

Genomitieto kliinikon apuna nyt ja tulevaisuudessa

Helena Kääriäinen
Tutkimusprofessori



TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS



Mistä klinikosta puhumme?

- Kliinisistä geeneetikoista eli perinnöllisyyslääkäreistä?
- Kaikista yliopistosairaalan klinikoista, esim. neurologit, pediatri, gynekologit jne?
- Kaikista klinikoista, myös terveyskeskuslääkäreistä?
- Julkisesta terveydenhuollosta?
- Yksityislääkäreistä?
- Suoraan kuluttajille markkinoitavista geenitesteistä?

Mistä klinikosta puhumme?

- Kliinisistä geeneetikoista eli perinnöllisyyslääkäreistä?
- Kaikista yliopistosairaalan klinikoista, esim. neurologit, pediatri, gynekologit jne?
- **Kaikista klinikoista, myös terveyskeskuslääkäreistä?**
- Julkisesta terveydenhuollosta?
- Yksityislääkäreistä?
- Suoraan kuluttajille markkinoitavista geenitesteistä?

Kolme eettistä näkökulmaa

- Tasa-arvon näkökulma:
 - Tuoko genomiikka sellaisia mahdollisuuksia, jotka aukeavat yhtä lailla kaikille kansalaisille vai tukeeko genomiikka osaltaan terveyseroja?
 - Esim. geeniseulonnat perhesuunnitteluvaiheessa??
- Priorisoinnin näkökulma:
 - Ovatko genomiikan uudet ulottuvuudet kiinnostavuudessaan sellaisia, että niihin uppoaa rahaa muusta terveydenhuollosta? Tai päinvastoin: kuulostavatko ne niin uusilta ja elitistisiltä, että ne torjutaan priorisointitilanteissa?
 - Esim harvinaisen taudin mutaatiotasoinen diagnoosi??
- (Muu) eettinen näkökulma:
 - Lisääkö tieto tuskaa? Voiko kehittyvä sikiödiagnostiikka sisältää syrjinnän elementtejä? Auttaako genomitieto kehittämään lääkkeitä, jotka ovat käyttökelvottoman kalliita?

Genomiikka muuttaa lääketiedettä

- Genomiikka tuo uusia lääkkeitä markkinoille
- Genomiikka tarkentaa syöpähoitoja
- Genomiikka tarjoaa uudenlaisia menetelmiä (harvinaisten) perinnöllisten tautien diagnostiikkaan
- Genomiikka luo työkaluja tavallisten kansantautien riskiprofilointiin
- Genomiikan avulla voidaan oppia kartoittamaan tautiriskien ohella myös muita ominaisuuksiamme ja taipumuksiamme tulevaisuutemme suunnittelua varten.
- **Mitä kaikkea tästä listasta klinikon kannattaisi käyttää??**

Genomiikka muuttaa lääketiedettä

- Genomiikka tuo uusia lääkkeitä markkinoille
- Genomiikka tarkentaa syöpähoitoja
- Genomiikka tarjoaa uudenlaisia menetelmiä (harvinaisten) perinnöllisten tautien diagnostiikkaan
- Genomiikka luo työkaluja tavallisten kansantautien riskiprofilointiin
- Genomiikan avulla voidaan oppia kartoittamaan tautiriskien ohella muita ominaisuuksiamme ja taipumuksiamme tulevaisuutemme suunnittelua varten.
- **Mitä kaikkea tästä listasta klinikon kannattaisi käyttää??**

Genomiikka tuo uusia lääkkeitä markkinoille

- Geeni/genomitutkimus auttaa löytämään tautimekanismeihin liittyviä molekyylejä, mihin perustuen kehitetään uusia lääkkeitä.
- Lääkkeiden ottaminen osaksi (suomalaista) terveydenhuoltoa noudattaa omaa kaavaansa:
 - Lääkkeiden teho ja turvallisuus tutkitaan lääkkeen kehittämisprosessin aikana.
 - Tähän tutkimukseen perustuen lääkkeelle myönnetään myyntilupa (Fimea tai EU komissio).
 - STM:n yhteydessä toimiva hintalautakunta vahvistaa lääkkeiden korvattavuuden.

Esimerkki: Fabryn taudin lääkehoito

- Potilaita on Suomessa muutamia kymmeniä
- Miespuolinen potilas todennäköisesti kuolee ilman hoitoa noin 50-vuotiaana ja sairastelee ennen sitä.
- Pikkupoikana aloitettu entsyymikorvaushoito todennäköisesti lisää hyviä elinvuosia ja pidentää ikää parillakymmenellä vuodella.
- Ongelmana on hoidon hinta: 200 000 – 300 000 euroa / vuosi eli lähes 1 000 000 euroa / voitettu elinvuosi.

- Naisilla tauti on lievempi

Lääkekehittely ja kolme eettistä näkökulmaa

- Tasa-arvon näkökulma?
- Priorisoinnin näkökulma?
- (Muu) eettinen näkökulma?

Genomiikka tarkentaa syöpähoitoja

- Personalized medicine: kun potilaan ja tuumorin genomia tutkitaan, löydetään sopivin hoito
 - Ennuste paranee??
 - Sivuvaikutukset vähenevät??
 - Ehkä hintakin alenee, koska tehottomia lääkehoitoja karsitaan??
- Vaikea nähdä isoja eettisiä ongelmia! Syöpähoito on joka tapauksessa kallista. Hoitoa ei onneksi anneta vuosikymmeniä, jolloin hinta ei muodostu yhtä valtavaksi kuin Fabry-esimerkissä.
- Ohjautuuko tutkimus elitistiseen suuntaan sen sijaan että tutkittaisiin kansantauteja, kehitysmaiden tauteja jne??

Genomiikka tarjoaa uudenlaisia menetelmiä (harvinaisten) perinnöllisten tautien diagnostiikkaan

- Perinteisesti harvinaisten tautien diagnostiikka on lähtenyt taudin oireista eli fenotyypistä.
- Jos geenitason diagnoosi on ollut mahdollinen, on tehty fenotyypin kannalta todennäköisimmän geenin sekvensointi (tai tunnettujen mutaatioiden hakua).
- Ellei ole tärpännyt: on jatkettu muutamaaan muun geenin tutkimiseen tai käytetty aihepiiriin liittyvää ”eksomisekvensointipakettia”.
- Lähestymistapa on ollut kallis, ja sen käyttöä on jouduttu tapauskohtaisesti harkitsemaan.

Esimerkki: Marfanin-tapainen tauti

- FBN1
- FBN1, TGFBR2 & TGFBR1
- ACTA2, CBS, COL3A1, COL5A1, COL5A2, FBN1, FBN2, MYH11, SLC2A10, SMAD3, TGFBR1, TGFBR2 (esim. 12 kpl)
- jne
- Entä MLPA?



Suunnattu eksomisekvensointi tai kaikkien eksomien sekvensointi?

- Jos taudin takana ylipäättään on eksominen mutaatio, niin se olisi jo nykytekniikoin (nopeammin, varmemmin ja ehkä jopa halvemmin) löydettävissä sekvenoimalla koko eksomi.
- Incidental findings: samalla löytyy (paljon) variantteja, joista osa voi tuoda ikävää tietoa tutkittavalle, osan merkitystä on vaikea tulkita jne.

Eettinen ongelma vai terveydenhoidollinen mahdollisuus?

- Lukemalla koko eksomi (tai koko perimä) on löydettävissä potilaan terveyden kannalta merkittäviä mutaatioita liittyen muihin kuin diagnostiikan kohteena olevaan fenotyyppiin.
- Etsitäänkö näitä, kerrotaanko ne potilaalle??
- Vrt: Green et al: ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in Medicine*(2013) 15,565–574.

Mitä diagnostisia testejä julkisen terveydenhuollon pitäisi tarjota?

- Tarvitaanko geenitason diagnoosia, jos hoito on kuitenkin oireenmukaista?
- Tarvitaanko geenitason diagnoosia, jos tauti on sen kaltainen, ettei perhe kuitenkaan harkitsisi sikiötutkimuksia ja mahdollista raskauden keskeytystä?
- Jos geenitason diagnoosin tarpeellisuus on relatiivinen, tuleeko julkisen terveydenhuollon sitä tarjota?

**(Differential)diagnostic Setting:
Patient (fetus) with manifest disease¹**

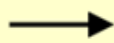


**Could genetic test result influence
case management?**

- save other diagnostic procedures³
- refine prognosis
- guide treatment/therapy

no

yes



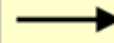
GENETIC TEST



Is there a request to assess genetic risks in family members?

no

yes

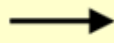


GENETIC TEST



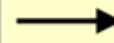
Is the lack of a genetic test-based diagnosis a burden in itself?

no



NO GENETIC TEST

yes



GENETIC TEST



Eli:

Mielestäni julkisen terveydenhuollon tulee tarjota (harvinaisten) perinnöllisten tautien diagnostisia geenitestejä!

- Elämänmittaisen taudin kanssa on monien mielestä helpompi elää, kun tietää ja ymmärtää mikä on taudin syy.
- Kuitenkin: johonkin on asetettava raja näiden testien käytössä; tämä raja kunkin lääkärin/klinikan pitää miettiä kohdallaan ja kehittyvät tekniset mahdollisuudet muovaavat sitä kaiken aikaa.
- Myös kantajatestejä, ennustavia testejä ja sikiödiagnostiikkaa tulee tarjota joustavasti perheiden tarpeiden mukaan.
- Samalla saattaisi olla järkevää tutkia joukko hoidettavien/ennalta ehkäistävien tautien geenejä?

Geenidiagnostiikka ja kolme eettistä näkökulma

- Tasa-arvon näkökulma:
 - Tasa-arvo toteutuu, jos testejä tarjotaan herkästi julkisessa terveydenhuollossa.
- Priorisoinnin näkökulma:
 - Jos käytetyt testipaketit ovat huomattavan kalliita, joudutaan priorisoinnin näkökulmaa vakavasti pohtimaan. Toisaalta: muut diagnostiset keinot kuten kuvantamiset, biopsiat, konsultaatiot jne maksavat nekin.
- (Muu) eettinen näkökulma:
 - Jotkut voivat pelätä genomitason diagnoosia eli varottava automaattisia geenitestejä: potilas/perhe aina hoitosuunnittelussa mukana. Kysymykset geenidiagnoosiin perustuvasta syrjinnästä (vakuutukset, työelämä) ovat oireisen potilaan kohdalla aika teoreettisia, mutta ennustavassa geenidiagnostiikassa nekin on otettava huomioon.

Genomiikka luo työkaluja tavallisten kansantautien riskiprofilointiin

- Tavalliset ”kansantaudit” ovat pääsääntöisesti monitekijäisiä synnyltään: taustalla on ulkoisia tekijöitä kuten elämäntapoja, altistavia ja suojaavia geenejä sekä tuntemattomia tekijöitä.
- Sairastumisriskiä voi profiloida sukuanamneesin avulla, elämäntapakuulustelulla, painon ja verenpaineen mittauksella ja myös geeniprofiloinnilla.
- Näin ei saada selville kuka sairastuu ja kuka ei, mutta riskiä voidaan saada tarkemmaksi kuin ”väestön yleinen riski”.
- On vain heikkoa näyttöä siitä, että geneettisen riskin paljastuminen oleellisesti lisääisi motivaatiota elämäntapamuutoksiin.


Esimerkkitauti: Aikuistyyppin diabetes

- Riskiä sairastua diabetekseen lisää suvun diabetes (lähes AD periytymisen kaltainen riski), ylipaino, vähäinen liikunta...
- Ehkäisy: liikunta, terveellinen ruoka, painonhallinta ja tupakoimattomuus.
- Mitä genomitietoon perustuva riskiprofilointi toisi tähän lisää?



Living well starts with knowing your DNA.

order now



Our genes make us who we are, so naturally they impact our health. By knowing your DNA, you can take steps toward living a healthier life.



Plan for the future.

Find out if your children are at risk for



Stay one step ahead.

Understand your genetic health risks.



Talk to your doctor.

Arm your doctor with information on

NAME	CONFIDENCE	YOUR RISK	AVG. RISK	COMPARED TO AVERAGE
Prostate Cancer ♂	★★★★	21.8%	17.8%	1.22x 🇫🇮
Psoriasis	★★★★	16.8%	11.4%	1.48x 🇫🇮
Restless Legs Syndrome	★★★★	2.5%	2.0%	1.25x ⚠️
Multiple Sclerosis	★★★★	0.47%	0.34%	1.37x ⚠️
Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)	★★★★	0.43%	0.36%	1.21x ⚠️
Stomach Cancer (Gastric Cardia Adenocarcinoma)	★★★★	0.28%	0.23%	1.22x ⚠️
Male Breast Cancer ♂	★★★			↑
Kidney Stones	★★★			↑
Celiac Disease: Preliminary Research	★★★			↑
Asthma	★★★			↑
Migraines	★★★			↑
Keloid	★★★			↑
Glaucoma: Preliminary Research	★★★			↑
Hodgkin Lymphoma	★★★			↑
Dupuytren's Disease	★★★			↑

NAME	CONFIDENCE	YOUR RISK	AVG. RISK	COMPARED TO AVERAGE
Gout new	★★★★	17.1%	22.8%	0.75x
Venous Thromboembolism	★★★★	9.0%	12.3%	0.73x
Colorectal Cancer	★★★★	4.2%	5.6%	0.75x
Alzheimer's Disease	★★★★	2.6%	7.2%	0.37x
Melanoma	★★★★	2.2%	2.9%	0.75x
Rheumatoid Arthritis	★★★★	1.1%	2.4%	0.45x
Parkinson's Disease	★★★★	1.1%	1.6%	0.66x
Age-related Macular Degeneration	★★★★	0.87%	6.55%	0.13x
Crohn's Disease	★★★★	0.26%	0.53%	0.48x
Exfoliation Glaucoma	★★★★	0.16%	0.75%	0.22x
Type 1 Diabetes	★★★★	0.10%	1.02%	0.09x
Celiac Disease	★★★★	0.07%	0.12%	0.58x
Primary Biliary Cirrhosis	★★★★	0.05%	0.08%	0.66x
Basal Cell Carcinoma	★★★			
Bipolar Disorder: Preliminary Research	★★★			
Pulmonary Fibrosis new	★★★			

NAME	CONFIDENCE	YOUR RISK	AVG. RISK	COMPARED TO AVERAGE
Obesity	★★★★★	54.2%	63.9%	0.85x
Coronary Heart Disease	★★★★★	40.8%	46.8%	0.87x
Atrial Fibrillation	★★★★★	29.3%	27.2%	1.08x
Type 2 Diabetes	★★★★★	27.4%	25.7%	1.06x
Lung Cancer	★★★★★	8.2%	8.5%	0.97x
Gallstones	★★★★★	6.2%	7.0%	0.88x
Chronic Kidney Disease	★★★★★	2.9%	3.4%	0.84x
Ulcerative Colitis	★★★★★	0.83%	0.77%	1.09x
Bipolar Disorder	★★★★★	0.10%	0.10%	0.94x
Scleroderma (Limited Cutaneous Type)	★★★★★	0.05%	0.07%	0.80x
Breast Cancer ♀	★★★★★	0.00%	0.00%	1.00x
Lupus (Systemic Lupus Erythematosus) ♀	★★★★★	0.00%	0.00%	1.00x
Bladder Cancer	★★★			
Alopecia Areata	★★★			
Paget's Disease of Bone	★★★			
High Blood Pressure (Hypertension)	★★★			

NAME	CONFIDENCE	YOUR RISK	AVG. RISK	COMPARED TO AVERAGE
Prostate Cancer ♂	★★★★	21.8%	17.8%	1.22x 📊
Psoriasis	★★★★	16.8%	11.4%	1.48x 📊
Restless Legs Syndrome	★★★★	2.5%	2.0%	1.25x 📊
Multiple Sclerosis	★★★★	0.47%	0.34%	1.37x 📊
Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)	★★★★	0.43%	0.36%	1.21x 📊
Stomach Cancer (Gastric Cardia Adenocarcinoma)	★★★★	0.28%	0.23%	1.22x 📊
Male Breast Cancer ♂	★★★			↑
Kidney Stones	★★★			↑
Celiac Disease: Preliminary Research	★★★			↑
Asthma	★★★			↑
Migraines	★★★			↑
Keloid	★★★			↑
Glaucoma: Preliminary Research	★★★			↑
Hodgkin Lymphoma	★★★			↑
Dupuytren's Disease	★★★			↑

Miksei klinikko tarjoaisi näitä testejä?

- Nyt ei puhuta harvinaisista taudeista vaan koko väestöstä: halpenevatkin hinnat muodostavat valtavan kustannuserän.
- Testi ei (läheskään) kerro kuka sairastuu ja kuka ei
- Kaikkein suurimmassa geneettisessä riskissä olevat paljastuvat sukuanamneesin avulla ... mikäli ihmiset tietävät sukunsa sairauksia.
- Mikä on riskiprofiloinnin kustannusvaikuttavuus: saako terveydenhuolto jotain voittoa tällaisesta sijoituksesta?

Lisääkö tavallisten tautien riskiprofilointi huolta vai terveyttä?

- Nettitestien ostajia on tutkittu muutamissa kyselytutkimuksissa ja niiden valossa mitään erityisen huolestuttavaa ei ole tullut esille.
- Tutkitut ovat vaikuttaneet ymmärtäneen tulosten merkityksen, monet ovat kokeneet tulosten kannustavan elämäntapojen kohentamiseen joskin toisten mielestä ne ovat lisänneet huolta.
- Tällaisen geeniprofiloinnin pitkäaikaisista terveysvaikutuksista ei kuitenkaan ole tutkimustietoa.

Miten kolme näkökulmaa toteutuvat/toteutuisivat?

- Tasa-arvon näkökulma:
 - Tasa-arvo ei toteudu, jos tavallisten tautien riskiprofilointia saa vain omakustanteisena. Niin kauan kuin hyöty terveyden edistämisessä on epävarmaa, ei tämä epätasa-arvoisuus ole mielestäni syy aloittaa testausta julkisella puolella.
- Priorisoinnin näkökulma:
 - Sairauksien ennaltaehkäisy lienee ihan ykkösprioriteetteja terveydenhuollossa. Näyttöä ennaltaehkäisevästä voimasta on kuitenkin varsin vähän.
- (Muu) eettinen näkökulma:
 - Tulevien sairauksien ennustamiseen liittyy monia eettisiä pulmia. Julkisen puolen tarjoama testi viestisi testin olevan ottamisen arvoinen.

Lopuksi

- Genomiikka etenee vauhdilla ja tilanteet muuttuvat.
- Luultavasti klinikot, pääosin yliopistosairaaloissa, ottavat kasvavasti käyttöönsä genomiikan sovelluksia.
- Toisaalta voi olla, etteivät nuo sovellukset osoittaudukaan niin hyödyllisiksi kuin on toivottu.
- Terveysthuolto ja toisaalta klinikkojen ja kansalaisten koulutus/tietämys muuttuvat, meillä ja muualla.
- Genomiikan laajenevaa käyttöä onkin hyvin vaikea ennustaa...

SITRA

Kuluttajille suunnatut genomitietopalvelut ja niiden liiketoimintamallit



