi suurempi riski saada näitä haittavaikutuksia verrattuna muiden alleelien kantajiin (14,15). *SLCO1B1*:llä on merkitystä kaikkien statiinien kuljetuksessa maksasoluun, mutta voimakkain vaikutus kuljettajaproteiinin mutaatiolla on simvastatiinin kuljetukseen (15).

Käynnissä olevan GeneRISK-tutkimuksen osallistujilta määritetään *SLCO1B1*-geenin muunnos. Tieto testituloksesta palautetaan c.521T>C-variantin homotsygoottikantajille, joilla on meneillään simvastatiinilääkitys tai

joiden LDL-kolesterolipitoisuus on suurempi kuin 4 mmol/l. Samalla annetaan lääkarille päätöksenteon tukijärjestelmään liittyvä toimintasuositus, jossa homotsygoottisen c.521T>C-alleelin kantajille tulisi määrätä statiini, joka aiheuttaa vähemmän myopatia- tai rbdomyolyysiriskiä kuin simvastatiini. Tällaisia ovat esimerkiksi rosuvastatiini ja fluvastatiini, ja lihashaittoja tulee tarkkailla tehostetusti. Myös atorvastatiinin käytön yhteydessä c.521T>C-homotsygotia saattaa liittyä myopatiariskin lisääntymiseen, joskin vähemmän kuin simvastatiinin käytön (16).

Kun kliinisessä työssä määrätään suuria simvastatiinin vuorokausiannoksia, olisi syytä vakavasti harkita potilaan *SLCO1B1*-statuksen tarkistamista vaikeiden lihashaittojen välttämiseksi. Samoin määritystä tulisi harkita, mikäli potilaalla on muita lihashaittavaikutukselle altistavia tekijöitä. Asia tulisi huomioida paitsi uutta lääkehoitoa määrättäessä, myös silloin, kun simvastatiinia (tai muita statiineja) jo saava potilas valittaa lihashaittoja. Jos *SLCO1B1*-variantti todetaan, tulisi tiedostaa, että eräät muutkin lääkkeet käyttävät tämän geenin koodaamaa kuljettajaproteiinia (17).

Kuten CYP2D6:ssä, myös CYP2C19-entsyymissä esiintyy sekä aktivoivia että heikentäviä mutaatioita, jotka vaikuttavat muun muassa eräiden epilepsialäkkeiden, protonipumpun estäjien, eräiden solunsalpaajien ja klopidogreelin aineenvaihduntaan. Klopidogreeli on verihiutaleiden aggregoitumista estävä P2Y12:n estäjä. Jos potilaan CYP2C19:n toiminta on heikentynyt, klopidogreelin aktivaatio ja teho heikkenevät (18). Tällöin on vaarana tromboottinen tapahtuma lääkityksestä huolimatta. Jos potilaalla todetaan CYP2C19:n toimintaan vaikuttava geenimuunnos, olisi huomioitava tämän entsyymin substraattien laaja kirjo (muun muassa masennuslääkkeet fluoksetiini, fluvoksamiini, sitalopraami ja sertraliini). Näiden teho saattaa joko heikentyä tai voimistua muunnoksen tyyppin mukaan (TAULUKKO) (19).

Lähitulevaisuudessa entistä useamman lääkkeen määräämiseen ja toimittamiseen liittyy luultavasti farmakogeneettisiä huomioita. Nykyään yli 140 lääkeaineen valmisteyhteenvedossa esitetään käyttöä ohjaavaa farmakoge-

**TAULUKKO.** Lääkeaineiden tehoon tai turvallisuuteen vaikuttavia geenitestejä (28).

| Tutkittavat geenit                     | Käyttöaiheita   |
|--|---|
| <i>12SrRNA</i>                         | Aminoglykosidihoidon aiheuttaman kuurouden diagnostiikka ja ennustaminen  |
| <i>CYP2C9</i>                          | Fenytoiinin annostarpeen ennustaminen   |
| <i>CYP2C9</i> ja <i>VKORC1</i>         | Varfariinin annostarpeen ennustaminen   |
| <i>CYP2C19</i>                         | Klopidogreelin tehon sekä sitalopraamin ja essitalopraamin annostarpeen ja haittavaikutusriskin ennustaminen  |
| <i>CYP2D6</i>                          | <i>CYP2D6</i> :n avulla metaboloituvien lääkkeiden aineenvaihduntanopeuden ja annostarpeen ennustaminen ja tutkiminen                                     |
| <i>CYP3A5</i>                          | Takrolimuusin annostarpeen ennustaminen   |
| <i>FV Leiden</i> ja <i>FII G20210A</i> | Tromboositaipumuksen ennustaminen ehkäisytablettien käyttöä suunniteltaessa   |
| <i>HLA-B*1502</i>                      | Karbamatsepiinin ja fenytoiinin aiheuttamille ihoreaktioille alttiiden potilaiden tunnistaminen ennen lääkityksen aloittamista                            |
| <i>HLA-B*5701</i>                      | Abakaviirin yliherkkyysoireille alttiiden potilaiden tunnistaminen ennen lääkityksen aloittamista   |
| <i>HLA-B*5801</i>                      | Allopurinolin aiheuttamille ihoreaktioille alttiiden potilaiden tunnistaminen ennen lääkityksen aloittamista  |
| <i>KCNQ1</i> ja <i>KCNH2</i>           | Perinnöllisen pitkä QT -oireyhtymän diagnostiikka   |
| <i>SLCO1B1</i>                         | Statiinihoidon aiheuttaman lihashaikkavaikutuksen riskin ennustaminen ja tutkiminen, erityisesti suunniteltaessa suuriannoksista statiinihoitoa           |
| <i>TPMT</i>                            | Tiopuriinilääkityksen (atsatiopriini, merkaptopuriini tai tioguaaniini) aiheuttamien haittavaikutusten perinnöllisen alttiuden ennustaminen ja tutkiminen |

neettistä tietoa (20). Lääkärien lisäksi aihe koskee muitakin terveydenhuollon ammattilaisia, kuten farmaseutteja ja proviisoreja, jotka antavat potilasneuvontaa (21). Farmakogenetiikan yhdistäminen muihin omiikoihin esimerkiksi potilaan metabolomin selvittämiseksi saattaa parantaa hoitovasteen ennustamistarkkuutta vielä lisää (22).

## Leukemian yksilöllistetty hoito

Pahanlaatuisten veritautien yksityiskohtaisen patofysiologian tuntemus on mahdollistanut kohdennettujen hoitojen kehittämisen. Etenkin kroonisen myeloosin leukemian hoito on muuttunut tyrosiinikinaasin estäjien syrjäytettyä aiemmat hoitomuodot, ja vastaavia kehitysaskelaita on otettu muidenkin kroonisten verisyöprien hoidossa. Kroonisesta leukemiasta poiketen akuutit leukemiat ovat sängen heterogeeninen tautiryhmä, eivätkä vastaavankaltaiset edistysaskelait toistaiseksi ole olleet mahdollisia. Uusiutuneen tai refraktorisen leukemian ennuste on säilynyt erityisen huonona: esimer-

kiksi uusiutuneen akuutin myeloosin leukemian (AML) viiden vuoden elossaolo-osuus on 10 %, eikä tautiin ole saatu uusia lääkkeitä vuosikymmeniin.

Koska näytteenotto verisyöpäsoluista on kiinteisiin kasvaimiin verrattuna suhteellisen helppoa, tiedetään useiden leukemioiden molekulaarisesta patogeneesistä poikkeuksellisen paljon. AML oli ensimmäinen syöpä, jonka somaattinen perimä selvitettiin TCGA-projektissa (23). Luuytimen tai veren syöpäsoluista tehdystä koko genomien, eksomin tai transkriptomin sekvensoinnista onkin tulossa rutiinidiagnostiikkaa, ja näihin tarvittavaa laitteistoa on jo useassa sairaalassa. Jo käyttöön tullut sovellus on kymmenien–satojen geenien yhtäaikainen syväsekvensointi, joka taudin diagnoosin lisäksi mahdollistaa myös eri syöpäsolukloonien karakterisoinnin ja kvantifioinnin.

Jo nykyisin on siis melko vaivatonta selvittää yksittäisen potilaan verisyöpän kaikki poikkeavat geenit. Suomen molekyyli lääketieteen instituutin (FIMM) ja HYKS Syöpäkeskuksen yhteistyönä näin on tehty jo yli sadan AML-

potilaan osalta (KUVA 1). Esimerkiksi AML:ssä poikkeavia, syövän kehittymistä edistäviä ajajamutaatioita (driver mutations) on 2–4 kappaletta potilasta kohden, ja tavallisimmat poikkeavuudet rajoittuvat 20–30 geenin joukkoon (24). Ongelmana on se, että lähes joka potilaalla on kuitenkin omanlaisensa yhdistelmä poikkeavia genejä, eikä tämän tiedon perusteella pystytä toistaiseksi vielä päättämään, mikä olisi tehokkain hoito. Verisyöpien osalta hyödylliseksi menetelmäksi onkin osoittautunut potilaista peräisin olevien syöpäsolujen lääkeherkkyyden tutkiminen. Siinä potilaan luuytimeistä kerätty leukemiasolukko altistetaan yli 400 eri syöpälääkkeelle pitkälle automatisoidun analyysilaitteiston avulla (25). Arvio kunkin lääkkeen tehokkuudesta saadaan jo neljässä vuorokaudessa, mikä on kliiniseen päätöksentekoon soveltuva vasteaika.

Lääkeherkkyystieto saattaa olla erityisen arvokasta tilanteissa, joissa käypää hoitoa ei ole tarjolla ja hoidon aloituksella on kiire (uusiutunut tai refraktorinen akuutti leukemia). Saatavan tutkimustiedon suuri määrä asettaa huomattavia vaatimuksia tietojärjestelmille, jotta datavirrasta saadaan nopeasti poimituksi hoidon valinnan kannalta keskeinen tieto. Tämän mahdollistamiseksi FIMM:ssä on kehitetty syövän yksilöllistetyn hoidon tietojärjestelmä, jonka avulla eri analyysilähteistä saatu potilas-kohtainen tieto voidaan nopeasti integroida ja visualisoida. Tämä lähestymistapa on erityisen hyödyllinen silloin, kun pyritään löytämään uusia käyttöaiheita jo hyväksytyille lääkkeille (repurposing), mikä on kaikkein nopein tapa saada uusia lääkkeitä potilaiden hoitoon. Tämä vaatii usein läheistä yhteistyötä lääkkeen valmistajan kanssa, mikä parhaimmillaan voi avata aivan uusia näkymiä myös taudin biologian ja lääkkeen vaikutuksen ymmärtämiseen (KUVA 2) (26).

## Genomitieto Veripalvelun toiminnassa

Veripalveluissa muutos kohti geenitekniikan käyttöä on ollut käynnissä jo vuosia. Veriryhmien määrittäminen nukleinihappotasolla, hyytymistekijöiden geenivirheiden selvittämi-

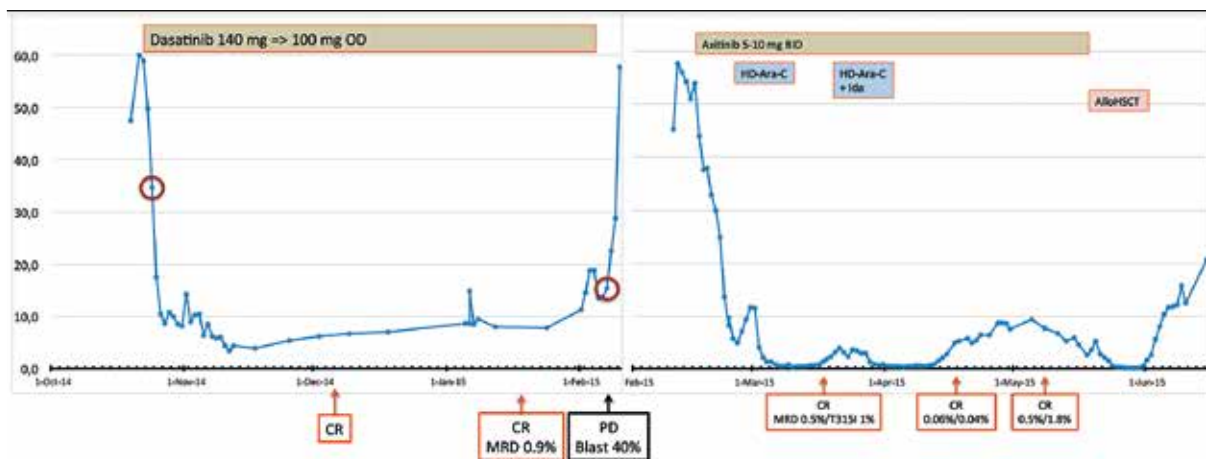
nen sekä geenisekvensointiin perustuvat solujen- ja kudossiirtojen sopivuustestaukset aloitettiin jo 1990-luvulla.

SPR:n Veripalvelu on sekvensoinut jo lähes 10 000 kantasolujen- ja elinsiirtopotilaan ja -luovuttajan HLA-alueen geenit. Yli 4 000 verenluovuttajan laajat veriryhmät on määritetty DNA-tekniikoilla. Ensimmäinen laajaan käyttöön tullut solunulkoisen DNA:n kliininen sovellus oli äidin verestä tehtävä sikiön RhD-antigeenin määrittäminen, joka yksinkertaisesti selvästi reesusimmunisaation diagnosointia. Veripalvelu on määrittänyt jo yli 16 000 sikiön Rh-tekijän äidin veren DNA:sta. Yksittäiset kohdennetut geenitestit ovat siis jo arkipäivää.

Kuten tämän teemanumeron artikkeleista ilmenee, lähitulevaisuudessa yhä useammasta kansalaisesta tehdään terveydenhuollossa systemaattinen koko genomien kattava genomitutkimus joko geenisirupaneelin avulla tai sekvensoimalla. Näin voidaan selvittää ainakin osa veriryhmäominaisuuksista tai jopa koko kudostyyppi, ja mikäli genomitieto varastoidaan tietojärjestelmiin, voidaan henkilöstä määritettyä sekvenssiä hyödyntää laajemmin. Monet veriryhmät periytyvät kohtuullisen yksinkertaisesti. Siksi on todennäköistä, että riittävän laadukkaasti tehty koko genomien kattava sirupaneeli kertoo useimmat veriryhmät luotettavasti. Vaativan poikkeuksen muodostaa keskeisin ABO-veriryhmäjärjestelmä, joka on säädelty monimutkaisesti solun pinnan glukoosirakenteita koodaavien entsyymien kautta.

ABO-veriryhmäjärjestelmän osalta Veripalvelu tutkii TEKES-rahoitteisessa GID-ohjelmassa bioinformatiikkatyökalujen toimivuutta sekä sirupaneelien että koko eksomin sekvenssin pohjalta. Äskettäin aiheesta julkaistiin ”proof of principle” -tutkimus (27). Veriryhmien määrittäminen suoraan kerran tehdystä genomipaneelistä säästäisi kustannuksia varsinkin kattavampien veriryhmämäärittysten osalta. Lisäksi valmiiksi tulkittu ”genominen veriryhmä” voisi olla käyttökelpoinen akuuteissa hätätapauksissa, joissa aikaa veriryhmän määrittämiseen ei ole. Tällöin veriryhmä voitaisiin katsoa suoraan tietojärjestelmistä. Vastaavasti henkilön HLA-kudostyyppi tai trombosyyttien sopivuuteen liittyvä HPA-tyyppi voidaan mää-

A



B

| description                                       | associated cancers                                      | expression | mutations | mutation frequency in the sample | copy number status |
|---|---|------------|-----------|----------------------------------|--------------------|
| cytochrome c oxidase subunit EC                   | uterine leiomyoma                                       | 7.0        |           |                                  | gain               |
| RAD21 cohesin complex component                   | AML<br>endometrium<br>colorectal<br>lung                | 6.5        |           |                                  | gain               |
| v-myc avian myeloblastosis viral oncogene homolog | Burkitt lymphoma<br>amplified in other cancers<br>B-CLL | 5.9        |           |                                  | gain               |
| ubiquitin protein ligase E3 component n-recogin 5 | mantle cell lymphoma                                    | 5.4        |           |                                  | gain               |
| lysine demethylase 5A                             | AML   | 4.0        |           |                                  | diploid            |

| drug       | development phase      | functional class                    | mechanism/target                              | readout                     | dose response | dDSS |
|------------|------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|---------------|------|
| Ponatinib  | Approved               | Kinase inhibitor                    | Broad TK inhibitor                            | Live cells (Cell-Titer Glo) |               | 27.7 |
| Axitinib   | Approved               | Kinase inhibitor                    | VEGFR, PDGFR, KIT inhibitor                   | Live cells (Cell-Titer Glo) |               | 22.5 |
| Tqptarab   | Investigational (Ph 3) | Differentiating epigenetic modifier | Farnesyltransferase inhibitor                 | Live cells (Cell-Titer Glo) |               | 13.8 |
| Plicamycin | Approved               | Conv. Chemo                         | RNA synthesis inhibitor                       | Live cells (Cell-Titer Glo) |               | 13.2 |
| Cytarabine | Approved               | Conv. Chemo                         | Antimetabolite, interferes with DNA synthesis | Live cells (Cell-Titer Glo) |               | 12.2 |

**KUVA 2.** Kroonisen myeloisen leukemian blastikriisin yksilöllistetty hoito. **A)** Veren leukosyyttiarvojen kuvaaja diagnoosivaiheesta alkaen. Ympyrät kuvaavat tutkimusnäytteiden ottohetkeä. **B) yläpaneeli:** Eksomisekvenssoinnin ja lääkeherkkyystutkimuksen tulokset. Järjestelmä ilmoittaa eksomisekvenssoinnin avulla potilaan syövästä löydetty mutaatiot tunnetuissa syöpägeeneissä. Kahdessa geenissä (*ABL1* ja *MSH6*) on pistemutaatiot, yksi (*CASC5*) on lähellä "murroskohtaa" ja muissa on kopioluvun muutos. **B) alapaneeli:** Järjestelmän osoittamat viisi tehokkainta lääkettä ex vivo -herkkyystestin perusteella. Jokainen piste suhteellisen lääkeherkkyysindeksin (sDSS) sarakkeessa kuvaa yhden syöpänäytteen vastetta kyseiseen lääkkeeseen. Iso oranssi piste osoittaa kyseisen näytteen sijaintia siinä jakaumassa.

MRD = minimaalinen jäännösaatio, OD = lääkkeen annos kerran päivässä, BID = lääkkeen annos kahdesti päivässä, CR = täydellinen vaste lääkehoitoon, PD = ei vastetta lääkehoitoon, HD-Ara-C = sytarabiini (solunsalpaaja), HSCT = hematopoieettisten kantasolujen siirto

rittää sekvenssiä tutkimalla "in silico" aiemmin tehdystä genomianalysistä. Omat analyysimme yli 600 luuydinsiirron aineistossa osoittavat, että HLA-geenien osalta tämä toimii niin

luotettavasti, että sitä voidaan käyttää kiinteiden elinten tai sisarustenvälisen luuydinsiirron sopivuusseulontaan samoin kuin HLA-määrittelyjen trombosyyttiyksiköiden valintaan



leukemiapotilaiden hoidossa (Satu Koskela, henkilökohtainen tiedonanto). Tulos on myös riittävän tarkka autoimmuunisairauksien HLA-riskitekijöiden seulontaan. Sen sijaan luuydinsiirrot muilta kuin sukulaisuvoittajilta vaativat kohdennetun analyysin. GID-ohjelmassa on määritetty proteiineja koodaavat alueet ja niiden säätelyalueet sekä koko HLA-geenialueen DNA-sekvenssit yli 200 luuydinsiirrosta koko genomini kattavasti ja osoitettu, että erittäin vaihtelevien HLA-alleelien tarkka määrittäminen vaatii paljon käytettäviltä algoritmeilta ja että eri ohjelmistot voivat antaa samasta datasta erilaisen tuloksen (Antti Larjo, henkilökohtainen tiedonanto). Tuloksia työstetään myös koko genomini kattavan kudossopivuuskonseptin testaamiseksi.

Kun genomianalytiikka yleistyy ja kun terveydenhuollolla ja kansalaisilla on käytettävissä riittävän hyvät tietojärjestelmät genomitiedon tulkintaa varten, saadaan vähintään alustavat tulokset monista nykyisin erikseen tehtävistä tutkimuksista suoraan aiemmin tehdystä genomianalyysistä. Tällä voi olla merkittäviä vaikutuksia Veripalvelun ja muiden veripalvelujen laboratoriotoimintaan.

## Pohdinta

Potilaiden hoidossa käytettävän genomitiedon määrittely tapahtuu käytännössä silloin, kun päätetään rakentaa kyseistä genomitietoa käyttävä sääntö päätöksenteon tuen tai muuhun tietojärjestelmään. Tietojärjestelmiin rakennettavat, tieteelliseen näyttöön perustuvat säännöt ovat siis portti aidon genomitiedon käyttöön hoidoissa. Tietojärjestelmään kannattaa rakentaa sääntö vain sellaisesta genomitiedosta, jonka käytöstä seuraa hoidollista ja ehkä myös taloudellista etua riittävän laajalti.

Hoidollisen genomitiedon lisääntyessä on määriteltävä, kuka ja miten kertoo vai kerrotaanko ollenkaan henkilön genomista mahdollisesti löytyneistä merkittävistä sivulöydöksistä sekä onko kertomiseen ylipäättään oikeutta. Erityisesti on luotava käytäntö siitä, kuinka ituradan sairastumisriskien kannalta merkittävistä, esimerkiksi syöpäriskiini liittyvistä mutaatioista kerrotaan potilaan sairastumisriskissä oleville

sukulaisille vai kerrotaanko niistä ollenkaan ja kuinka niihin hoidollisesti reagoidaan.

Koska vain harvoilla lääkäreillä on riittävästi tietämystä genomitiedosta (Snell ja Helén tässä numerossa) eikä mikään täydennyskoulutus voi saavuttaa Suomen noin 20 000 lääkäriä, on erityistä huomiota kiinnitettävä hoitopäätösten tekoa tukevien, genomitietoa ja muuta potilaan hoitoon liittyvää yksilöllistettyä tietoa lääkäreille tulkitsevien päätöksenteon tuen järjestelmien kehittämiseen. Kun genomitiedon käyttö laajentuu koskemaan suurta osaa koko perimästä, ei voida enää ajatella, että henkilöt analysoisivat koko valtavaa genomissa sijaitsevaa tietomassaa koko maan potilaiden hoitojen määrittelemiseksi. Analysointia on tietysti määrin automatisoitava terveydenhuollon henkilöresurssien kohdentamiseksi oikein. Tähän tarvitaan valtakunnallinen genomitietopalvelin, johon kansalaisten genomitieto voidaan tallentaa rakenteistetuksi ja josta käsin päätöksenteon tuen järjestelmät voivat käyttää kunkin potilaan genomitietoa hoitotilanteissa reaaliaikaisesti, esimerkiksi reseptiä kirjoitettaessa (farmakogenomiikka).

Valtakunnallisen genomitietopalvelimen rakentamisen Kanta-arkiston yhteyteen aiheuttama kustannus ei ole esimerkiksi sairauksia ehkäisevän genomiikan ja farmakogenomiikan käytön seurauksena saatavien kustannussäästöjen rinnalla merkittävä, koska nopeat tietoliikenneyhteydet terveydenhuollon organisaatioista Kanta-arkistoon ovat jo olemassa.

Meidän sukupolvemme saa nähdä tämän lääketieteen uuden murrosvaiheen alun, mutta vasta lapsemme ja lastenlapsemme näkevät, millainen siitä tuli. Kuten internet on meidän aikamme lapsille itsestäänselvyys, tulee yksilöllistetystä lääketieteestäkin hoitojen ja hoidon tarpeen määrittelemisessä vastedes itsestäänselvyys. Toivottavasti osaamme valmistaa uusille sukupolville hyvän genomitiedon tulevaisuuden.

## Lopuksi

Kuten edellä kuvatut esimerkit farmakogenomiikasta, leukemian hoidosta ja veripalvelutöinnästä osoittavat, on genomitieto saavutta-

nut arkipäivän terveydenhuollon. Kehityksen jatkuminen edellyttää terveydenhuollolta uudenlaista asennoitumista, koulutusta ja jatkuvaa genomitietoa tulkitsevien ohjelmistojen kehittämistä. Vuosikymmeniä kestävä prosessi on alkanut. Yhteiskunnalta genomitiedon käyttö potilaiden hoidossa edellyttää tasapainoista eettistä pohdintaa ja siihen perustuvaa lain-

säädäntöä (Kääriäinen tässä numerossa). On määriteltävä, kuka tulkitsee genomitietoa järjestelmän lisäksi, kuka luo, hyväksyy ja valvoo järjestelmiin luotavia genomitietoa tulkitsevia sääntöjä sekä pitääkö näissä tehtävissä olla jokin tietty terveydenhuollon, genetiikan tai lääketieteellisen tilastotieteen ammattihenkilön pätevyys (9). ■

**KIMMO PORKKA, professori, ylilääkäri**  
HYKS Syöpäkeskus, hematologian klinikka

**MIKKO NIEMI, professori**  
Helsingin yliopisto

**ELLI LEPPÄ, FT, kehitysproviisori**  
Lääketietokeskus

**IMRE VÄSTRIK, FT, tutkija**  
Suomen molekyyliääketieteen instituutti (FIMM)

**JUKKA PARTANEN, professori, tutkimusjohtaja**  
**JARKKO IHALAINEN, LT, lääketieteellinen johtaja**  
Suomen Punainen Risti, Veripalvelu

**SAKARI JOKIRANTA, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, lääketieteellinen johtaja, yliopistotutkija**  
Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy  
Helsingin yliopisto

**PASI PÖLLÄNEN, dosentti, tutkimus- ja koulutusjohtaja, ylilääkäri, synnytysten ja naistentautien erikoislääkäri**  
Kymenlaakson sairaanhoito- ja sosiaalipalvelujen kuntayhtymä CAREA

#### **SIDONNAISUUDET**

**Kimmo Porkka:** Apuraha (BMS, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BMS, Novartis), luentopalkkio (BMS, Novartis)

**Mikko Niemi:** Ei sidonnaisuuksia

**Elli Leppä:** Ei sidonnaisuuksia

**Imre Västriik:** Ei sidonnaisuuksia

**Jukka Partanen:** Ei sidonnaisuuksia

**Jarkko Ihalainen:** Johtokunnan tms. jäsenyys (Mylab Oy), luentopalkkio (Labquality Oy)

**Sakari Jokiranta:** Asiantuntijapalkkio (MSD, Roche, Pfizer, Alexion Pharmaceuticals, Pfizer), luentopalkkio (Pfizer, Abbvie, Alexion Pharmaceuticals, MSD, Medac), osakeomistus (Scopeful Oy), työsuhde (Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy)

**Pasi Pöllänen:** Ei sidonnaisuuksia

#### **SUMMARY**

##### **Applications of genomic medicine in the treatment of diseases**

Individualized medicine, based on a detailed mapping of the patient's disease mechanisms, is becoming an essential part of treatment for an increasing number of diseases. In the past few years, the possibility to determine the abnormal genome and transcriptome of diseased cells at a reasonable cost has been the major advance. The vast amount of data accumulated from one patient will set requirements for data extraction tools, in order to have the essential information affecting the treatment of the patient information quickly and reliably at the disposal of attending physicians. A computerized decision support system connected to the information systems of the hospital is an integral part of individualized treatment. Although the application of genomic and other profiling information is challenging, individualization of medication provides great promises more effective and safer treatment.



**KIRJALLISUUTTA**

1. Prasad V, Gale RP. Precision medicine in acute myeloid leukemia: hope, hype or both? *Leuk Res* 2016;48:73–7.
2. Huo Z, Ding Y, Liu S, ym. Meta-analytic framework for sparse K-means to identify disease subtypes in multiple transcriptomic studies. *J Am Stat Assoc* 2016;111:27–42.
3. Williams C, Brunskill S, Altman D, ym. Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. *Health Technol Assess* 2006;10:1–204.
4. Zondervan KT, Rahmioglu N, Morris AP, ym. Beyond endometriosis genome-wide association study: from genomics to phenomics to the patient. *Semin Reprod Med* 2016;34:242–54.
5. Ali-Khan SE, Black L, Palmour N, ym. Socio-ethical issues in personalized medicine: a systematic review of English language health technology assessments of gene expression profiling tests for breast cancer prognosis. *Int J Technol Assess Health Care* 2015;31:36–50.
6. Abraham G, Havulinna AS Bhalala OG, ym. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2016;37:3267–78.
7. Lazaridis KN, Schahl KA, Cousin MA, ym. Outcome of whole exome sequencing for diagnostic odyssey cases of an individualized medicine clinic: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2016;91:297–307.
8. Prince AER, Conley JM, Davis AM, ym. Automatic placement of genomic research results in medical records: do researchers have a duty? Should participants have a choice? *J Law Med Ethics* 2015;43:827–42.
9. Shabani M, Thorogood A, Borry P. Who should have access to genomic data and how should they be held accountable? Perspectives of Data Access Committee members and experts. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1671–5.
10. Reed EK, Johansen Taber KA, Ingram Nissen T, ym. What works in genomics education: outcomes of an evidenced-based instructional model for community-based physicians. *Genet Med* 2016;18:737–45.
11. Lillie EO, Patay B, Diamant J, ym. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med* 2011;8:161–73.
12. Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikeista 24.6.2010/629. [www.finlex.fi](http://www.finlex.fi).
13. Parempaa terveyttä genomitiedon avulla: kansallinen genomistrategia. Työryhmän ehdotus. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 24/2015.
14. SEARCH Collaborative Group; Link E, Parish S, ym. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008;359:789–99.
15. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, ym. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:873–9.
16. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:130–3.
17. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011;63:157–81.
18. Hulot JS, Bura A, Villard E, ym. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244–7.
19. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:127–34.
20. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling [verkkotietokanta]. U.S. Food & Drug Administration. [www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm](http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm).
21. Frick A, Benton CS, Scolaro KL, ym. Transitioning pharmacogenomics into the clinical setting: training future pharmacists. *Front Pharmacol* 2016;7:241.
22. Everett JR. From metabonomics to pharmacometabonomics: the role of metabolic profiling in personalized medicine. *Front Pharmacol* 2016;7:297.
23. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368:2059–74.
24. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, ym. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209–21.
25. Pemovska T, Kontro M, Yadav B, ym. Individualized systems medicine strategy to tailor treatments for patients with chemorefractory acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2013;3:1416–29.
26. Pemovska T, Johnson E, Kontro M, ym. Axitinib effectively inhibits BCR-ABL1(T315I) with a distinct binding conformation. *Nature* 2015;519:102–5.
27. Lane WJ, Westhoff CM, Uy JM, ym. Comprehensive red blood cell and platelet antigen prediction from whole genome sequencing: proof of principle. *Transfusion* 2016;56:743–54.
28. Aittomäki K, Moilanen J, Perola M, toim. Lääketieteellinen genetiikka. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016.