

Asiantuntijalausunto

Asia: Hallituksen esitys HE110/2022 laiksi Genomikeskuksesta

Eduskunnan sosiaali- ja terveysvaliokunnan asiantuntijan kuuleminen 22.11. 2022

Juhani Knuuti, LT, professori, ylilääkäri, Valtakunnallinen PET-keskus, Turun yliopisto ja Tyks.

Lakiesityksessä todetaan useassa kohtaa perusteluissa, että genomitietoa voidaan hyödyntää 1) perinnöllisten ja harvinaissairauksien diagnostiikassa, 2) syövän hoidossa, 3) yleisten sairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, diabeteksen ja monien syöpien ennaltaehkäisyssä sekä 4) lääkehoitojen yhteydessä.

Näistä kaikkien muiden käyttökohteiden paitsi sairauksien ehkäisyn osalta genetiikka on jo nykyisin käytössä terveydenhuollossa sitä mukaa, kun näyttöä on saatavilla, osana normaalia lääketieteellistä diagnostiikkaa ja hoitoa.

Tämän vuoksi tässä lausunnossa keskityn kohtaan 3) eli genomitiedon mahdollisuuksiin yleisten sairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, diabeteksen ja syöpien ennaltaehkäisyssä.

Tavallisimmat kansansairaudet ovat pääosin hankittuja eli huonojen elintapojen tai ympäristön aiheuttamia. Lisäksi esimerkiksi syövässä sattumalla on suuri merkitys. Syntymässä saadun genomien merkitystä näiden sairauksien synnyssä on tutkittu viimeisten vuosien aikana intensiivisesti.

Yleisten sairauksien kuten sepelvaltimotaudin, tyypin 2 diabeteksen ja syövän periytyminen ei perustu yksittäisiin geenivariantteihin vaan vaikuttamassa on suuri määrä väestössä tavallisia, vaihtelevia perimän kohtia, joilla kullakin yksittäin on vain häviävän pieni vaikutus sairausriskiin.

Tämän vuoksi on kehitetty polygeenisia riskisummaa (polygenic risk score, PRS), joissa hyödynnetään jopa miljoonien geenimuunnosten tietoa. PRS summaa yksilön perinnöllisen genomilaajuksen riskin yksilölliseksi riskiluvuksi syntymässä saadun genomien perusteella tiettyihin sairauksiin. Juuri tätä polygeenistä riskisummaa on ajateltu hyödynnettävän sairauksien seulontaan ja ehkäisyyn.

Viime vuosina on julkaistu useita potilasmääriltään hyvin laajoja tutkimuksia, joissa on määritetty riskisummaa, jotka ovat perustuneet satojen tuhansien tai miljoonien geenivarianttien havaitsemiseen. Voidaan siis olettaa, että niiden tarkkuus ei enää olennaisesti tästä tasosta tule paranemaan.

Kaikissa tutkimuksissa on todettu, että PRS-riskisummilla on tilastollisesti merkitsevä yhteys sairastumisriskiin. Esimerkiksi on voitu todeta, että PRS:n ylin 2,5 prosenttia sairastui kyseiseen sairauteen merkitsevästi useammin kuin matalimmilla riskisumman arvoilla. Valtaosa henkilöistä kuitenkin saa aina keskimääräisen arvon, tässä esimerkissä 95%.

Polygeenistä riskisummaa ei tietenkään käytetä yksin riskin arvioinnissa vaan sitä käytettäisiin muiden tunnettujen riskitekijöiden ohessa ja lisänä. Tämän vuoksi on keskeistä

arvioida, kuinka paljon PRS tarkentaa sairastumisen arviota verrattuna tavanomaisiin riskitekijöihin.

Tutkimuksissa on todettu, että PRS parantaa ennustamisen tarkkuutta hyvin heikosti perinteisten riskitekijöiden ohessa. Joidenkin osalta parannusta ei saatu lainkaan, parhaimmillaankin parannus oli muutaman prosentin luokkaa.

Esimerkiksi suomalaisessa FinGen-aineistossa (Mars et al 2020) sepelvaltimotaudin ja eteisvärinän osalta PRS ei parantanut ennustetta lisättynä tunnettuihin riskitekijöihin. Tyypin 2 diabeteksen, rintasyövän ja eturauhassyövän osalta PRS-tuloksen lisääminen paransi tarkkuutta parhaimmillaankin vain muutaman prosentin.

Mielenkiintoinen havainto tässä tutkimuksessa oli myös, että pelkästään perinnöllisestä riskistä kysyminen antoi FinGen-tutkimuksen perusteella valtimotaudin ja diabeteksen riskistä paremman arvion kuin PRS. Miksi tehdä geenitesti, kun kysymällä perheen aiemmista sairauksista saa saman tuloksen?

PRS-luvut näyttäisivät toimivan todella huonosti sairauksien seulonnassa. FinGen-tutkimuksen perusteella voi todeta, että esimerkiksi suuren rintasyöpäriskin ryhmään (ylin 2,5%) kuuluvista 1906 henkilöstä vain 320 (20%) sairastui rintasyöpään. Toisaalta rintasyöpään sairastui 4960 naista, joista korkea PRS löysi vain nuo 320 (6,5%) syöpään lopulta sairastuneista. Käyttämällä PRS:ää rintasyövän seulonnassa, puutumme tarpeettomasti 80% elämää ja samalla luokittelemme 93,5% syöpäpotilaista virheellisesti matalan riskin ryhmään. On siis todennäköistä, että tällaisen seulonnan haitat ovat suuremmat kuin hyödyt.

Omassa tuoreessa tutkimuksessamme halusimme selvittää kuinka hyvin neljä aikaisemmin julkaistua parasta PRS:ä kykenee auttamaan sepelvaltimotaudin riskin toteamisessa. Tutkimuksessamme mitattiin näiden neljän PRS:n arvot 947 potilaalla, joiden osalta meillä oli hyvin tarkka tieto sydämen tilanteesta kuvantamalla.

Totesimme, että PRS:llä yksinään oli heikko ennustekyky sairastumisen suhteen. Koska sairaiden ja terveiden PRS-jakaumat menivät käytännössä kokonaan päällekkäin, ei PRS kyennyt erottamaan sairastuneita terveistä. PRS:n ennustekyky oli selvästi heikompi kuin perinteisten riskitekijöiden. PRS-tiedon lisääminen perinteisten riskitekijöiden oheen paransi tarkkuutta mitättömän vähän (0.9-3.6%). Tällaisella parantumisella ei ole käytännön kliinistä merkitystä, vaikka se voidaan saada suurissa materiaaleissa tilastollisesti merkitseväksi. Vertailuksi voi todeta, että ns. kalkkikuvauksella voidaan tarkkuutta parantaa yli 20%.

Jo tämän perusteella on selvää, että genomitieto ei sovellu kansansairauksien seulontaan. Selitys on, että syntymässä saadulla genomilla on vain pieni merkitys sairastumisessa kansansairauksiin verrattuna elintapoihin ja ympäristöön.

Sen lisäksi, että genomitieto ei kykene erottelemaan sairastuvia ihmisiä niistä, jotka eivät sairastu, myöskään muut seulontakriteerit eivät genomien osalta täyty (seulonnan tulisi olla kustannustehokasta ja johtaa hoitoihin jotka parantavat ennustetta). Seulonnan hyöty syntyy vain, jos seulonta johtaa väestön riskitekijöiden vähentymiseen.

Suureksi pettymykseksi esimerkiksi sepelvaltimotaudin ja diabeteksen osalta geenitesteillä ei ollut vaikutusta käyttäytymiseen. Satunnaistetussa tutkimuksessa paksu- ja peräsuolisyövän geeniriski ei lisännyt osallistumista suolistosyövän seulontaan.

Systemaattisessa Cochrane-katsauksessa vuonna 2016 geneettisen riskin tieto ei millään tavalla muuttanut terveiden ihmisten riskikäyttäytymistä. Samaa käsitystä tukee Suomessa Generisk-hankkeen osanottajille toteutettu tutkimus.

Geenitestausta koskeva Suomen allekirjoittama biolääketiedesopimuksen lisäpöytäkirja (katso Lakiesitys, sivu 19-20, kohta 2.2.1.2) toteaa, että "*Clinical utility of a genetic test shall be an essential criterion for deciding to offer this test to a person or a group of persons*". Tällä hetkellä tällaista kliinistä hyötyä ei voida osoittaa.

Lakiesityksen perustelut genomikeskukselle ovat kokonaisuudessaan heikot. Tällä hetkellä terveydenhuollossa genomitieto on jo käytössä perinnöllisten ja harvinaissairauksien diagnostiikassa, syövän hoidossa ja lääkehoitojen yhteydessä. Vielä heikommät perusteet ovat genomitietorekisterille, jonka olennaisena perusteluna on ollut juuri kansansairauksien ehkäisy, joka ei voi tutkimusnäytön perusteella perustua genomitietoon. On vaikea ymmärtää mitä 1-3 henkilöä työllistävä genomikeskus voisi tuoda nykytilanteeseen, kun genomitietorekisterille ei näytä olevan rationaalisia perusteita.

Lähteet:

- [1] N. Mars *et al.*, "Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers," *Nat. Med.*, pp. 1–9, Apr. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273609/>
- [2] M. Inouye *et al.*, "Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 72, no. 16, pp. 1883–1893, Oct. 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30309464/>
- [3] A. V. Khera *et al.*, "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations," *Nature Genetics*, vol. 50, no. 9. Nature Publishing Group, pp. 1219–1224, 01-Sep-2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30104762/>
- [4] S. Sakaue *et al.*, "Trans-biobank analysis with 676,000 individuals elucidates the association of polygenic risk scores of complex traits with human lifespan," *Nat. Med.*, Mar. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251405/>
- [5] A. Bleyer, F. Spreafico, and R. Barr, "Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge.," *Cancer*, vol. 126, no. 1, pp. 46–57, Jan. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553489/>
- [6] B. Silarova *et al.*, "Effect of communicating phenotypic and genetic risk of coronary heart disease alongside web-based lifestyle advice: The INFORM Randomised Controlled Trial," *Heart*, vol. 105, no. 13, pp. 982–989, Jul. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928969/>
- [7] J. G. Godino, E. M. F. van Sluijs, T. M. Marteau, S. Sutton, S. J. Sharp, and S. J. Griffin, "Lifestyle Advice Combined with Personalized Estimates of Genetic or Phenotypic Risk of Type 2 Diabetes, and Objectively Measured Physical Activity: A Randomized Controlled Trial," *PLOS Med.*, vol. 13, no. 11, p. e1002185, Nov. 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898672/>
- [8] D. S. Weinberg *et al.*, "Genetic and environmental risk assessment and colorectal cancer screening in an average-risk population: A randomized trial," *Ann. Intern. Med.*, vol. 161, no. 8, pp. 537–545, Oct. 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25329201/>
- [9] G. J. Hollands *et al.*, "The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: Systematic review with meta-analysis," *BMJ*, vol. 352, Mar. 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26979548/>
- [10] K. Snell and I. Helén, "'Well, I knew this already' – explaining personal genetic risk information through narrative meaning-making," *Sociol. Heal. Illn.*, vol. 42, no. 3, pp. 496–509, Mar. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657032/>