

Aarno Palotie ja Samuli Ripatti

Suomi luomassa genomiikan ja terveystiedon internetiä

Genomitieto eli koko perimän vaihtelun selvittäminen on mullistanut geneettisen tutkimuksen ja muuttanut käsityksiämme tautien syntymekanismeista. Genomitieto yhdessä suomalaisten erityisvahvuuksien – väestön historian, kansakunnan kattavien terveystietorekistereiden ja vahvan geneettisen epidemiologian tutkimusperinteen kanssa – on tehnyt Suomesta kansantautien genetiikan koelaboratorion. Samalla genomitutkimus on muuttunut massadatan tilastolliseksi analysoinniksi. Uusi tutkimustietämys on jalkautumassa tautien ehkäisyyn ja hoitoon, ja tämä vaikuttaa tulevaisuuden lääketieteen käytäntöihin. Tässä uudistuksessa Suomella on mahdollisuus olla keskeinen toimija. Onnistuessaan uudenlainen tutkimus auttaa paremmin kohdentamaan terveydenhuollon resursseja, tarjoamaan yksilöllistetympää hoitoa ja stimuloimaan uuteen teknologiaan perustuvaa liiketoimintaa.

Viime vuosikymmenten teknologinen kehitys on mahdollistanut valtaviin tietomäärien tuottamisen, keräämisen ja analysoimisen. Sama muutos on mullistanut lääketieteellisen tutkimuksen. Suuret tietoaaineistot eli massadatan (big data) mahdollistavat yhä täsmällisemmän ymmärryksen sairauksien synnystä, tarjoavat uusia työkaluja väestön terveyttä edistävälle ratkaisuille ja mahdollistavat yhä räätälöidymmän, yksilöllistetyn lääketieteen kehittämisen. Tavanomaisten pienten tutkimusryhmien sijaan maailmanlaajuiset tutkimusryhmien verkostot yhdistävät voimansa tutkimusasetelmissa, joissa verrataan jopa satojentuhansien ihmisten perimää heidän terveystietoihinsa ja yhdistetään samassa tutkimuksessa lukuisia eri tutkimusmenetelmiä. Tutkimusjulkaisujen kirjoittajalistat ovat muuttuneet, ja nykyään kahdensadan kirjoittajan julkaisu on tavallista. Pienten laboratorioiden rinnalle on syntynyt tehdasmaisia tuotantolinjoja, joiden tuottamaa tietoa analysoidaan pitkälle erikoistuneissa ryhmissä, jotka usein sijaitsevat kaukana tuotantolaboratoriosta. Aiemmin tiedon tuottamisen rajoitteet määrivät lääketieteen kehitystä, nyt rajoitteena on datan analysoin-

ti. Tavallaan biolääketieteellinen tutkimus on siirtynyt vaiheeseen, jossa fysiikan tutkimus on ollut jo pitkään.

Genomitietoa kertyy nopeasti ympäri maailmaa, ja tavoitteena on soveltaa sitä terveyden- ja sairaanhoidossa yhteisiä, maailmanlaajuisia tietovarantoja käyttämällä. Tällaiset tietovarannot tarjoavat huikkeitä mahdollisuuksia. Samalla on herännyt huoli, että emme varaudu ajoissa niihin teknisiin ja sääädöksellisiin vaatimuksiin, joita lukuisten tietoaaineistojen yhdistäminen vaatii. Puhutaan genomiikan ja terveystieteen internetin kehittämisestä. Tällainen ”internet” ei kuitenkaan toimi, jollei tiedon tallettamiselle ja koodittamiselle ole standardeja, teknisiä valmiuksia ja jaettuja eettisiä periaatteita. Global Alliance in Genome Health on laaja kansainvälinen yhteistyöelin, joka pyrkii tukemaan välttämättömiä toimia, jotta tietoa voidaan jakaa turvallisesti ja tehokkaasti lääketieteellisiä sovelluksia varten (1). Eräs yksityiskohta liittyy vuosikymmeniä jatkuneeseen tapaan, jossa tutkimuseettisten kysymysten tarkastelun pohjana ovat toisen maailmansodan hirmuteot. Tämä tapa on johtanut joskus holhoaviinkin käytäntöihin, jotka ovat soveltuneet pieniin rajattuihin

Ydinasiat

- ▶ Genomin mittausteknologioiden kehittyminen ja halpeneminen on mullistanut geneettisen tutkimuksen ja tehnyt siitä massadatan analyysiä.
- ▶ Perinnöllisyystieteen tutkimuksessa on korostunut dataintensiivisten tilastollisten ja laskennallisten menetelmien kehitys ja soveltaminen.
- ▶ Genomitieto yhdessä väestöhistorian, kansakunnan kattavien terveysrekisterien ja vahvan geneettisen epidemiologisen tutkimusperinteen kanssa on tehnyt Suomesta kansantautien genetiikan koe-laboratorion.

tutkimuksiin, mutta käytänteet ovat vaikeutaneet merkittävästi muun muassa geneettistä tutkimusta, joka nojaa suurten tietomassojen yhdistämiseen useista eri tietolähteistä. Global Alliance onkin muistuttanut, että yksilön oikeus osallistua tutkimukseen on määritelty YK:n ihmisoikeusjulistuksen 23. artiklassa. Tällainen uusi ajattelutapa on tervetullut, kun luodaan periaatteita ja eettisesti kestävää pohjaa terveyden tutkimusta edistävään suurten tietomassojen yhdistämiseen lääketieteellisessä tutkimuksessa ja yksilöllistetyssä potilashoidossa.

Suomalaisia vahvuuksia uudessa tutkimuksen maailmantilanteessa

On paradoksaalista, että tilanteessa, jossa tutkimus on muuttunut paikallisesta, pienehkön yksikön toiminnasta laajaksi, kalliiksi, suuria tuotantolinjoja vaativaksi ja vahvasti kansainväliseksi toiminnaksi, onkin pienellä maalla kuten Suomella aivan erityisen vahvat mahdollisuudet. Taustalla ovat vuosikymmenten investoinnit pohjoismaisen yhteiskunnan perusrakenteisiin, esimerkiksi terveydenhuoltoon, koulutukseen ja niiden toimintaan liittyvän tiedon keräämiseen. Nyt syrjäinen sijaintimme, väestörakenteemme erikoisuus eli polveutumisemme pienestä perustajaväestöstä, kattavat terveys-

rekisterimme, kaiken kattava henkilötunnuksemme, epidemiologisen tutkimuksen perinne ja suuret väestöaineistojen näytekokoelmat ovat asettaneet meidät kansainvälisen genomitutkimuksen keskiöön. Myös suomalaiset nopeasti laajenevat ja kehittyvät biopankit luovat uusia mahdollisuuksia genomitutkimukselle.

Kun uusia teknologioita sovelletaan Suomen terveydenhuollon ja lääketieteellisen tutkimuksen vahvuusalueille, pystytään paitsi tuottamaan tärkeää uutta tietoa terveydestä ja sairauksista sekä niiden tehokkaammasta hoidosta ja ehkäisystä, myös luomaan uudenlaista liiketoiminnan toimintaympäristöä. Sen sijaan, että terveydenhuolto nähtäisiin pelkkänä menoeränä, sillä on potentiaalia myös hyvinvoinnin ja taloudellisen toiminnan lisääjänä. Tämän ajatuksen siivittämänä on maamme ministeriöissä kehitetty ajatusta terveydenhuollon kasvustrategiasta. Ajatuksen stimuloimana on kohdennettu suunnitelmia, kuten sosiaali- ja terveysministeriön ja Sitran yhteistyönä tuotettu kansallinen genomistrategia, lakialoite sote-tiedon toisiokäytöstä ja hallituksen kärkihankkeet genomikeskuksen, kansallisen syöpäkeskuksen ja kansallisen biopankin toiminnasta (2,3).

Genomitieto siirtymässä terveydenhuollon käytäntöön

Ennen kuin genomitietoa voidaan soveltaa käytännön lääketieteeseen, tarvitaan runsaasti tutkimusta. Useimpiin sairauksiin ja niiden alttiuksiin vaikuttavat sadat, jopa tuhannet perimän pienet muutokset, joiden kunkin vaikutus sairauteen on pieni (4). Väestössä esiintyy kymmeniä miljoonia perimävariaatioita, joiden yhteisvaikutuksista emme vielä ymmärrä juuri mitään. Niinpä vaikka voisimme sekvensoida perimämme kuinka nopeasti tahansa, oman haasteensa muodostaa tuloksen tulkinta, jota vasta opettelemme.

Samalla kun ymmärryksemme genomisen vaihtelun merkityksestä on lisääntynyt, on käynyt selväksi, että sairauksien luokittelu muuttuu molekyyli-tiedon kehittyessä. Moni tauti, jonka on aiemmin ajateltu johtuvan yhden geenin mutaatioista, onkin osoittautunut geneettises-

ti monisyisemmäksi. Myös lukuisten uusien tautiriskejä muokkaavien geenien löytäminen on osoittanut kansantautien välisiä geneettisiä yhteyksiä ja samankaltaisuuksia. Esimerkkinä tästä kehityksestä ovat vaikkapa immuunivälitteiset taudit, joista useiden riskejä muokkaavat yhteiset geenivariantit, sekä neuropsykiatriset taudit, joissa samojen perimävariaatioiden kasaantuminen näyttäisi yhdistyvän laajaan ominaisuuksien kirjoon lievista oppimisvaikeuksista skitsofreniaan (5).

Kuten kaikessa tutkimuksessa, myös genomianalyyseissä ongelma on pilkottava ymmärrettäväksi kokonaisuuksiksi. On vielä pitkä matka siihen, että ymmärretään koko perimän kaikkien variaatioiden yhteispeli ympäristön kanssa sekä se, miten tämä yhteispeli altistaa tai suojaa sairauksilta. Uusi tieto on kuitenkin avannut täysin uusia näkemyksiä sairauksien synnystä ja alaryhmistä sekä mahdollistanut uusien lääkkeiden ja hoitomuotojen kehittämisen. Koska variaatioita on paljon ja yksittäisen variaation merkitys useimmiten pieni, tarvitaan hyvin suuria aineistoja tilastollisen luotettavuuden saavuttamiseksi. Siksi suuret tietomäärät ovat genomitutkimuksessa välttämättömiä. Valmiudet tähän työhön on rakennettava askel askeleelta.

Aivan kuten viitearvot tarvitaan kaikissa terveydenhuollon laboratoriotutkimuksissa, on yksittäisen henkilön löydöksiä verrattava muihin genomeihin. Genomitutkimuksessa tällaiset viitetiedostot ovat väestökohtaisia, eikä Suomessa voida käyttää esimerkiksi englantilaisesta väestöstä kerättyä viitetietoa. Tällaisen viitetiedoston rakentaminen on yksi SISu-projektin (Sequencing Initiative Suomi) tavoitteista (6). Tavoitteena on satojentuhansien henkilöiden kattavan perimätiedon (DNA-sekvenssin) kokoaminen ja yhdistäminen terveystietoihin tutkimuksen ja terveydenhuollon tietopohjaksi. Tämä on myös yksi kansallisen genomistrategian tavoitteista. Kyseessä on merkittävän infrastruktuurin luominen, jota on joskus verrattu rautatieverkostoon, joka ei yksinään tuota juuri mitään, mutta tarjoaa mahdollisuuden liikenteelle ja toimeliaisuuden lisäämiselle. Kansallinen viitetiedosto on yksi yksilöllistetyn lääketieteen kulmakivistä.

Keskiarvojen hoitamisesta yksilöiden hoitamiseen

Näyttöön perustuva lääketiede on modernin klinisen toiminnan kivijalka. Tämän periaatteen rajoituksena on, että hoitosuosituksukset perustuvat aikaisemman tutkimuksen keskiarvoihin. Todellisuudessa varsin harva meistä on kuitenkaan joka suhteessa keskiarvoinen, mutta kykymme ottaa hoitopäätöksissä yksilöllisiä eroja huomioon on rajallinen. On ajateltu, että teknologian kehittyminen ja mahdollisuus kerätä yksilöstä suuria tietomääriä tarjoaisi välineet yksilöllisempiin sairauden hoito- ja ehkäisy päätöksiin, jotka perustuvat tutkittuun tietoon. Jotta tällaisia yksilöidymiä hoitoratkaisuja voidaan tehdä, tarvitaan taustalle suuria vertailutietovarantoja ja paljon tutkimusta, jonka avulla osattaisiin tuota tietoa tulkita.

Useissa maissa on käynnistetty yksilöllistetyn lääketieteen ohjelmia, jotka suurelta osalta perustuvat genomianalyyseihin tarjoamiin mahdollisuuksiin. Parhaiten tunnettuja ovat Ison-Britannian Genomics England -projekti, jossa sekvensoidaan 100 000:n Englannin kansallisessa terveydenhuollossa olevan potilaan perimä, presidentti Obaman Yhdysvalloissa julkistama kansallinen hanke, jossa kerätään miljoonan ihmisen täydelliset terveystiedot ja määritetään heidän perimänsä sekä Saksan opetusministeriön 360 miljoonan euron hanke, jolla vahvistetaan yksilöllistetyn lääketieteen tutkimusta ja terveydenhuollon sovelluksia (7,8,9). Suomessa kansallinen genomistrategia tähtää samankaltaisten ohjelmien käynnistämiseen.

Genomiohjelmien päämääränä on tuottaa kansalaisille paremmin suunnattua ja tehokkaampaa sairauksien hoitoa ja ehkäisyä. Käytännön sairauksien hoidon esimerkkejä voisivat olla paremmin kohdistetut syöpähoidot, jotka perustuisivat sekä kasvaimen että potilaan ominaisuuksien parempaan tuntemiseen, sydän- ja verisuonitautien ja niiden riskitekijöiden paremmin ajoitettu hoito sekä diabeteksen alaryhmien parempi tunnistaminen ja lääkeannosten ja lääkkeiden valinnan yksilöllistäminen. Uudenlaista tietoa siitä, millaisella geeniprofililla veren lipidipitoisuuksia pienentävä statiini-lääkitys tehoaa parhaiten tai miten geenitieto

auttaa arvioimaan, missä iässä ehkäisevä lääkitys olisi hyödyllistä aloittaa, kertyy jo nykyään (10).

Mahdollisuus tutkijoiden ja yritysten yhteistyöhön

Genomitiedon, terveysrekisterien, biopankkien ja väestörakenteemme tarjoamat poikkeukselliset tutkimusmahdollisuudet ovat herättäneet useiden lääkeyritysten kiinnostuksen Suomea kohtaan. Kiinnostus liittyy juuri genomitiedon soveltamiseen uusien lääkkeiden kehittämiseksi. Lääketehtaiden yhtenä ongelmana on, että uusien lääkkeiden kehittäminen on yhä kalliimpaa ja vaikeampaa. Useasti eläinkokeet eivät ole tarjonneet toivottua tietoa lääkkeiden tehosta ja turvallisuudesta, eikä hyvää rinnakkaista tai korvaavaa menetelmääkään ole ollut. Niinpä geneettistä tietoa käytetään yhä enemmän lääkekehitysprosessien alkuvaiheen tukena (11). Jos väestöstä voidaan tunnistaa henkilöitä, joilla on tietyn geenin puutos, joka suojaa esimerkiksi joltakin sydän- ja verisuonitaudilta, tällainen geenituote voisi olla hyvä lääkekehityksen kohde. Jos ihminen pärjää ilman kyseisen geenin tuotetta ja siten jopa suojautuu esimerkiksi sydän- ja verisuonitaukeilta tai diabetekselta, on se merkittävä luonnon oma koejärjestelmä, joka voi ohjata lääkkeen kehittämisen eri vaiheita (12).

Tällaisten harvinaisten poistogeenisten ihmisten tunnistaminen on Suomen kaltaisessa väestösolaatissa helpompaa kuin sekoittuneimmassa väestöissä. Koska Suomen perustajaväestö on tuhansia vuosia sitten ollut hyvin pieni, ovat tietyt tuon väestön mukana tulleet harvinaiset geenimuodot lisääntyneet noin kaksisataa vuotta sitten alkaneen nopean väestönkasvun myötä. Niinpä esimerkiksi erään sepevaltimotaudin alttiusgeenin (*LPA*) suhteen täydellisen poistogeenisiä (sekä äidiltä että isältä peritty toimiva geeni puuttuu) suomalaisia on poikkeuksellisen monta (13). Jos kyseisen geenin toimiva muoto siis puuttuu, on henkilöllä pienempi riski sairastua sepevaltimotautiin. Tällaisia henkilöitä on Suomessa arviolta noin 35 000, muissa Euroopan väestöissä vain murto-osa. Tämänkaltaiset löydökset ovat herättäneet teollisuuden kiinnostuksen suomalaisen yhteistyöhön.

Lääketeollisuudessa nykytrendi on toimia yhteistyössä akateemisten tutkimusryhmien kanssa. Akateemisten toimijoiden kannalta erityisen kiinnostavia ovat lääkekehityksen alkuvaiheen yhteistyöt, joita kutsutaan ”pre-competitive-yhteisöiksi” (14). Ne ovat tavanomaisia tutkimusprojekteja, eikä niihin liity immateriaalioikeudellisia sitoumuksia, vaan tutkimustulokset ovat vapaasti julkaistavissa. Parhaimmillaan näissä yhdistyy molempien osapuolien vahvin osaaminen. Juuri tällaisissa projekteissa Suomella on merkittäviä yhteistyömahdollisuuksia. Voimme käyttää suurten keräysten ja biopankeissa säilytettyjen näytteiden tuottamia genomi- ja terveystietoja *LPA*-geenin kantajien kaltaisten poistogeenisten henkilöiden tunnistamiseen, tutkia heidän esiintyvyyttään ja valikoiduissa tapauksissa kutsua heitä lisätutkimuksiin. Tällaisia tutkimuksia työtetään jo useamman lääketehtaan yhteisrintamalla suomalaisten toimijoiden kanssa. Näissä tutkimuksissa on usein tilaa myös kotimaisille kaupallisille toimijoille muun muassa geneettisten data-analyysi- ja tulkintapalveluiden, päätöksenteon tuen ja tietotekniikkaratkaisujen tarjoamisessa. Suomalaisilla voi olla keskeinen merkitys uusien, paremmin räätälöityjen hoitomuotojen kehittämisessä ja taloudellisen toiminnan piristämässä.

Lopuksi

Uuden teknologian mahdollistama suurten tietomäärien tuottaminen ja analysoiminen uudistaa merkittävästi lääketieteellistä tutkimusta ja vaikuttaa tulevaisuuden lääketieteen käytäntöihin. Tässä uudistuksessa Suomella on mahdollisuus olla keskeinen toimija. Muutos on kuitenkin maailmanlaajuinen, ja Suomen on itse huolehdittava valmiudestaan siihen. Onnistuessaan uudenlainen tutkimus auttaa paremmin kohdentamaan terveydenhuollon resursseja, tarjoamaan yksilöllistetympää hoitoa ja stimuloimaan uuteen teknologiaan perustuvaa liiketoimintaa. ■

* * *

Artikkeli on päivitetty ja muokattu aiemmin Paulon säätiön 50-vuotisjuhlanumerossa ilmestyneestä kirjoituksesta ”Big data mullistaa lääketieteellisen tutkimuksen”.

KIRJALLISUUTTA

1. Global Alliance for Genomics and Health [verkkosivu]. genomicsandhealth.org.
2. Terveystieteen tutkimus- ja innovaatiotoiminnan kasvustrategia. Työ- ja elinkeinoministeriön raportteja 12/2014.
3. Parempaa terveyttä genomitiedon avulla: kansallinen genomistrategia. Työryhmän ehdotus. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 24/2015.
4. GWAS Catalog: the NHGRI-EBI catalog of published genome-wide association studies [verkkotietokanta]. <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>.
5. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, ym. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *BioRxiv*, julkaistu verkossa 16.4.2016. DOI <https://doi.org/10.1101/048991>.
6. Sequencing Initiative Suomi (SISu) [verkkotietokanta]. www.sisuproject.fi.
7. Genomics England [verkkosivu]. www.genomicsengland.co.uk.
8. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372:793–5.
9. German National Cohort (GNC) consortium. The German National Cohort: aims, study design and organization. *Eur J Epidemiol* 2014;29:371–82.
10. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, ym. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;385:2264–71.
11. Nelson MR, Tipney H, Painter JL, ym. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet* 2015;47:856–60.
12. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, ym. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–99.
13. Lim ET, Würtz P, Havulinna AS, ym. Distribution and medical impact of loss-of-function variants in the Finnish founder population. *PloS Genet* 2014;10:e1004494.
14. Barnes MR, Harland L, Foord SM, ym. Lowering industry firewalls: pre-competitive informatics initiatives in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:701–8.

AARNO PALOTIE, LKT, professori

Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto
The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Yhdysvallat
Massachusetts General Hospital, Boston, Yhdysvallat

SAMULI RIPATTI, FT, professori

Kansanterveystieteen osasto, Helsingin yliopisto
Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto
Wellcome Trust Sanger Institute, UK

SIDONNAISUUDET

Aarno Palotie: Johtokunnan tms. jäsenyys (Pfizer Genetics Scientific Advisory Panel)

Samuli Ripatti: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Finland establishing the internet of genomics and health data

Genomic data, i.e. measurement of variation in the complete genome has revolutionized genetic research and changed our understanding of the pathogenetic mechanisms of diseases. Genomic data in combination with Finnish special strengths – population history, the nation's comprehensive health records and a strong research tradition in genetic epidemiology – has made Finland a testing laboratory for diseases of public health importance. At the same time, genomic research has changed into statistical evaluation of large masses of data – big data. New research knowledge is now descending to the prevention and treatment of diseases, and this will affect future medical practices. In this reform, Finland has a chance to be a key player. The change is, however, global, and the world will not wait that Finland is ready, but instead we have to take care of it ourselves. When successful, new kind of research will help better allocate health care resources, provide more individualized care and stimulate businesses based on new technology.