



Markus Perola ja Helena Kääriäinen

Suomalaisen genetiikan suuri tarina: vaikuttavuutta ja isoja odotuksia

Genomitiedon hyödyntäminen on laajentunut Suomessa harvinaissairauksien diagnostiikasta kansantautien tutkimukseen. Kliininen genetiikka on jo tuonut vaikuttavuutta harvinaissairauksien ja kansantaudeista muun muassa syövän hoitoon sekä mahdollistanut yksilöllisempiä hoitopäätöksiä. Suomalaisen tautiperinnön ja isolaation ansiosta olemme olleet genomitutkimuksen eturintamassa. Koko genomien kattavat menetelmät tarjoavat uusia työkaluja sairastumisriskien arviointiin. Genomitieto voi kuitenkin mullistaa koko lääketieteellisen ajattelun vasta, kun sitä hyödynnetään väestötasolla osana rutiinidiagnostiikkaa ja päätöksentekoa. Tämä vaatii investointeja, koulutusta ja eettistä ohjausta.

Tieto ihmisen genomista on lisääntynyt vuosi vuodelta, ja samalla genomien tutkimisen teknologia on kehittynyt yhä saavutettavammaksi myös terveydenhuollon tarpeita ajatellen. Geneettisiä tutkimuksia käytetään jo kaikilla lääketieteen kliinisillä erikoisaloilla.

Suomi sai esiintyä genomitutkimuksen pioneerina tautigeenien tunnistamisen alkuvuosina, jolloin asutushistoriamme muokkaama geeniperimä helpotti erityisesti suomalaisen tautiperinnön tautien geenien tunnistamista. Emme ole nykyäänkään takarivissä: biopankkikokoelmamme ja lukuisat terveydenhuoltomme kansalliset rekisterit ovat mahdollistaneet tutkimushankkeiden laajenemisen harvinaisista monogeenisistä sairauksista kansantauteihin liittyviin sairastumisalttiuksiin asti. Mutta onko kaikki tämä mullistanut lääketieteen niin kuin toistuvasti on ennustettu? Tässä artikkelissa pohdimme nykytilannetta neljästä eri näkökulmasta.

Harvinaistautilääkäriin näkökulma, esimerkkinä INCL-tauti

Kun yksivuotias lapsi alkaa menettää jo opittuja taitojaan, herää lastenneurologin mielessä infantiilisen neuronaalisen seroidilipofuskinoo-

sin (INCL) epäily. Tämän suomalaisen tautiperintöön kuuluvan taudin kuvasi aikoinaan lastenneurologi Pirkko Santavuori, ja pitkään diagnoosi oli tapana asettaa tukeutuen hänen kliiniseen osaamiseensa. Sittemmin diagnoosi opittiin varmistamaan peräsuolen seinämän biopsiassa havaittavien histologisten muutoksien perusteella.

Nykyään tautia kutsutaan usein CLN1-taudiksi, jolloin se asettuu osaksi neuronaalisten seroidilipofuskinosien ryhmää. Tautidiagnoosi varmistetaan tai suljetaan pois geenitestillä: tämän Suomeen rikastuneen sairauden taustalla on lähes aina *PPT1*-geenin suomalainen valtamutaatio, joka sopii suomalaiseen tautiperintöön. Suomalaisen tautiperinnön tutkimus jatkuu, ja se on erottamaton osa Suomen genetiikan tutkimuksen historiaa ja nykypäivää (1,2). Viime vuosina on löydetty neljä uutta suomalaisen tautiperinnön kriteerit täyttävää sairautta (**TAULUKKO**).

INCL on vaikea ja nopeasti etenevä aivosairaus, jota sairastava lapsi taantuu muutamassa vuodessa täysin autettavaksi, sokeutuneeksi potilaaksi, jonka elämä päättyy pitkän sairauden riuduttamana noin kymmenvuotiaana. Suurin osa perheistä haluaa välttää toisen sairaan lapsen syntymisen alkio- tai sikiödiagnostiikan avulla. Usein vanhemmat kysyvät, olisiko jo en-

TAULUKKO. Suomalaisen tautiperinnön tähän mennessä tunnistetut taudit yleisesti käytettyine lyhenteineen (1,2).

Sairaus	Selitys tai lyhenne
Aivojen paksupoimuisuus	Lievä tai keskivaikkea kehitysvamma, APP
Autoimmuunipolyendokrinopatia	Monioireinen endokrinopatia, APECED
Aspartyyli-glukosaminuria	Etenevä kehitysvamma, AGU
B ₁₂ -vitamiinin valikoiva imeytymishäiriö	Megaloblastinen anemia, IGS1
Cohenin oireyhtymä	Kehitysvammaoireyhtymä, COH1
Cornea plana congenita	Lievä näkövammaisuus, CNA2
Diastrofinen dysplasia	Luuston kasvuhäiriö, DTD
Etenevä mykloninen epilepsia	EPM1
FSH-reseptori-oireyhtymä	Munasarjojen toimintahäiriö, FSH-RO
GRACILE-oireyhtymä	Letaali maitohappoosidoosi
Hakolan tauti	Etenevä luusto-oireinen dementia, PLOSL
Hervan tauti	Letaali synnynnäinen kontraktuuroireyhtymä, LCC1
Hyperornitinemia, suoni- ja verkkokalvon rappeuma	Etenevä näkövamma, HOGA
Hydroletalusoireyhtymä	Letaali rakennepoikkeamaoireyhtymä, HLS
Infantiilinen neuronaalinen seroidilipofuskiinosis	Varhainen etenevä enkefalopatia, CLN1
IOSCA-oireyhtymä	Varhainen spinoserebellaarinen ataksia
Juveniili neuronaalinen seroidilipofuskiinosis	Lapsuusiän etenevä enkefalopatia, CLN3
Korioideremia	Etenevä näkövamma, CHM
Lihäs-silmä-aivo-oireyhtymä	Vastasyntyneen monioireinen neurologinen sairaus, MEB
Lysinuurinen proteiini-intoleranssi	Monioireinen kasvuhäiriö, LPI
Meckelin oireyhtymä	Letaali rakennepoikkeamaoireyhtymä, MKS1, MKS6
Meretojan tauti	Suomalaistyyppinen aikuisiän amyloidoosi, FAF, HGA
Mulibrey-nanismi	Monioireinen kasvuhäiriö, MUL
Myöhäisinfantiilinen neuronaalinen seroidilipofuskiinosis	Leikki-iän etenevä enkefalopatia, CLN5
Myöhään alkava spinaalinen motoneuronisairaus	SMAJ
Nonketoottinen hyperglysinemia	NKH
PEHO-oireyhtymä	Etenevä monioireinen enkefalopatia
PEPCK-C-puutos	Hypoglykemiaa aiheuttava aineenvaihduntasairaus, PCKDC
Pohjoisen epilepsia	Neuronaalinen seroidilipofuskiinosis, EPMR, CLN8
RAPADILINO-oireyhtymä	Rakennepoikkeama-syöpäriskioireyhtymä
Retinoskiisi	Näkövamma, RS1
Rusto-hiushypoplasia	Monioireinen luuston kasvuhäiriö, CHH
Sallan tauti	Etenevä monioireinen kehitysvammaisuus, SD
Synnynnäinen kloridiripuli	Vastasyntyneenä alkava ripuli, DIAR1
Synnynnäinen laktasiinipuutos	Vastasyntyneenä alkava ripuli, CLD
Synnynnäinen luuytimen vajaatoiminta ja verisyöpäherkkyys	SLVV
Synnynnäinen nefroosi	Munuaisensiirtoa edellyttävä vaikea nefroosi, CNF
Tibiaalinen lihasdystrofia	Lievä aikuisten lihasrappeumatauti, TMD
Tyyppin 3 Usherin oireyhtymä	Kuulonäkövamma, USH3
Vuopalan tauti	Letaali selkäytimen etusarven tauti, LAAHD

simmäisen lapsen tauti voitu välttää. Harvinais-tautilääkäri tietää hyvin, että vastaanlaisten peittyvästi periytyvien tautien kantajien se-
lonta väestöstä olisi periaatteessa ollut toteu-
tettavissa jo parikymmentä vuotta sitten, mutta

siihen ei ole ryhdytty, koska kantajaseulontaan
liittyvät monimutkaiset eettiset kysymykset
johtaisivat äärimmäisen vaikeisiin pohdintoi-
hin. Siksi perheen ensimmäisen sairaan täytyy
syntyä ennen kuin sairauden riski havaitaan.

Lastenneurologit ja perinnöllisyyslääkärit tuntevat INCL-taudin hyvin, mutta vastaanotoille tulee myös kaiken aikaa harvinaispotilaita, jollaisia harvinaistautilääkäri ei tiedä koskaan ennen kohdanneensa. Silloinkin geenitestillä voidaan löytää diagnoosi: sopivilla geenitestipaneeleilla tai tutkimalla kaikki tunnetut geenit eksomisekvensoinnilla saatetaan löytää oirekuvaan sopiva geenitausta, ja sen myötä osataan kertoa taudin ennusteesta ja periytymisestä. Diagnoosi joudutaan yhä harvemmin perustamaan pelkästään oirekuvan pikkutarkkaan analysointiin.

Harvinaistautilääkäri haaveilee ajasta, jolloin vaikeisiin harvinaissairauksiin olisi spesifinen hoito. Osaan monogeenisistä eli yhden geeniparin virheistä johtuvista sairauksista onkin kehitetty geenitiedon avulla läike tai geenivirheen korjaava hoito (3,4). Tällaiset hoidot ovat toistaiseksi erittäin kalliita, ja niiden mahdollistaminen supistuviin hyvinvointibudjetteihin on hyvin vaikeaa, erityisesti kun hoitoja kehitetään yhä uusiin tauteihin. Ehkä olisi parempi aloittaa väestön kantajaseulonta, jonka avulla edes osa harvinaissairauksista pystyttäisiin välttämään.

Syöpää hoitavan klinikon näkökulma, esimerkkinä paksusuolisyöpä

Kun kolonoskopiassa näkyy jo syöväksi asti edennyt paksusuolikasvain, on edessä yleensä leikkaus. Hoitavalla kirurgilla on kuitenkin paljon muutakin mietittävää. Jos potilas on nuorehko, alle 50-vuotias, ja erityisesti jos muutamalla lähisukulaisellakin on syöpä suolistossa tai kohdunrunkosyöpä, herää kysymys periytyvästä paksusuolisyöpäalttiudesta. Tämä alttius voi liittyä Lynchin oireyhtymään, joka on aiemmin tunnettu nimellä periytyvä epäpolypoottinen paksusuolisyöpä (HNPCC). Lynchin oireyhtymä johtuu pääasiassa *MLH1*-, *MSH2*-, *MSH6*- tai *PMS2*-geenin mutaatiosta. Kirurgi voi päätyä tutkimaan potilaan verinäytteestä nuo Lynchin oireyhtymään liittyvät geenit. Jos löytyisi mutaatio esimerkiksi *MLH1*- tai *MSH2*-geeneistä, joiden aiheuttama syöpäriski tunnetaan parhaiten, vaikuttaisi löydös leikkauksen suunnitteluun (5). Suolta kannat-

taisi ehkä poistaa enemmän kuin onkologiselta kannalta olisi välttämätöntä, koska uuden paksusuolisyövän riski saadaan näin pieneneväksi.

Lynchin oireyhtymää aiheuttavien geenien mutaatiotestaus tuli mahdolliseksi jo 1990-luvulla. Testiä on siitä alkaen voitu tarjota lähisukulaisille, yleensä kliinisen genetiikan yksikön tuella. Näin sukulaiset voidaan jakaa kahteen ryhmään: mutaation perineisiin ja siltä säästyneisiin. Ensin mainituille suunnitellaan elinikäinen kolonoskopiaseuranta, ja heitä myös ohjeistetaan muiden oireyhtymään liittyvien syöpien riskin osalta. Jälkimmäisiä voidaan rauhoittaa kertomalla, että suvun syöpätaipumus ei ole heille periytynyt. Ennen näiden geenien tunnistamista kaikkia sukulaisia piti pyrkiä seuraamaan, jotta paksusuolisyöpä saataisiin todettua varhaisessa, parhaimmillaan vielä hyvänlaatuisessa vaiheessa.

Genetiikan soveltaminen ei kuitenkaan pysähdy tähän. Kasvainkudokseen syntyneet mutaatiot voivat auttaa lääkehoidon suunnittelussa. Jos päädytään solunsalpaajahoitoon, on ehdokkaana usein jokin fluoropyrimidiinilääkkeistä, joiden aineenvaihduntaa genetiikka säätelee, eli avuksi tarvitaan farmakogenetiikka. Muutama prosentti väestöstä metaboloii näitä lääkkeitä heikosti, jolloin vaikeat, jopa kuolemaan johtavat haittavaikutukset ovat mahdollisia. Potilaalle tuleekin siis muistaa tehdä *DPYD*-geenitesti (6). Jos hän olisi perinyt kyseisen geenin toimintaa haittaavan variantin toiselta tai molemmilta vanhemmiltaan, pitäisi lääkeannos mitoittaa selvästi pienemmäksi.

Kirurgi ja potilas arvostavat toki näitä mahdollisuuksia, joiden turvin säästetään niin karsinomasta, ihmishenkiä kuin jopa rahaakin, kun mahdolliset syövät päästään hoitamaan ajoissa eikä osa sukulaisista tarvitse lainkaan seuranta. Mutta tietysti houkuttelee ajatella, mitä uusia mahdollisuuksia kehittyvä genomiikka sovelluksineen voisi vielä tuoda. Päästäisiinkö potilaan mahdolliset uudet kasvaimet tunnistamaan kolonoskopiaa herkemmin tutkimalla hyvin varhaisen syöpäkudoksen tuottamia löydöksiä potilaan verenkierrossa? Tai voitaisiinko kasvain luokitella geenitutkimuksin sellaiseksi, että se olisi hoidettavissa tukemalla potilaan immuunipuolustusta ja muilla vielä kehitteillä

olevilla lääkemuodoilla ilman leikkausta? Miten käynnissä olevat rokotekokeilut vaikuttavat? Ulosteen vereen perustuvat seulontatestit auttavat löytämään oireettomia suoliston syöpiä, mutta voitaisiinko väestön seulonnassakin päätyä vielä herkempiin genomitutkimuksen myötä kehitettyihin menetelmiin? Syöpälääkärille potilaan yksilöllinen profilointi eri omiikoin onkin yhä arkipäiväisempää (7). Kokonaisuutena nämä ovat toistaiseksi pääosin tutkimus- ja pilottikäytössä, laaja käyttöönotto edellyttää vielä riittävää vaikuttavuus- ja kustannusnäyttöä sekä kansallisia suosituksia (8).

Perusterveydenhuollon näkökulma

Perusterveydenhuollon lääkäri lukee uteliaana Aikakauskirjaa: genomiikka näyttää tuovan yhä uusia jännittäviä mahdollisuuksia diagnosoinnin ja hoidon tueksi. Hänen potilasaineistossaan ei kuitenkaan tunnu juuri mikään muuttuvan. Alkoholien ja huumeiden aiheuttamat ongelmat, ylipaino, vanhuus ja yksinäisyys sekä mielenterveyden haasteet kuormittavat hänen työpäiväänsä.

Mitä geenitestejä olisi tarjolla? Laktoosi-intoleranssin diagnosointiin on tarjottu geenitestiä jo parikymmentä vuotta (9). Diagnoosihan on toki myös aika luotettavasti tehtävissä ruokavaliota ja oireita tarkkailemalla? Jos potilaan kolesteroliarvot ovat todella suuret, saattaa hänellä olla vallitsevasti periytyvän geenivirheen aiheuttama perheellinen hyperkolesterolemia (FH). FH-taudin geenianalyysi auttaa kolesterolilääkkeiden korvattavuuden saamisessa, vaikkakin korvattavuuden voi saada vielä myös ilman geenitestiä (www.kela.fi/laake211). Testin tuloksesta olisi myös apua, jos haluttaisiin selvittää lähisukulaisten tilannetta. Erityisesti pikkulasten suurien kolesteroliarvojen varhainen havaitseminen voisi parantaa merkittävästi heidän ennustettaan. Tällaisiin laajempiin sukuseveltelyihin ei hyvinvointikeskuksen arjessa ole kuitenkaan aikaa.

Hoitaessaan ihmisiä, joilla on tyyppi 2 diabetes, mielenterveysongelma tai kohonnut verenpaine, nykyinen perusterveydenhuollon kollega keskittyy nimenomaan hoitamaan näitä potilaitaan, ja käytännössä genetiikka tulee nykyään

harvemmin esiin muussa kuin anamneesissa suvun tautihistoriaa kysellessä. Silti häntä usein askarruttaa, miksi juuri tämän potilaan verenpaine on koholla, miksi tämä diabetespotilas reagoi hoitoon eri tavoin kuin joku toinen ja miksi juuri tämän potilaan herkkä mieli ei tunnu kestävän kolhuja. Onko taustalla syntymässä saatu geneettinen alttius vaiko vain elämän vaikeuksien aiheuttama tilanne? Olisi hienoa, jos mahdollisia geneettisiä taustasyitä opittaisiin tunnistamaan ja siten ehkä räätälöimään sairauksien ehkäisyä ja hoitoa yksilöllisemmin. Ehkä perusterveydenhuollon kollega kaipaisi koulutusta siitä, millaisia genomisia testejä jo nyt olisi tarjolla ja mitä ehkä odotettavissa lähivuosina.

Tutkimuksen näkökulma

Kun sairauksien taustalla olevien geenien tunnistaminen 1990-luvun alkupuolella lähti lentoon, olivat suomalaiset tutkijat tuon kehityksen kärjessä. Suomalaisen tautiperinnön taudit olivat ensimmäisiä monogeenisiä sairauksia, joiden taustalla olevat geenit löytyivät ilman, että tautien proteiinitason virheistä olisi vielä tiedetty mitään. Tätä tutkimustyötä olivat edistämässä erityisesti professorit Albert de la Chapelle ja Leena Palotie. Geenit olivat tuohon aikaan löydettävissä hyvin työläällä geenikytkentätutkimuksella, jonka mahdollistivat lukuisten suomalaisten kliinikoiden tunnistamat potilaat ja suvut. Erityisesti professorien Reijo Norio ja Jaakko Perheentupa nimet nousivat esiin, sillä he eivät ainoastaan koonneet potilaita sukutietoineen vaan myös loivat suomalaisen tautiperinnön käsitteen (10). He ymmärsivät, että väestöhistoriamme oli luonut kansallisen isolaation, jota paikalliset isolaatit edelleen muovasivat niin, että yksittäiset mutaatiot rikastuivat Suomeen tai joillekin maamme alueille ja pulpahtivat siellä esiin harvinaisina tautitapauksina. Kun geenitutkijat tunnistivat tautigeenejä ja löysivät tautia aiheuttavat Suomeen rikastuneet niin sanotut valtamutaatiot, tulivat Norion ja Perheentuvan teoriat todistetuiksi.

Paksusuolisyöpä. Suomalaistutkijat tekivät vastaavaa etulinjan tutkimusta periytyvän paksusuolisyöpäalttiuden geenitaustan selvit-

tämisessä ja sukujen hoidon järjestämisessä. Asetelma oli samantapainen kuin suomalaisen tautiperinnön taudeissa. Kaiken pohjana olivat professori Jukka-Pekka Mecklinin väitöskirjaansa varten kokoamat suuret, keski-suomalaiset suvut, joiden avulla de la Chapellen tutkimusryhmä alkoi selvittää syöpäalttiutta aiheuttavia geenejä ja niiden solutasen mekanismeja. Tämä pioneerityö on johtanut kiinteään monitieteelliseen suomalaiseen yhteistyöhön ja lukuisiin merkittäviin havaintoihin, jotka ovat todentuneet muun muassa mittavina kansallisina ja kansainvälisinä rahoituksina, yli 50 väitöskirjana ja useana professuurina.

LQTS. Vastaavasti professori Kimmo Kontulan ja kardiologi, dosentti Heikki Swanin ryhmät tunnistivat suomalaisen pitkä QT -oireyhtymän (LQTS) keskeiset perustajamuunnokset ja osoittivat, että neljä *KCNQ1/KCNH2*-varianttia kattaa jopa noin 70 % diagnosoiduista suvuista ja että toisen sydämen rytmihäiriöille altistavan oireyhtymän, katekoliaminergisen monimuotoisen kammiotakykardian (CPVT), aiheuttavat *RYR2*-geenin mutaatiot (11,12). Tämä tutkimus loi perustan kohdennetulle suomalaiselle geenitestaukselle ja riskinarvioinnille LQTS- ja CPVT-suvuissa sekä kokosi varhaisen mekanistisen kokonaiskuvan CPVT:stä.

Kansantautien genetiikkaa

Kaksostutkimukset toivat jo varhain esiin sen, että geneettinen alttius vaikuttaa monien yleisten sairauksien riskiin, mutta ympäristökijät ja elintavat muokkaavat merkittävästi tämän alttiuden toteutumista. Vertailemalla identtisten ja epäidenttisten kaksosten sairastavuutta pystytään arvioimaan geenien ja ympäristön suhteellista merkitystä monien kansantautien, esimerkiksi sydän- ja verisuonitautien, diabeteksen ja masennuksen synnissä. Suomessa kansantautien perinnöllisyyden osalta uraauurtavaa työtä ovat tehneet suomalaiset kaksostutkijat, professorit Markku Koskenvuo ja Jaakko Kaprio. Heidän jo vuonna 1975 aloittamansa suomalainen kaksostutkimusprojekti, joka yhä jatkuu, on saumattomasti siirtynyt pelkkiin rekistereihin perustuvasta tutkimuksesta genomia ja muuta omiikkaa hyödyntävään työhön (13,14).

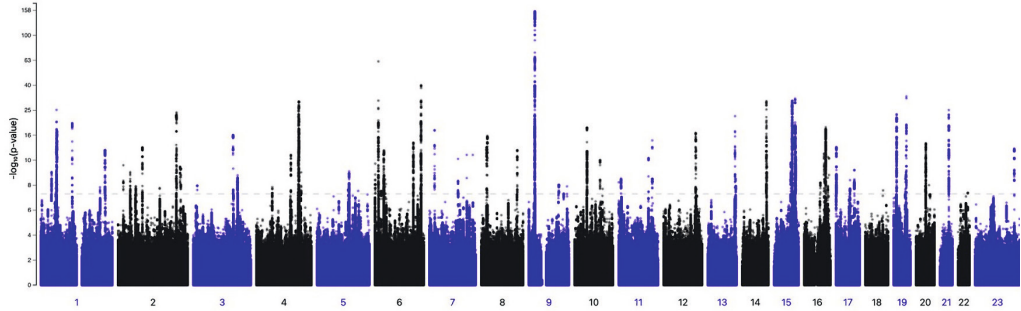
Ydinasiat

- ▶ Suomalaisen geeniperimän ja isolaation hyödyntäminen on jatkunut suomalaisen tautiperinnön läpimurroista biopankki- ja rekisteripohjaiseen kansantautitutkimukseen.
- ▶ Nämä genomiprojektit ovat paljastaneet uusia tautimekanismeja.
- ▶ Genomitieto tehostaa harvinaissairauksien diagnostiikkaa ja ohjaa syövän hoitoa.
- ▶ Genomitiedon hyöty realisoituu kaikilla erikoisaloilla vasta, kun saataville tulee koulutusta ja arjen työvälineitä kantajaseulonnoista farmakogenetiikkaan.
- ▶ Suomen kilpailuetu syntyy kliinisen ja tutkimusinfrastruktuurin liitosta (kliininen ja teknologinen osaaminen, rekisterit ja biopankit), joka mahdollistaa uudet löydökset ja nopean polun vaikuttavuuteen.

GWAS. Monitekijäisten kansantautien tutkimuksen pankin räjäytti genomilaajuinen assosiaatiotutkimus (genome-wide association study, GWAS). Siinä kartoitetaan osallistujien perimä sadoillatuhansilla geenimerkeillä, joiden assosiaatiota eri tauteihin ja ominaisuuksiin voidaan tutkia loppujen lopuksi aika tavallisilla tilastollisilla menetelmillä. GWAS-tutkimuksia on tehty kymmeniätuhansia, ja niiden avulla on tunnistettu lukuisia geenilokuksia ja variantteja, jotka selittävät eri kansantautien perimää. Menetelmä ei aseta ennako-odotuksia mistään yksittäisistä geeneistä vaan olettaa ainoastaan, että perimä selittää tautia ainakin osin. Tämä taktiikka on tuonut tietoon useita yllätyksiä monen kansantaudin etiologiasta ja siten avannut uusia mahdollisuuksia tautien ehkäisemisen ja hoidon tutkimukseen.

Erinomainen esimerkki tällaisesta yllätyksestä on 9p21-lokus, joka nousi esiin sepelvaltimotaudin GWAS-tutkimuksissa ilman aiempaa biologista hypoteesia (15). Alueella ei sijaitse yhtään proteiinia koodaavaa geeniä eikä se liity tunnettuihin riskitekijöihin, kuten kolesteroliin tai verenpaineeseen. Silti sen yhteys sepelvalti-

56650 cases
443698 controls



KUVA. Manhattan-kaavio GWAS:stä sepelvaltimotautipäätetapahtuma päätetapahtumana. Aineistona FinnGen-versio 12 (https://r12.finnngen.fi/pheno/I9_CHD). Jokainen piste kuvaa geenimerkin tautiassosiaation tilastollista merkitsevyyttä. Kromosomit ovat vaaka-akselilla 1–22, 23 on X-kromosomi. Y-kromosomia ei analysoitu. Musta ja sininen väri erottavat viereiset kromosomit toisistaan. Pystyakseli kuvaa assosiaation tilastollista merkitsevyyttä: se on p-arvon negatiivinen kymmenkantainen logaritmi ($-\log_{10} p$), joten mitä pienempi p-arvo, sitä korkeammalla piste on. Kromosomissa 9 näkyy korkea ”piikki”, joka sijaitsee tekstissä mainitussa 9p21-lokuksessa. Katkoviiva kuvaa yleistä genomisen merkitsevyyden raja-arvoa.

motautiin on toistuvasti vahvistettu useissa väestöissä, myös suomalaisväestössä (**KUVA**). Sen vaikutus näyttää liittyvän verisuoniston solujen toiminnan säätelyyn ei-koodaavan RNA:n välityksellä. Tämä löydös ei olisi todennäköisesti koskaan löytynyt kohdennetuilla kandidaattigeenitutkimuksilla, ja se osoittaa hypoteesittoman lähestymistavan voiman monitekijäisten tautien perinnöllisen taustan paljastamisessa.

Suomessa GWAS-tutkimuksen selvä johtotähti on ollut FinnGen-projekti (www.finnngen.fi) (16). Projektissa on jo kerätty ja analysoitu GWAS-menetelmällä yli puolen miljoonan Suomen asukkaan perimä, ja tätä geenitietoa on analysoitu vertaamalla suomalaisia terveystietorekisteritietoja. Professori Aarno Palotien visioima ja ohjastama projekti on, suomalaisten biopankkien tukemana, nykyisin yksi maailman suurimmista perimäkartoitusprojekteista. Oletusten mukaisesti tutkimuksessa on jo löydetty satoja tauteihin ja ominaisuuksiin assosioituvia geenivariantteja, jotka esiintyvät pääasiassa tai ainoastaan suomalaisperäisessä väestössä. Nämä vain suomalaisissa näkyvät variantit osoittavat geneettisen isolaattimme voiman uusien tautimekanismien kartoittamisessa, mitä jo monet tässä artikkelissa aiemmin mainitut geenitutkijat ovat hyödyntäneet (17).

PRS. GWAS-tutkimukset ovat mahdollistaneet myös tautien ja ominaisuuksien polygeenisen riskin arvioinnin, ja tämä voidaan

tiivistää henkilökohtaiseen polygeeniseen riskisummaan (polygenic risk score, PRS) (18). PRS yhdistää suuren joukon yksittäisiä, riskivaikutukseltaan pieniä geenivariantteja yhdeksi summamuuttujaksi, joka kuvaa yksilön perinnöllistä alttiutta tiettyyn sairauteen. Tällaisten riskimuuttujien avulla voidaan joissain tautiryhmissä, kuten sepelvaltimotaudissa ja tyyppin 2 diabeteksessa, tunnistaa suuren riskin yksilöitä jopa tarkemmin kuin yksittäisten kliinisten riskitekijöiden perusteella. PRS ei kuitenkaan ole deterministinen, vaan sen vaikutus riippuu aina myös ympäristötekijöistä ja elintavoista. Käyttökelpoisuuden parantamiseksi PRS vaatii jatkuvaa validointia eri väestöissä ja kliinisissä konteksteissa, eikä sen kliininen arvo ole vielä varmistunut (19).

Onko genomitieto mullistanut lääketieteen?

Geeni- ja genomitutkimukset, tautien uudelleenlainen ymmärtäminen ja genomitiedon siivittävä lääkekehitys ovat rantautuneet suomalaisen klinikon arkeen vähä vähältä. Siksi muutoksen mittavuutta on vaikea aistia. Monet asiat ovat todella mullistuneet, mutta muutos on ollut huomaamaton kuin maan kohoaminen Pohjanlahdella. Kaikki muukin lääketiede ja maailma ympärillämme muuttuu vauhdilla, joten kaiken muuttuminen tuntuu kuuluvan asiaan.

Voisiko genomitutkimus lähivuosina tuoda kliiniseen työhön jotain, minkä todella aistimme mullistukseksi? Ehkä näin kävisi, jos genominen lähestymistapa toteutettaisiin koko väestön tasolla eikä vain joissain harvinaisissa tilanteissa, esimerkiksi jos jokaisen meistä genomi analysoitaisiin tavalla, joka kertoisi mahdolliset suurentuneet sairastumisriskimme ja yksilölliset reaktiomme lääkehoitoihin. Farmakogenetiikassa tämä on jo konkretisoitavissa: esimerkiksi CYP2C19-genotyyppi ohjaa klopidoogreelihoiton tehoa ja DPYD-variantit fluoropyrimidiiniannosta. Uudet mahdollisuudet haastaisivat vanhat toimintatapamme. Tällöin genomitieto voisi integroitua osaksi sähköisiä potilastietojärjestelmiä, jolloin se olisi hoitopäätöksiä tehtäessä kliinikon käytävissä yhtä luontevasti kuin laboratoriotulokset tai aiemmat diagnoosit. Algoritmit voisivat yhdistää genomisen alttiuden, elintapatiedot ja aiemmat sairaudet reaaliaikaiseksi riskiprofiiliksi, joka ohjaisi seulontoja, lääkityksen valintaa ja ennakoivaa ohjausta. Esimerkiksi nuori aikuinen, jonka sydäninfarktirisiko on suuri, saisi kutsun sepelvaltimotautiriskin ehkäisyyn suunnattuun elintapaohjelmaan jo ennen oireiden ilmaantumista.

Lopuksi

Kansantautien kannalta monet genomitietoon liitetyt vaikuttavuuden lupaukset ovat paljolti

vielä lunastamatta. Lääketiede on hyvästä syystä varsin varovainen innostumaan alaa tietyllä tavalla mullistavista asioista, mikä tässä viitekehyksessä näkyy ehkä parhaiten farmakogenetiikan hitaassa hyödyntämisessä. On toki niin, että kehitys ei ole mahdollista ilman merkittäviä investointeja tiedonhallintaan, tietoturvaan, kliinikoiden koulutukseen ja eettisten pelisääntöjen luomiseen. Nämä pelisäännöt tulee kuitenkin luoda kiireesti, sillä genomilääketieteen kehityksen myötä eettisten ja taloudellisten kysymysten määrä ja monimutkaisuus vain lisääntyvät. Luonnollisesti Suomi ei ole yksin tämän haasteen edessä eikä ainoana kehitystä rakentamassa.

Genomitiedon arkipäiväistyminen pakottaa terveydenhuollon arvioimaan uudelleen, miten yksilöllisyys, tasa-arvo ja resurssien rajallisuus sovitetaan yhteen. Genomitiedon ja algoritmien rinnalle tarvitaan avointa viestintää ja kansantajuista koulutusta, jotta elämää ei kavenneta suoritukseksi ja myös suuri yleisö voi osallistua yhdenvertaisiin, harkittuihin hoitopäätöksiin. Ihmisen perimän syvemmän tuntemisen tulisi tulevaisuudessa myös vahvistaa autonomiaa, myötätuntoa ja yhteistä ymmärrystä – ei vain hoitojen suorituskykyä. Jos tämä yhteiskunnallinen ja ammatillinen työ kuitenkin tehdään hyvin, genomitiedon ja digitalisaation yhdistelmä voi tuoda terveydenhuoltoon osaltaan uudenlaisen vaikuttavuuden ja suunnan, jota se kipeästi tarvitsee. ■

MARKUS PEROLA, LT, kvantitatiivisen genetiikan dosentti, terveydenhuollon erikoislääkäri
Tutkimusprofessori, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, väestö-osasto, hyvinvointiseurantayksikkö
Yliopistotutkija, Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, tutkimusohjelmayksikkö
Hallituksen puheenjohtaja, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim

HELENA KÄÄRIÄINEN, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, tutkimusprofessori
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

VASTUUTOIMITTAJA
Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Markus Perola: Apuraha (Business Finland, FinnGen-projekti), luottamustoimet (HUS:n alueellinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta, puheenjohtaja), hankkeet (PALKO, varajäsen ja seulontajaoston jäsen), muut sidonnaisuudet (Biopankkien Osuuskunta Suomi – FINBB, asiantuntijatehtävissä konsultaatioita)

Helena Kääriäinen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Kestilä M, Ikonen E, Lehesjoki AE. Suomalainen tautiperintö. *Duodecim* 2010;126:2311–20.
2. Uusimaa J, Kettunen J, Varilo T, ym. The Finnish genetic heritage in 2022 – from diagnosis to translational research. *Di Dis Model Mech* 2022;15:dmm049490.
3. Poijärvi-Virta P, Koulu M, Virta P. Oligonukleotidilääkkeiden rakennekemialliset ja farmakologiset ominaisuudet. *Duodecim* 2025;141:1211–20.
4. Soppa I, Wartiovaara K. Mitä uutta geneettisissä hoidoissa? *Duodecim* 2025;141:1221–7.
5. Seppälä T, Mecklin JP. Lynchin oireyhtymän syöpää ehkäisevä seuranta muuttuu geenikohtaiseksi. *Duodecim* 2020;136:1867–9.
6. Saarenheimo J, Wahid N, Tornio A, ym. DPYD-geenitestausta kliinisessä käytössä. *Duodecim* 2021;137:2560–6.
7. Alanne E, Iivanainen S, Kääriäinen OS, ym. Yksilöllisen syövänhoidon edistysaskelia – MTB-toiminta ja kansallinen FINPROVE-tutkimus. *Duodecim* 2025;141:631–8.
8. Jaakkola P, Sundvall M. Syövän kohden-
nettujen lääkehoitojen tulevaisuus. *Duodecim* 2024;140:1839–44.
9. Savilahti E, Järvelä I. Uutta tietoa laktoosi-intoleranssista. *Duodecim* 2002;118:873–5.
10. Norio R. Suomalaisen tautiperinnön väli-tilinpäätös. *Duodecim* 2014;130:1791–3.
11. Fodstad H, Swan H, Laitinen P, ym. Four potassium channel mutations account for 73% of the genetic spectrum underlying long-QT syndrome (LQTS) and provide evidence for a strong founder effect in Finland. *Ann Med* 2004;36:53–63.
12. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, ym. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:485–90.
13. Kaprio J, Koskenvuo M. Genetic and environmental factors in complex diseases: the older Finnish Twin Cohort. *Twin Res* 2002;5:358–65.
14. Bogl LH, Kaye SM, Rämö JT, ym. Abdominal obesity and circulating metabolites: a twin study approach. *Metabolism* 2016;65:111–21.
15. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, ym. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357:443–53.
16. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, ym. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. *Nature* 2023;613:508–18.
17. 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.
18. Widén E, Hakaste L, Mars N, ym. Polygeeninen riskinarviointi kansantautien ehkäisyssä ja hoidossa. *Duodecim* 2025;141:889–98.
19. Schunkert H, Di Angelantonio E, Inouye M, ym. Clinical utility and implementation of polygenic risk scores for predicting cardiovascular disease: a clinical consensus statement of the ESC Council on Cardiovascular Genomics, the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, and the European Association of Preventive Cardiology. *Eur Heart J* 2025;46:1372–83.