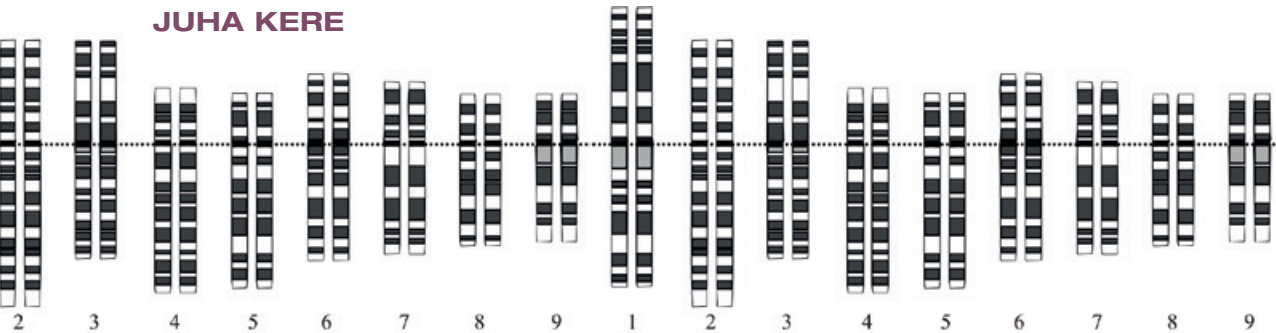
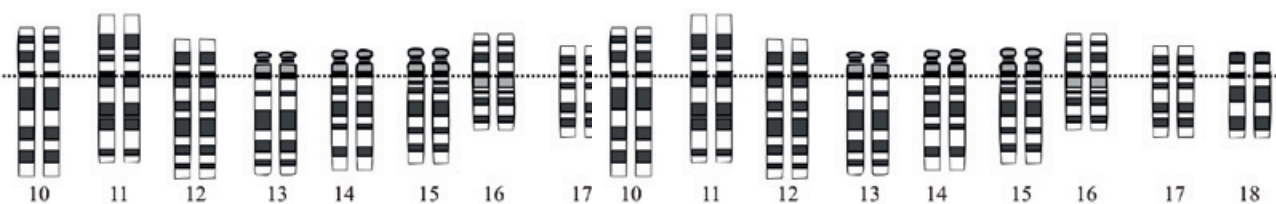
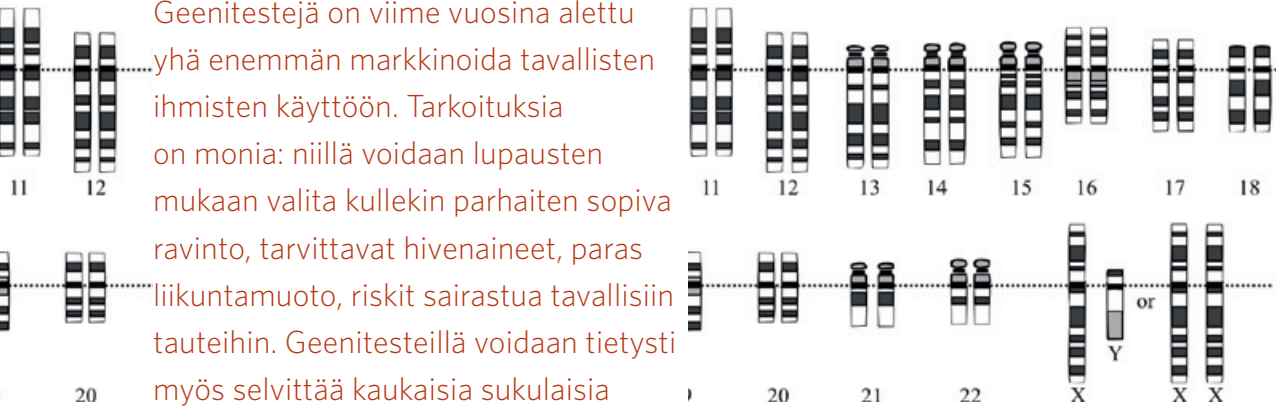


MITÄ GEENEISTÄ VOI ENNUSTAA?

JUHA KERE



Geenitestejä on viime vuosina alettu yhä enemmän markkinoida tavallisten ihmisten käyttöön. Tarkoituksia on monia: niillä voidaan lupauksen mukaan valita kullekin parhaiten sopiva ravinto, tarvittavat hivenaineet, paras liikuntamuoto, riskit sairastua tavallisiin tauteihin. Geenitesteillä voidaan tietysti myös selvittää kaukaisia sukulaisia ja suvun juuria - ja paljastaa suvun salaisuuksia. Mikä on näiden testien tieteellinen pohja ja miten luotettavasti ne tarjoavat sitä, mitä luvataan?



Miten ominaisuutemme ja tautimme määräytyvät?

Vanha kysymys monia ominaisuuksia koskien kuuluu englanniksi "nature or nurture" – perimä vai ympäristö. Oikea vastaus kysymykseen on, että se on väärin asetettu. Tilanne on monimutkaisempi kuin vain kahden vaihtoehdon välinen tasapaino. Kolmas tekijä perimän ja ympäristön lisäksi on yksinkertaisesti sattuma. Sattuman huomioiminen edellyttää kuitenkin sen tunnistamista, että yksilöllinen kehityksemme ja sairauksien synty onkin paljon vähemmän determinististä, ennalta määrättyä, kuin haluaisimme ajatella. Antiikin aikana kohtaloa ennustettiin tähtien asennosta syntymähetkellä, nyt geeneistä – joskus jopa yhtä huonolla tarkkuudella.

Perimä vaikuttaa vahvasti siihen, miten varhaisiimme ja elimemme muotoutuvat ja miltä näytämme. Tämä on helppo havaita, kun katsoo samamunaisia eli identtisiä kaksosia. He ovat ulkonäöltään hyvin samannäköisiä, jopa niin, että läheisillä ystävilläkin saattaa joskus olla vaikeuksia tietää, kumpi kaksosista on kumpi. Mutta jos kiinnitämme huomiota yksityiskohtiin, erot alkavat paljastua. Sormenjäljet ovat yksilölliset, vaikkakin samamunaisilla kaksosilla ne muistuttavat toisiaan enemmän kuin sisaruksilla yleensä. Silmän värikalvon eli iiriksen säiekuvioitus on täysin yksilöllinen, samoin aivojen poimutus, jos sitä voisi tarkastella. Kaikkien näiden yksityiskohtien kehityksessä vaikuttavat sattumanvaraiset kehitykselliset ilmiöt. Värikalvon lihassolut haarautuvat ja vaeltavat paikoilleen sikiöaikana paikallisten kasvutekijöiden ohjaamana, eikä niiden paikallisia pitoisuuksia kunakin ajan hetkenä voi mitenkään ennustaa geeneistä tai ympäristötekijöistä. Tällaisia sattumanvaraisia prosesseja kutsutaan stokastisiksi prosesseiksi.

Sairauksien synnyssä kaksi muuta esimerkkiä

valaisevat hyvin myös sattuman vaikutusta. Sydäninfarkti sepelvaltimoiden tukoksen seurauksena on tavallisimpia kuolinsyitä. Sepelvaltimon tukoksen taustalla on yleensä verisuonten rasvoittuminen eli ateroskeroosi, jossa suonten seinämiin vähitellen kertyy rasvaa sisältäviä laikkuja, plakkeja. Verisuonten rasvoittumiseen vaikuttavat sekä geenit että ravinto. Plakit ahtauttavat suonen sisäläpimittaa.

Mutta infarkti seuraa yleensä vasta, kun johonkin plakeista syntyy paikallinen tulehdus, jonka seurauksena plakin pinta repeää ja repeämän seurauksena muodostuu suonen tukkiva verihyytymä. Tulehdus ja plakin repeäminen ovat sattumanvaraisia tapahtumia. Niillä on tietty todennäköisyys, mutta tarkkaa ajankohtaa ei voi lukea geeneistä sen enempää kuin ruoan tuoteselosteistakaan. Tämä sattuman suuri osuus näkyy myös kaksosilla: vain noin 40% miespuolisista samamunaisista kaksosista kehittyy molemmille sydäninfarkti, vaikka heidän geeninsä ovat samoja ja usein elintapansakin samankaltaisia.

Toinen esimerkki on perinnöllinen rinta- ja munasarjasyöpä. Sille tunnetaan kaksi hyvin voimakasta alttiusgeeniä, BRCA1 ja BRCA2, joissa olevat mutaatiot nostavat naisen riskin saada rinta- tai munasarjasyöpä 100%:iin noin 80 ikävuoteen mennessä. Mutta mutaatioista tai elintavoista ei voi mitenkään ennustaa, minkä ikäisenä syöpä sitten kehittyy. Vaikka geenillä on ratkaiseva vaikutus, sattumanvaraiset solutapahtumat ratkaisevat lopulta syövän synnyn ajankohdan ja sijainnin.

Jopa koulunkäynnistä on julkaistu geenitutkimus, jossa tarkasteltiin yli miljoonan ihmisen kouluhistoriaa ja genomia. Yhdysvaltalaisutkimuksen mukaan geenit selittivät 11-13% koulunkäynnin pituudesta ja 7-10% kognitiivisesta suorituskyvystä. Opettajan tekemälle työlle luokassa jäi siis vielä tilaa!

Miten välttää tavalliset taudit?

Rotterdamissa on tehty laajaa väestöseuranta-tutkimusta, jonka tavoitteena on ollut seurata tavallisimpien sairauksien syntyä ja niihin vaikuttavia tekijöitä. Hiljattain julkaistussa tutkimuksessa huomioitiin kuusi tavallisinta, muuta kuin tulehdussairautta: aivohalvaus, sydäninfarkti, diabetes, krooninen keuhkosairaus, syövät ja keskushermoston rappeumat (mm. Alzheimerin tauti). Tutkimuksen mukaan kolmeen tekijään vaikuttamalla voitaisiin tavallisimpien tautien alkamisikää lykätä jopa 11 vuodella. Nämä kolme tekijää ovat tupakoimattomuus, verenpainetaudin hoitaminen ja ylipainon välttäminen.

Geeneihimme emme voi vaikuttaa, mutta nämä tekijät ovat hyvinkin vaikutusmahdollisuuksiemme ulottuvissa. Kukin tekijöistä vaikuttaa voimakkaimmin hieman eri tautien taustalla; tupakka on syöpiä ja sydän- ja verisuonitauteja lisäävä, korkea verenpaine altistaa aivosairauksille ja sydän- ja verisuonitaudeille, ja ylipaino diabetekselle ja sydän- ja verisuonitaudeille. Näiden kolmen tekijän lisäksi on tietysti suuri joukko muita terveystekijöitä.

Mistä geenitestit on keksitty?

Tavallisten ominaisuuksien ja tautien geenitestien historia on lyhyempi kuin 20 vuotta. Ne perustuvat alun perin sellaisen teknologian kehittämiseen, joka mahdollisti tuhansien perimän kohtien tarkastelun postimerkin kokoisten lasisirujen pinnalle kiinnitettyjen ns. DNA-koettimien avulla; näitä kutsutaan usein geenisiruiksi. Teknologian kehittyessä kerralla tarkasteltavien perimän kohtien määrä on noussut satoihin tuhansiin, jopa yli miljoonaan, ja samalla testin hinta on laskenut alle sadan euron.

Näitä käyttäen on ympäri maailman toteutettu jo reilusti yli 3000 ns. perimänlaajuista assosiaatio-

tutkimusta eli GWAS-tutkimusta (Genome-Wide Association Study). Niissä on kysytty, onko perimässä sellaisia kohtia, joissa eri yksilöiden välinen luonnollinen vaihtelu eroaa selvästi johonkin tautiin sairastuneiden potilaiden ja terveiden verrokien tai väestön keskiarvon välillä. Mikäli tällaisia kohtia perimässä havaitaan, todetaan niiden assosioituvan tautiin. Assosiaatio ei ole juuri koskaan täydellinen, vaan useimmiten ero potilaiden ja verrokkien välillä on jokseenkin vähäinen. Esimerkiksi jossakin perimän kohdassa toinen alleeli (geenin vaihtoehtoinen muoto) saattaa olla väestössä 30%:lla, mutta potilailla 35%:lla. Kun tutkitaan hyvin suuria ryhmiä, ainakin kymmeniä tuhansia osanottajia, ero on tilastollisesti hyvin merkitsevä, mutta yksilölliseksi ennustekijäksi siitä ei ole. Luvuista on helppo laskea, että alttiusalleelin kantajilla riski ei ole monikertainen, vaan kohonnut ehkä pyöristäen noin 15%. Jokainen kantaja ei suinkaan sairastu, vaan vain pieni osuus kaikista.

On osoittautunut, että myöskään sellaisia yhdistelmiä eri perimän kohdissa olevista riskitekijöistä ei ole löytynyt, joilla olisi esimerkiksi väestöseurantaan kelpaava, riittävän tarkka yksilöllinen selitysvoima. Hiljattain julkaistussa tutkimuksessa koottiin useita väestöaineistoja ja käytettiin satoja tuhansia geenimerkkejä ns. polygeenisten riskilukujen laskemiseen. Esimerkiksi sepelvaltimotaudissa keskimääräisen riskiluvun yksilöllillä taudin riski oli noin 2%, ja korkeimman 5% riskiluvun omistajilla taudin riski oli noin 7%. Ero ryhmien välillä on tilastollisesti erittäin merkitsevä, mutta onko tästä lopulta hyötyä? Jo yksinkertaisin keinoin eli kysymällä tupakoinnista, liikunnasta ja sukulaisten sydänsairauksista sekä mittaamalla veren rasva-arvot, sokeri, verenpaine ja painoindeksi saadaan kylläkin tilastollisesti epätarkempi, mutta ihmiselle itselleen ehkä paljon havainnollisempi kuva siitä, miten omaa riskiä voitaisiin pienentää. Lopulta sellaisia tutkimuksia ei vielä juurikaan ole

olemassa, joissa olisi voitu yhdistää perintötekijöiden ja lukemattomien ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksia. Syynä on pohjimmiltaan se, että tällaisten yhteisvaikutusten tutkiminen edellyttäisi valtavan suuria tutkimusaineistoja, vielä jopa monikymmenkertaisesti isompia kuin suurimmat nykyiset tutkimusaineistot. Haasteena on tilastollisten menetelmien riittävä voima, jonka pitäisi vakuuttaa meidät siitä, että kyse ei ole pelkästä sattumasta.

Monet yritykset ovat alkaneet silti tarjota testejä, joiden riskiarviot perustuvat vain muutamiin näistä assosioituvista perimän kohdista. Kun satojen tuhansien geenimerkkien yhdistäminen polygeenisiksi riskiluvuiksi tarjoaa vain vähän paremman arvion kuin tavanomaiset lääkärin vastaanotolla selvitettävät asiat, tavallisten tautien geenitestien tieteellinen perusta on horjuva. Muutamiin tai joihinkin kymmeneen geeniin perustuvat testit vertautuvat parhaimmillaan horoskooppiennusteisiin.

Geenitesti voi vaikuttaa käyttäytymiseen

Uskomme hoitoihin ja testeihin on suuri. Tähän perustuu lääketieteessä hyvin tunnettu ilmiö, eli ns. plasebovaikutus. Jos päänsärkypotilaille annetaan asperiinin asemesta sokeripillereitä uskotellen sen olevan oikeaa lääkettä, koko joukosta osan päänsärky paranee. Plasebovaikutuksen kääntöpuolikin tunnetaan: asperiininkin teho päänsärkyyn heikkenee, jos sen sanotaan olevan vain sokeria.

Eräs tutkijaryhmä totetutti hiljattain geenitestien vaikutuksia mittaavan kokeen. Kokeessa haluttiin selvittää, kuinka suuri vaikutus pelkällä tiedolla geenistä on verrattuna itse geenin vaikutukseen. Koeryhmälle tarjottiin yhtä geeniä mittaavaa testiä, jonka tiedetään assosioituvan mm. suorituskyvyn rasiuskokeessa. Oikean geenituloksen asemesta osallistujille kerrottiin tulokset sattunnaistetusti, toisin sanoen osa tutkituista saikin

tietää olevansa paremman suorituskyvyn geeninkantajia, vaikka heillä todellisuudessa olikin geenin heikomman suorituskyvyn muoto, ja vastaavasti osa luuli kantavansa heikomman suorituskyvyn geenimuotoa, vaikka heillä oli todellisuudessa paremman suorituskyvyn geeni. Testituloksen kerptomisen jälkeen kaikki osallistuivat suorituskyvyy mittaavaan geenitestiin. Tulos osoitti, että ihmisten oikeaksi luulema geenitestitulokse vaikutti suorituskyvyn voimakkaammin ja luullun suuntaisesti kuin itse geeni. Tulos on helppo ymmärtää. Kun yksittäisten geenien vaikutukset ovat suhteellisen pieniä, plasebovaikutukset ja sille käänteiset vaikutukset saattavat ylittää voimakkuudeltaan geenin vaikutukset.

Suorastaan pelottavia ovat Isosta-Britanniasta julkaistut uutiset, joissa geenitestien tuloksia on tulkittu virheellisesti esimerkiksi juuri rintasyövän korkean riskin geenikantajuuksiin liittyen. Varmistamattomien tulosten perusteella on saatettu tehdä leikkauksia rintojen poistamiseksi. Mitään yksittäistä geenitestitulosta ei pidä käyttää hoitopäätösten pohjana ennen kuin se on huolellisesti varmistettu.

Geenitestit ja yksityisyys

Yksi geenitestien laaja käyttöalue liittyy sukulaisuuden tutkimiseen. Erityisesti Yhdysvalloissa monia kiinnostaa oman perheen juurien selvittäminen. Monikaan ei tiedä iso-isovanhemmistaan enää mitään, ja kansojen sulatusuunissa monet yhdistelmät ovat mahdollisia. Siksi erityisesti siellä on lukuisia geenitestien tarjoajia, joiden palvelun tarkoitus on arvioida sukulaisuuksia eri tarkkuuksilla: selvittää, kuinka suuri osa perimästä on mil-täkin mantereelta peräisin tai suorastaan löytää sukulaisia, joiden olemassaolosta ei ehkä ole ollut tietoa. Näillä testeillä on kääntöpuolensa, jotka kannattaa käydä mielessään läpi ennen sukulais-

ten etsintään ryhtymistä.

Viime vuotisen lehti uutisen mukaan yli 13,000 suomalaista on jo käyttänyt näitä testipalveluita. Eri yritysten testien tulkintatarkkuus vaihtelee: lehti uutisessa juuriltaan suomalais-venäläinen kokeili viittä eri palvelua, jotka määrittivät hänet suomalaiseksi 47-85% osalta perimästään. Eri palveluntarjoajilla on käytössään erilaisia vertailunäytteitä, joiden mukaan yksilölliset tulokset tulkitaan.

Sukututkimuksesta kiinnostuneelle geenitestit voivat tarjota uusia näkökulmia – kuten sellaisen, että kirkonkirjojen tai väestökisterin varmana pidetty tieto isyydestä ei olekaan totta. Suvun, perheen tai jopa toisen vanhemman salaisuus voi paljastua, vaikka sitä ei haluttukaan. On arvioitu, että jopa joka kymmenes sosiaalinen isyys on biologisesti jotain muuta. Ennen sukulaisuustestin lähettämistä itsestään kannattaa miettiä, onko valmis ottamaan vastaan myös tällaisen yllättävän tiedon. Toisaalta geenitestien yhä yleistyessä pitää varautua siihen, että lapsemme tai lapsenlapsemme saattavat saada selville jotain, mitä emme haluaisi kertoa.

Yhdysvalloissa kaupallisia sukulaisuustietokantoja on käytetty myös rikosten selvittämiseen. Kuuluu on Golden State Killerin tapaus. Hän oli sarjamurhaaja, jonka tilillä oli ainakin 13 murhaa 1970- ja 1980-luvuilla. Näistä oli jäänyt useita DNA-jälkiä, joiden perusteella eri tapaukset oli voitu yhdistää samaan tekijään. Tekijä ratkesi, kun poliisi latasi murhaajan DNA-profiilin kaupalliseen sukulaistietokantaan. Sukulaisia löytyi toistakymmentä, ja niiden perusteella oli mahdollista rajata epäilty lopulta yhteen henkilöön. Hänen autonsa ovenkahvasta ja roskakoriastaan saaduista näytteistä tuli täysosuma murhaajan geeniprofiiliin, ja tämä entinen poliisimies pidätettiin vuonna 2018, 72-vuotiaana.

Sukulaisuus- ja geenitestit yleistyvät sellaisella nopeudella, että pian geneettinen yksityisyys on

mennyt. On laskettu, että jokaiselle löytyy vähintään kolmas serkku, kun näytteet vertailuun on 2% väestöstä, ja pikkuserkun löytyminen on jokseenkin varmaa, kun vertailunäytteitä on 5% väestöstä. Suomalaisissa biopankeissa on koottuna jo enemmän näytteitä, ja niistä monia genotyyppataan tällä hetkellä; erään hankkeen tavoitteena on genotyyppata puolen miljoonan suomalaisen näytteet.

Suomesta genomitiedon mallimaa?

Yhdysvaltain genomiprojektin johtaja Francis Collins piti vuonna 1999 esityksen, jossa hänen näkemyksensä mukaan vuonna 2020 genomitiedon käyttö olisi yleistä lääketieteessä ja sairauksien hallinnassa. Viime vuosina monet ovat silti alkaneet kyseenalaistaa nämä visiot. Genomin osuus sairauksien synnyssä on osoittautunut monin verroin vaikeammaksi tulkita, kun alttius tavallisille taudeille on paljastunut lukuisien hyvin pienien geenivaikutusten säätelemäksi. Samalla on käynyt selväksi, että geeniennustusten tarkkuus ei olekaan niin deterministinen kuin haluttiin toivoa.

Sosiaali- ja terveysministeriö julkaisi vuonna 2015 kansallisen genomistrategian (<https://stm.fi/genomitieto>). Sen mukaan Suomea valmistellaan genomitiedon kansainväliseksi mallimaaaksi. Strategian toiveiden mukaan genomitiedon avulla parannetaan terveydenhuoltoa ja kansanterveyttä sekä luodaan uutta elinkeinotoimintaa. Kysymys kuuluu nyt, mihin tarkoituksiin genomitietoja saa käyttää. Suomen eduskunta hyväksyi maaliskuussa 2019 lain terveystietojen toissijaisesta käytöstä, ja esitys laiksi genomikeskuksesta oli kesällä 2019 lausuntokierroksella. Nämä kaksi lakia ja voimassa olevan biopankkilain uudistaminen säätelevät lähivuosina sitä, kuka saa tuottaa genomitietoa, pitää sitä hallussaan ja mihin tarkoituksiin sitä saa käyttää. Lakeihin liittyy paljon yksityisyyden suojaa sivuavia kysymyksiä. Toinen kysymysten

vyyhti liittyy siihen, saako terveys- ja geenitietoja käyttää lääketeollisuuden tutkimus- ja tuotekehitystarpeisiin.

On selvää, että jo nyt kertyneet tiedot eri geenien osuudesta tavallisten tautien syntyyn auttavat ymmärtämään mekanismeja ja tunnistamaan uusia lääkekehityskohteita. Genomitutkimus johtaa lopulta uusiin lääkekeksintöihin. Reitti niihin on vain selvästi hitaampi kuin pari vuosikymmentä sitten toivottiin.

Miltä tulevaisuus näyttää?

Elimistön toiminta, kehitys vuosien kuluessa ja myös sairauksien syntyprosessit ovat dynaamisia, kun taas genomi on kullakin yksilöllä staattinen, muuttumaton (syöpäsoluja lukuunottamatta). Nyt kehitetäänkin uudenlaisia geenitestejä. On olemassa jo lukuisia esimerkkejä siitä, että syövän varhaistoteamiseen voitaisiin käyttää geenitestejä, jotka mittaavat elimistössä tapahtuvia muutoksia. Näiden testien perusajatus on seuraava: Kun syöpäsolut kasvavat, monet niistä myös kuolevat. Kuolevista soluista vapautuu veren mukana kuljettavaksi solujen sisältöä, myös DNA-paloja. Verestä voidaan puhdistaa siihen liuennutta DNA:ta, josta voidaan nykyisillä herkillä menetelmillä tutkia, onko siinä syöpäsoluille ominaisia mutaatioita. Terveen ihmisen elimistöstä ei tällaisia mutaatioita pitäisi löytyä ollenkaan, ja mutaatioiden löytäminen on merkki jossain päin elimistöä olevasta syöpäsolukosta. Syövän tarkempi alkuperä voidaan myös usein arvata eri syöville tyypillisten mutaatioiden perusteella.

Tällaiset dynaamiset geenitestit saattavat yleistyä nopeasti lähivuosina. Niistä saattaa tulla erinomainen uusi seulontamenetelmä syöpien varhaistoteamiseen, jolloin hoidon onnistumisen mahdollisuudet ovat selvästi paremmat kuin vasta oireiden perusteella löytyvien levinneiden syöpien.



KIRJOITTAJA:

JUHA KERE, LKT,
PERINNÖLLISYYSLÄÄKETIETEEN
ERIKOISLÄÄKÄRI
MOLEKYYLIGENETIIKAN
PROFESSORI, KAROLINSKA
INSTITUTET, TUKHOLMA,
SEKÄ FOLKHÄLSANIN
TUTKIMUSLAITOS, HELSINKI
JA HELSINGIN YLIOPISTON
KANTASOLUJEN JA METABOLIAN
TUTKIMUSOHJELMAYKSIKKÖ

