

HE 110/2022 vp Hallituksen esitys eduskunnalle laiksi Genomikeskuksesta

Asiantuntijalausunto

Prof. Juhani Knuuti, LT

Turun Yliopisto ja Tyks



Lausunnon antaja: Juhani Knuuti, LT, professori

- Ylilääkäri ja professori, Turun yliopisto ja Tyks
- Valtakunnallisen PET-keskuksen johtaja
- Sydän- ja aineenvaihduntatutkimuksen huippuyksikön johtaja 2008-2019
- InFlames-lippulaivan varajohtaja 2020-
- Noin 1000 tieteellistä julkaisua, pääasiassa sydän- ja aineenvaihduntasairauksista

Sidonnaisuudet

- | | |
|-------------------------------------|--|
| • Palkkaa teollisuudelta | Ei |
| • Teollisuuden tutkimusrahoitusta | Ei |
| • Terveysteollisuuden osakkeita | Ei |
| • Tutkimussuunnitelman konsultointi | AstraZeneca, GE Healthcare |
| • Luentopalkkiot | Eri yhdistykset, GE Healthcare, Merck, Lundbeck, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer |

Eturistiriidat

Ei

Lakiesityksen perustelut

Lakiesityksen mukaan genomitietoa voidaan hyödyntää:

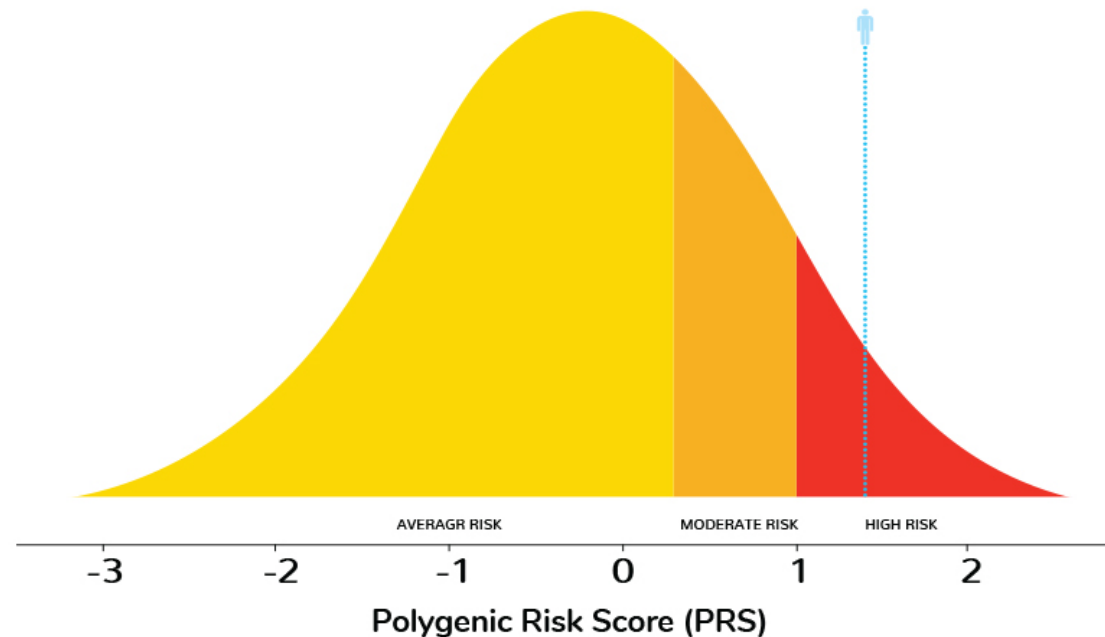
- Perinnöllisten ja harvinaissairauksien diagnostiikassa.
- Syövän hoidossa
- **Yleisten sairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, diabeteksen ja monien syöpien ennaltaehkäisyssä**
- Lääkehoitojen yhteydessä

Genomitiedon hyödyntäminen yleisten sairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, diabeteksen ja monien syöpien *ennaltaehkäisyssä* on yksi tulevaisuuden terveydenhuollon suurista mahdollisuuksista, sillä tällaiset sairaudet ovat kansanterveydellisesti merkittävä ryhmä. Tavoitteena on, että genomitietoon perustuva riskitieto saadaan terveydenhuollon arkikäyttöön ja että terveydenhuollon ammattilaiset voisivat aktiivisesti ohjata genomitiedon hyödyntämistä Genomikeskuksen asiantuntijatuella. Hyötyjen saavuttamiseksi ihmisiä tulisi voida kutsua aktiivisiin terveysinterventioihin, joihin sisältyisi terveydenhuollon ammattilaisten henkilökohtaista ohjausta esimerkiksi varhaisen hoidon, lisätutkimusten tai elintapamuutosten avulla. Näihin olisi mah-

päätelmiä. Erittäin merkittävä huomio on, että jo kevyelläkin data-analytiikalla ja automaation hyödyntämisellä voidaan muun muassa helpottaa ammattilaisten työtä (kokonaisvaltaisempi arvio potilaasta) sekä siirtää terveydenhuollon painopistettä kohti ennaltaehkäisyä (elintapavalmennus ja yksilöllinen palvelu).

Polygeeninen riskisumma (PRS)

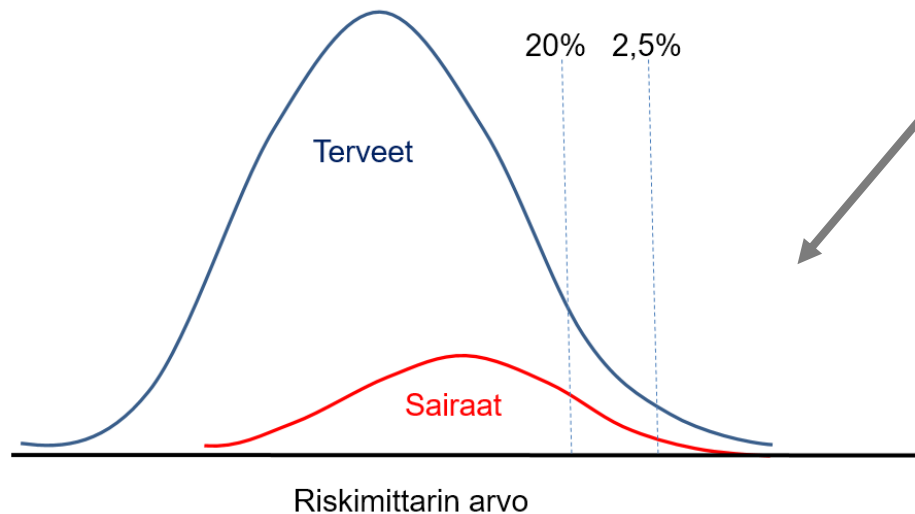
- Monitekijäisissä sairauksissa geneettistä vaihtelua selittävät lukuisat eri geenivariantit
- Polygeeninen riskisumma (polygenic risk score, PRS) on satojen tuhansien tai miljoonien geenivarianttien yhteisvaikutus tietyssä ominaisuudessa tai taudissa
- PRS summaa yksilön perinnöllisen genomilaajuksen riskin yksilölliseksi riskiluvuksi syntymässä saadun genomien perusteella.



Polygeeninen riskisumma (PRS) kansansairauksien seulonnassa

FinGen-analyysissa PRS:n lisäarvo:

Sepelvaltimotauti	ei havaittu
Eteisvärinä	ei havaittu
Tyypin 2 diabetes	1%
Rintasyöpä	3,9%
Eturauhassyöpä	2,4%



Esimerkkinä rintasyöpä FinGen datan perusteella

- 2,5 % (1906 henkilöä) sai suurimman geenimittarin arvon
 - Heidän joukossaan on 320 henkilöä, jotka sairastuivat rintasyöpään.
 - Rintasyöpään kuitenkin sairastui 4960.
 - Geenimittari kykeni löytämään vain 6,5 % sairastuneista.
 - Muut (4640) rintasyöpäpotilaat eli 93,5% kuului matalan geeniriskin ryhmään.
- Suuren geeniriskin ryhmään luokitelluista henkilöistä vain 20 % sairastui rintasyöpään.

Mikäli ohjaamme toimenpiteitä geenimittarin perusteella

- **Puutemme tarpeettomasti 80 prosentin elämään**
- **Samalla luokittelemme 93,5 prosenttia syöpäpotilaista virheellisesti matalan riskin ryhmään.**

Polygeeninen riskisumma (PRS) kansansairauksien seulonnassa

Pelkästään **perinnöllisestä riskistä kysyminen** antoi FinnGen-tutkimuksen perusteella **paremman arvion riskistä** kuin PRS valtimotaudin ja diabeteksen osalta

	HR (95% CI)	p
CHD PRS	1.27 (1.22-1.32)	4.77x10 ⁻²⁸
Family history of early MI	1.49 (1.36-1.63)	7.57x10 ⁻¹⁸
CHD PRS + family history of early MI		
CHD PRS	1.26 (1.21-1.31)	5.24x10 ⁻²⁶
Family history of early MI	1.45 (1.32-1.59)	1.21x10 ⁻¹⁵
T2D PRS	1.57 (1.50-1.66)	1.24x10 ⁻⁶⁸
Family history of any diabetes	1.62 (1.47-1.78)	1.67x10 ⁻²²
T2D PRS + family history of any diabetes		
T2D PRS	1.54 (1.46-1.62)	2.24x10 ⁻⁶²
Family history of any diabetes	1.49 (1.35-1.64)	8.27x10 ⁻¹⁶

CHD = coronary heart disease, T2D = type 2 diabetes. T2D models adjusted for BMI. Only incident cases included. All tests were two-tailed.

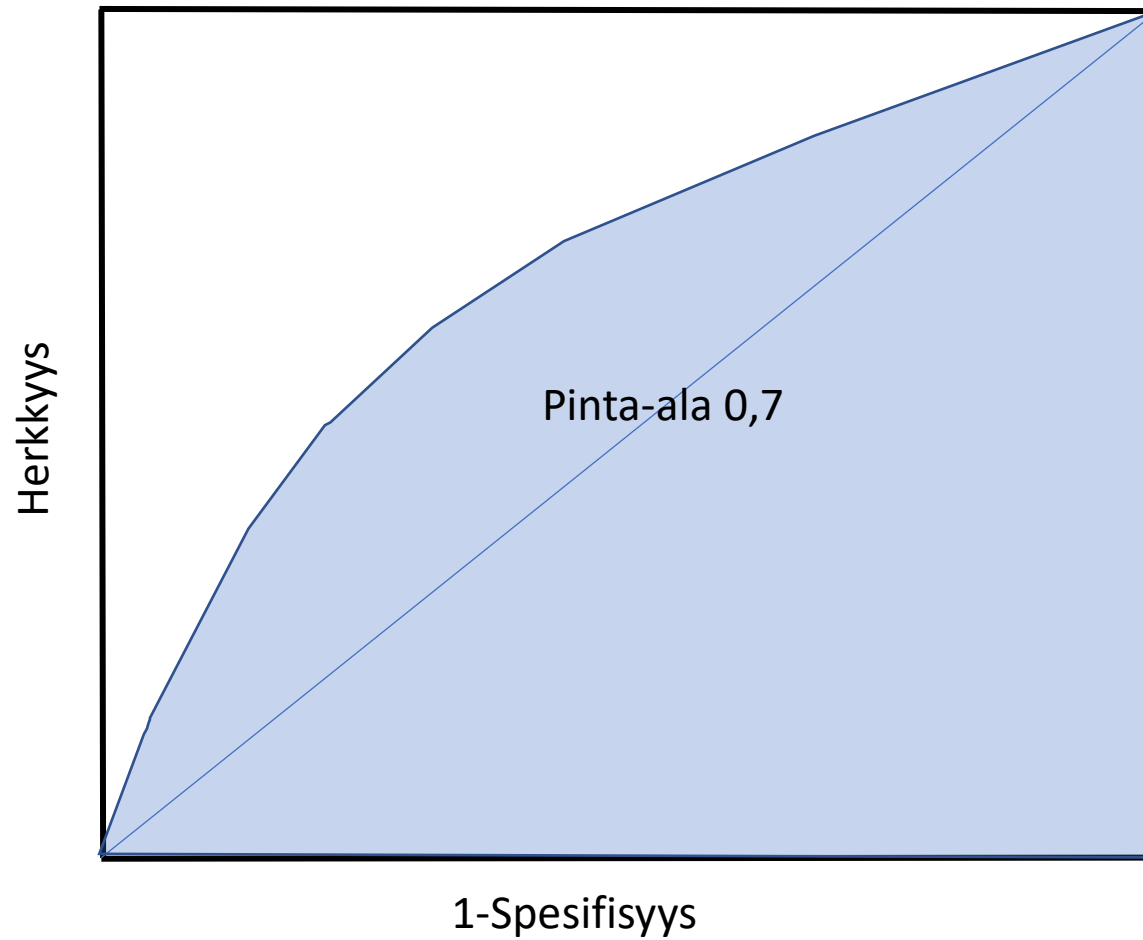
Mars N ym. Polygenic and Clinical Risk Scores and Their Impact on Age at Onset and Prediction of Cardiometabolic Diseases and Common Cancers. **Nature Medicine** 2020 Apr;26(4):549-557.

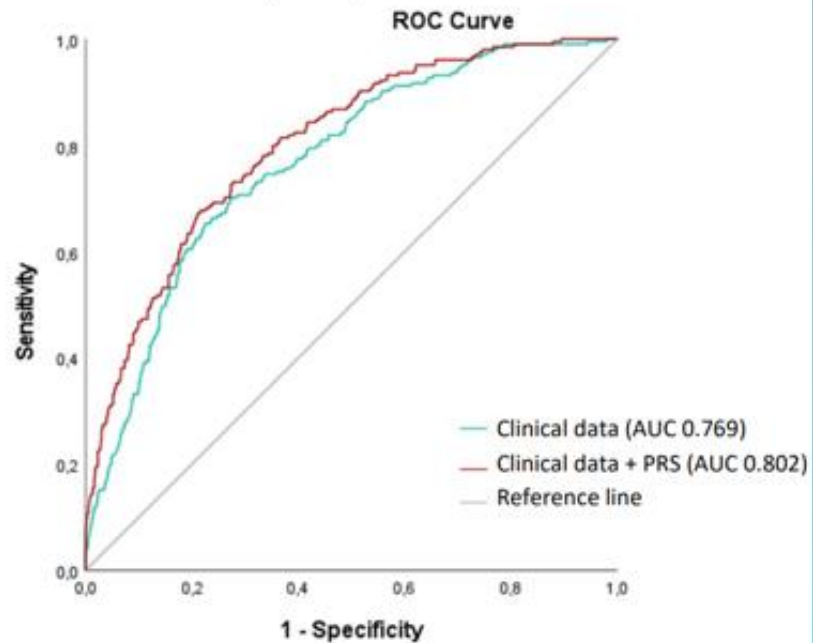
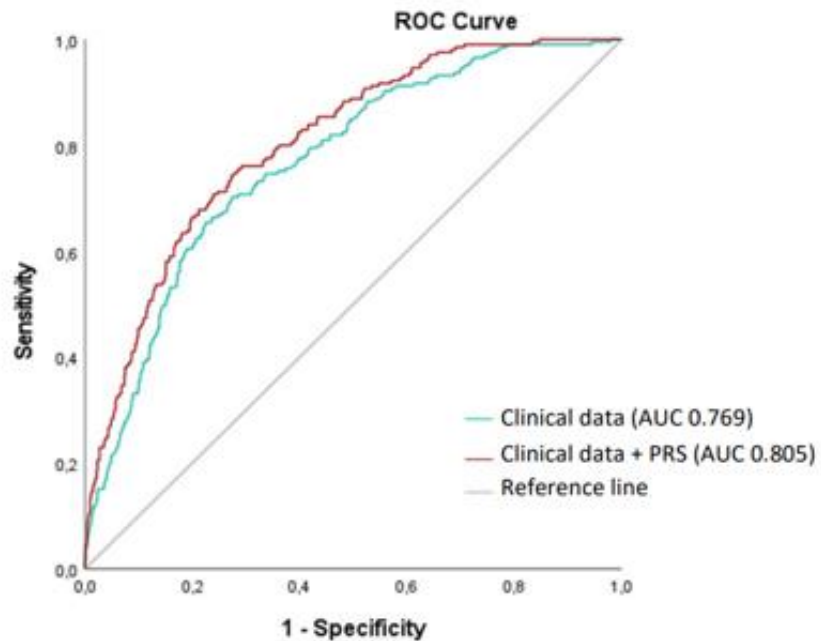
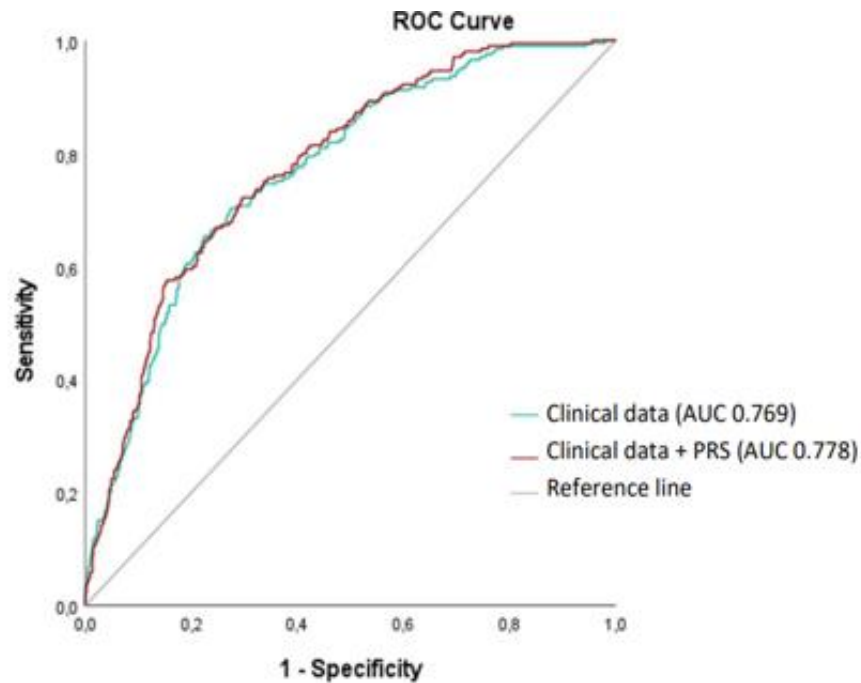
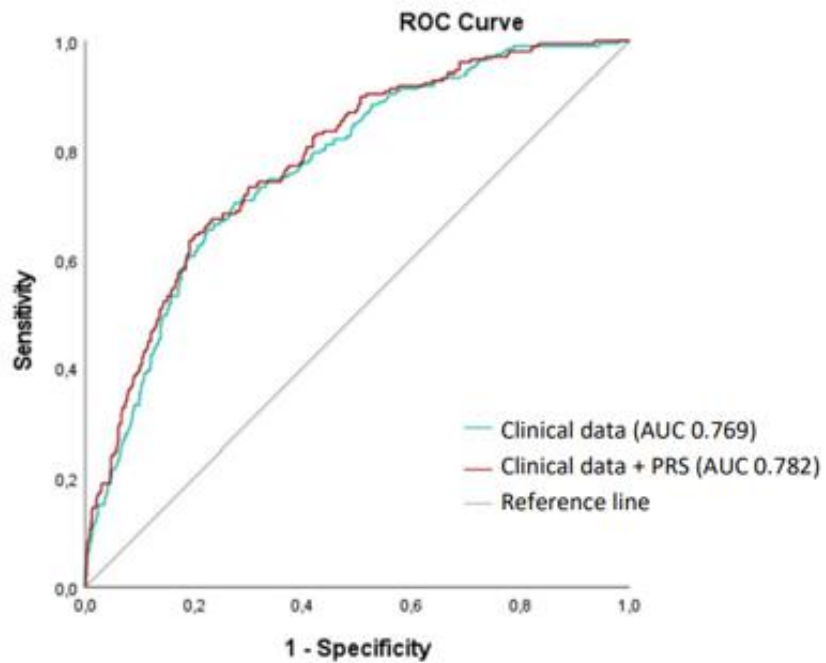
Turun yliopiston ja Itä-Suomen yliopiston yhteistyönä tehty tuore tutkimus

- Tavoite: testata 4 keskeisimmän PRS:n toimivuus yksilötasolla sepelvaltimotaudin suhteen
- 947 potilasta, joiden osalta hyvin tarkka tieto sydämen tilanteesta kuvantamalla.



ROC-käyrän alle jäävä pinta-ala kertoo testin luotettavuuden



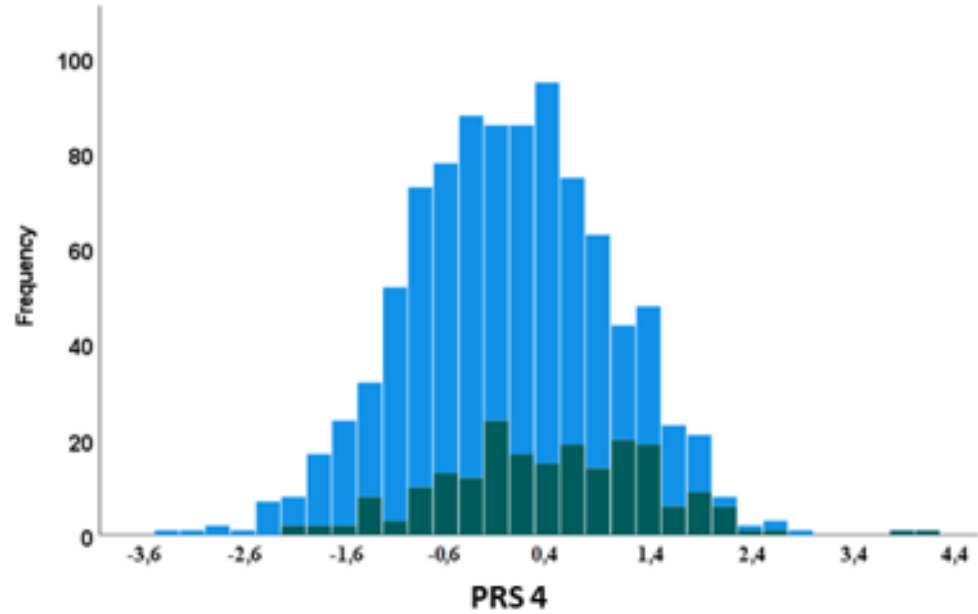
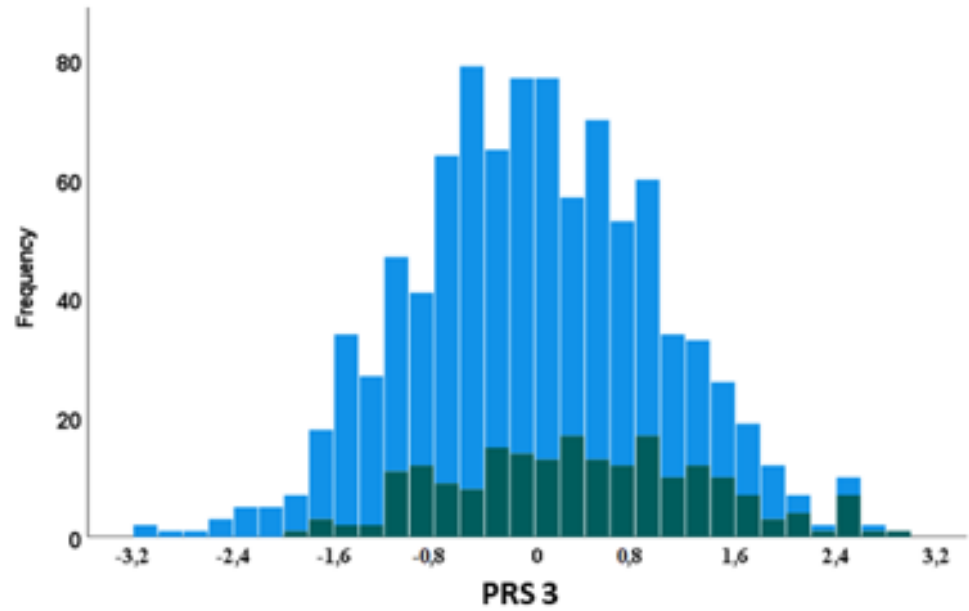
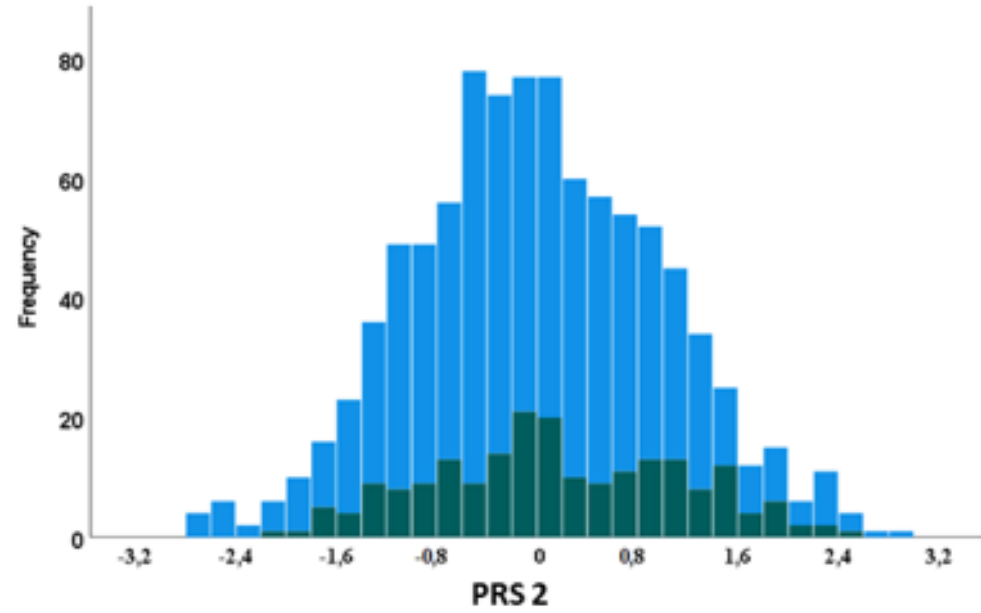
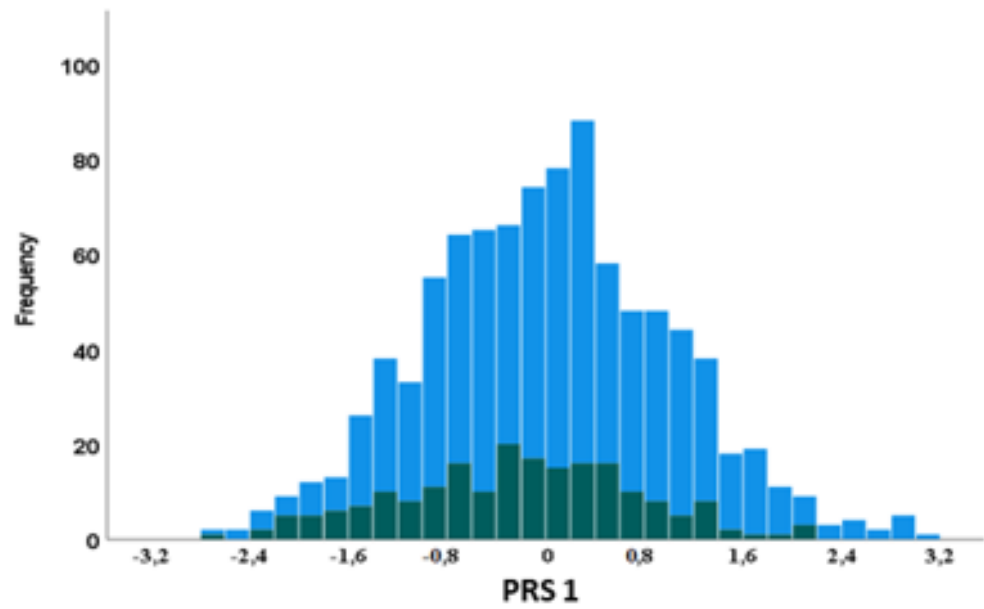


ROC-käyrät 4 eri PRS:n tarkkuudesta erotella sepelvaltimotautia sairastavat terveistä

Vihreä käyrä näyttää tarkkuuden pelkästään perinteisten riskitekijöiden perusteella

Punainen käyrä näyttää tarkkuuden kun LISÄKSI otetaan huomioon PRS

PRS:n vaikutus tarkkuuteen on mitätön (0.9-3.6%)



PRS jakaumat

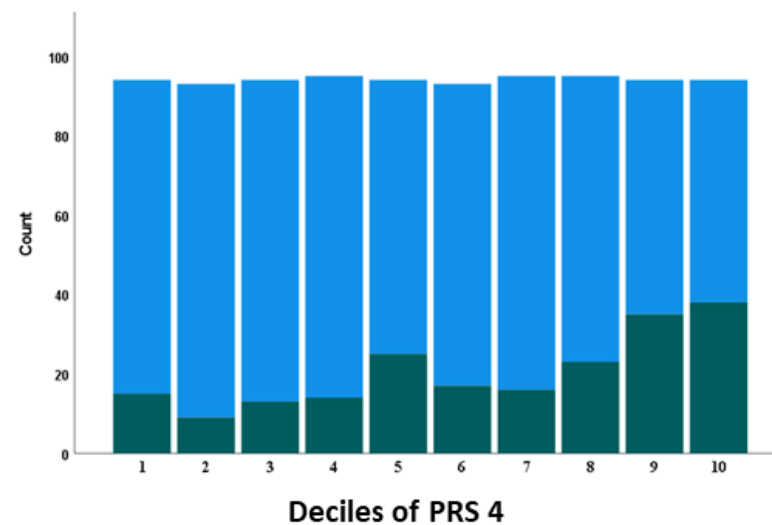
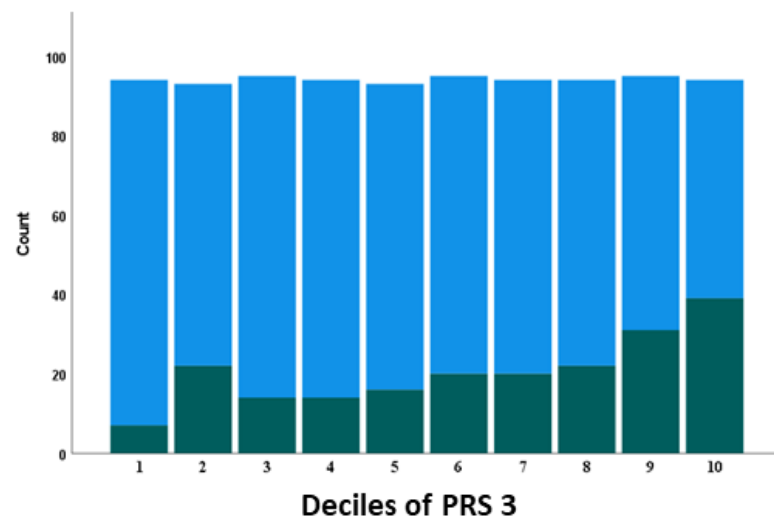
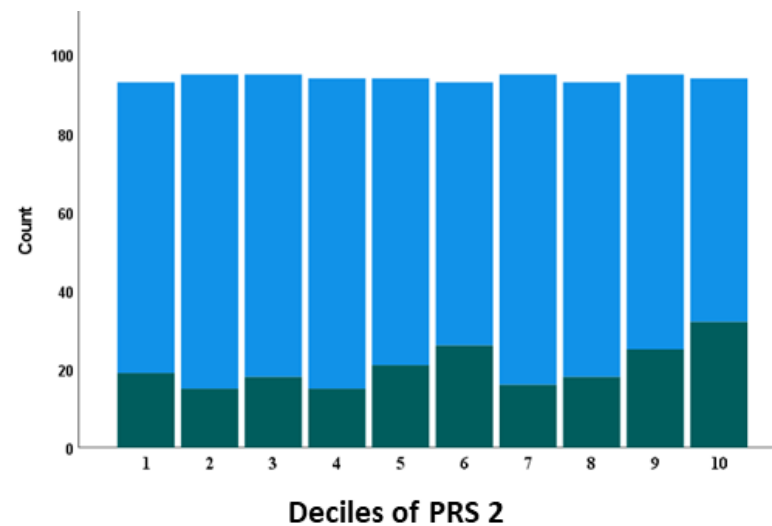
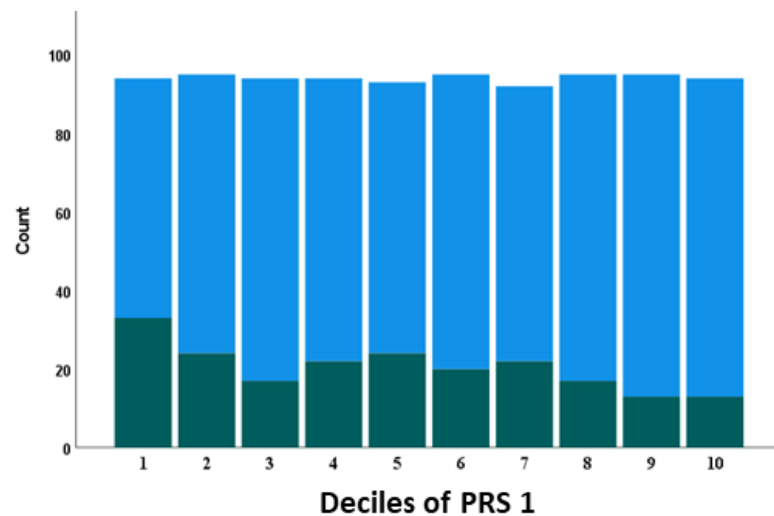
Terveiden jakauma
sinisellä

Sairaiden jakauma
vihreällä

PRS jakaumat
kymmenyksinä:

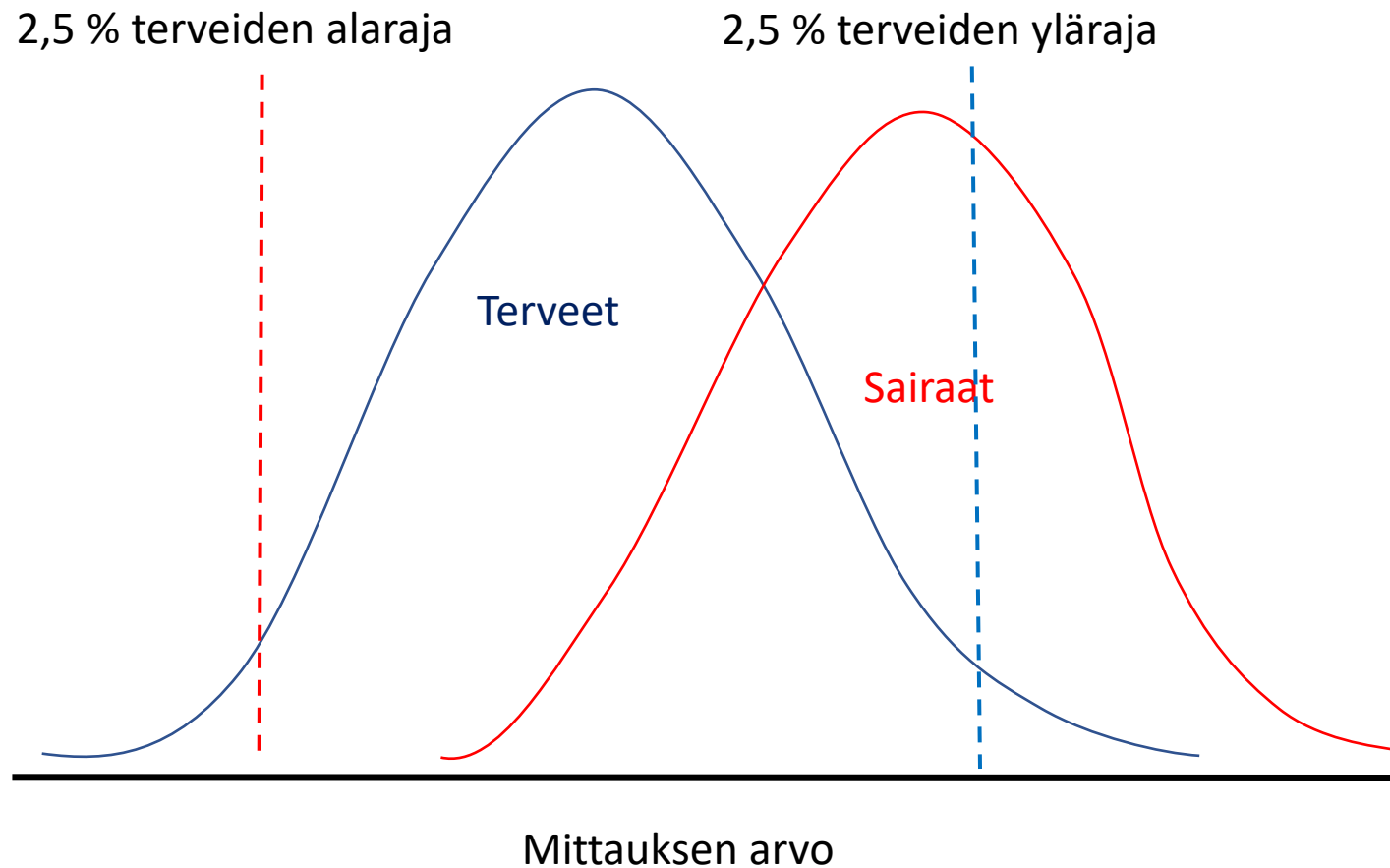
Terveiden jakauma
sinisellä

Sairaiden jakauma
vihreällä



Jotta mittari toimisi seulonnassa, sen pitäisi kyetä erottamaan sairaats ja terveet paremmin toisistaan

Teoreettinen esimerkki:



Polygeeninen riskisumma (PRS) kansansairauksien seulonnassa

	Sepelvaltimo- tauti	Eteisvärinä	Tyypin 2 diabetes	Rinta- syöpä	Eturauhas- syöpä
Sairauden esiintyvyys tulisi olla riittävän suuri	😊	😊	😊	😊	😊
Sairauden varhainen diagnoosi on tarpeellista	😊	😊	😊	😊	😞
Seulontamenetelmä tulisi luotettavasti erottaa matalan ja korkean sairausriskin henkilöt	😞	😞	😞	😞	😞
Seulonnan seurauksena havaittu korkea riski tulisi johtaa hoitoihin, jotka parantavat ennustetta	😊	😊	😊	😞	😞?
Seulonnan tulisi olla kustannustehokasta	😞	😞	😞	😞	😞

Mars N ym. Polygenic and Clinical Risk Scores and Their Impact on Age at Onset and Prediction of Cardiometabolic Diseases and Common Cancers. **Nature Medicine** 2020 Apr;26(4):549-557.

Vaikuttaako genomista saatu riskitieto ihmisten käyttäytymiseen?

- Seulonnan hyöty syntyy vain, jos seulonta johtaa väestön riskitekijöiden vähentymiseen. Tutkimuksissa:
- Riskitieto genomista ei vaikuttanut käyttäytymiseen
 - [sepelvaltimotaudin](#) [1]
 - [diabeteksen](#) [2] osalta
 - [paksu- ja peräsuolisyövän geeniriski](#) [3] ei lisännyt osallistumista suolistosyövän seulontaan.
- Systemoidussa [Cochrane-katsauksessa](#) [4] vuonna 2016 geneettisen riskin tieto ei millään tavalla muuttanut terveiden ihmisten riskikäyttäytymistä.
- Samaa käsitystä tukee Suomessa Generisk-hankkeen osanottajille toteutettu [tutkimus](#) [5].

[1] B. Silarova *et al.*, *Heart*, vol. 105, no. 13, pp. 982–989, Jul. 2019.; [2] J. G. Godino, *et al.* *PLOS Med.*, vol. 13, no. 11, 2016. [3] D. S. Weinberg *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, vol. 161, no. 8, pp. 537–545, 2014. [4] G. J. Hollands *et al.*, *BMJ*, vol. 352, Mar. 2016. [5] K. Snell and I. Helén, *Sociol. Heal. Illn.*, vol. 42, no. 3, pp. 496–509, Mar. 2020.

Lakiesitys, sivu 19-20:

2.2.1.2 Geenitestausta koskeva biolääketiedesopimuksen lisäpöytäkirja

Geenitestejä koskeva biolääketiedesopimuksen neljäs lisäpöytäkirja hyväksyttiin 7. toukokuuta 2008. **Suomi allekirjoitti lisäpöytäkirjan 27. marraskuuta 2008**, mutta ei ole toistaiseksi ratifioinut sitä. Suomen lainsäädäntö on pääsääntöisesti sopusoinnussa lisäpöytäkirjassa asetettujen velvoitteiden kanssa, joskaan erityisiä geenejä tai eri tekniikoita koskevia säännöksiä ei ole esimerkiksi terveydenhuollon tai lääketieteellistä tutkimusta koskevassa lainsäädännössä. Esimerkiksi lisäpöytäkirjan 6 artiklassa edellytetystä kliinisestä hyödystä (**“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.”**) sekä 9 artiklan mukaisesta suostumuksesta (**“A genetic test may only be carried out after the person concerned has given free and informed consent to it.”**) on yleisellä tasolla säädetty potilaslain 3 §:ssä (Oikeus hyvään terveyden- ja sairaanhoitoon ja siihen liittyvään kohteluun) ja 6 §:ssä (”Potilasta on hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan.”). Lisäpöytäkirjan allekirjoittaminen on jo itsessään viitannut siihen, että kansallinen lainsäädäntö on lähtökohtaisesti katsottu lisäpöytäkirjan määräyksiä vastaavaksi.

Lakiesityksen perustelut ovat heikot (erityisesti genomitietorekisterille)

Lakiesityksen mukaan genomitietoa voidaan hyödyntää:

- Perinnöllisten ja harvinaissairauksien diagnostiikassa.
- Syövän hoidossa
- **Yleisten sairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, diabeteksen ja monien syöpien ennaltaehkäisyssä**
- Lääkehoitojen yhteydessä

Kyllä, mutta jo nyt olemassa kliininen käytäntö

Kyllä, mutta tässä määritetään syöpäsolujen genomia, ei syntymässä saatua genomia

Ei

Kyllä, mutta jo nyt voidaan käyttää rutiinisti genomitietoa tiettyjen lääkehoitojen yhteydessä

Kiitos

