

# Digitaalisen kaksosteknologian hyödyntäminen terveydenhuollossa: Hyödyt ja vaikutukset hypertrofisen kardiomyopatian tapaustutkimuksen valossa

Annariina Koivu<sup>1,2</sup>, Mark van Gils<sup>1</sup>, Antti Ahola<sup>1</sup>, Katriina Aalto-Setälä<sup>1</sup>, Jari Hyttinen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto, Tampere; <sup>2</sup> Tutkimus- ja innovaatiopalvelut, Tampereen yliopisto, Tampere

**Annariina Koivu (FM, MSc, PhD), Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto, Kalevantie 4, 33014 Tampereen yliopisto. Sähköposti: annariina.koivu@tuni.fi**

## Tiivistelmä

Yksi keskeisistä strategisista trendeistä, digitaalista kaksosta (Digital Twin, DT) hyödyntävä teknologia, on löytänyt menestyksekkäästi sovelluskohteita eri aloilta ja on nyt nousemassa myös terveydenhuollon käyttöön. HEU-hanke SMASH-HCM tutkii DT-teknologian mahdollisuuksia parantaa yksilöllistä terveydenhuoltoa keskittyen hypertrofiseen kardiomyopatiaan (HCM). HCM on yleisin perinnöllinen sydänsairaus ja se voi johtaa äkilliseen sydänkuolemaan.

SMASH-HCM-hankkeessa on mukana 8 tutkimuskumppania, 3 sairaalaa, 3 pk-yritystä ja kansainvälinen terveysteknologiayritys yhteistyössä potilaiden kanssa. Hankkeen tavoitteena on kehittää DT-alusta, joka parantaa merkittävästi HCM-potilaiden riskiluokittelua yhdistämällä potilastietoja sydän- ja verenkiertoelimistön monitasoiseen biofysikaalisiin, laskennallisiin ja dataohjattuihin malleihin. Hanke edustaa merkittävää edistysaskelta ihmisille suunnattujen DT-teknologioiden saralla hyödyntämällä in-vitro- ja in-silico-malleja, rakenteellista ja rakenteetonta data-analyysiä sekä selitettäviä tekoälymalleja. Malleja yhdistelmällä luodaan päätöksentekoa tukeva työkalu terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden tarpeisiin.

Hankkeen varhaisiin tuloksiin kuuluu muun muassa HCM-spesialisteilta kerätty tieto kliinisistä tarpeista, joka on muutettu alustan toiminnallisiksi vaatimuksiksi. Hankkeessa on edistytty in-vitro HCM-potilaiden solulinjojen ja 3D-sydänekudosmallien kehittämisessä, sekä ensimmäisten HCM-spesifisten sähköfysiologian, biomekaniikan ja energetiikan sisältävien in-silico-mallien luomisessa, aina solutasolta kokonaisen sydämen ja verisuonivasteiden tasolle. DT-teknologian soveltaminen HCM:ään tukee siirtymistä P4-lääketieteeseen (ennakoiva, ennaltaehkäisevä, henkilökohtainen, osallistava).

**Avainsanat:** hypertrofinen kardiomyopatia, digitaalinen kaksonen

*Published under a CC BY 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).*

## Abstract

Recognized as a strategic innovation trend, Digital Twin (DT) technology has successfully been applied across various sectors and are now also emerging in healthcare. The HEU project SMASH-HCM explores the potential of DTs to enhance personalized healthcare, focusing on hypertrophic cardiomyopathy (HCM). HCM is the most common inherited cardiac disorder, leading to variety of symptoms, and potentially sudden cardiac death.

SMASH-HCM is formed by 8 research partners, 3 hospitals, 3 SMEs, and a global health-technology corporation in collaboration with patients. The project will develop a DT platform to dramatically improve HCM stratification by integrating multilevel and multiorgan dynamic biophysical and data-driven models into a three-level deep phenotyping approach. SMASH-HCM advances the state of the art in human DTs by utilising in-vitro tools, in-silico models from the molecular to systemic levels, structured and unstructured data analysis, and explainable artificial intelligence - all integrated into a decision support solution for both healthcare professionals and patients.

Early results include identification of clinical needs elicited from HCM specialists and turned into functional requirements for the platform. We have also made progress towards developing in-vitro models including HCM patient cell lines and in-vitro cardiac tissue models, as well as the first line of HCM in-silico models of the cellular electrophysiology, biomechanics and energetics from the cell level to patient whole heart and vascular responses. The application of DT in HCM supports transition to P4 (predictive, preventive, personalized, participatory) medicine.

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy, digital twin

## Johdanto

Digitaalinen kaksonen (DT) on dynaaminen virtuaalinen kopio laitteesta, palvelusta, järjestelmästä tai fyysisestä kokonaisuudesta, ja se sisältää kaksisuuntaista tiedonsiirtoa digitaalisen laskennallisen mallin ja sen reaali maailmassa sijaitsevan vastineen välillä [1]. DT:iden ominaisuudet saadaan mallinnettavasta järjestelmästä käyttäen fysiikan, kemian tai biologian lainalaisuuksia. DT:t voivat myös perustua puhtaasti mittaus- ja muuhun dataan, jolloin puhutaan dataan perustuvista malleista, käyttäen usein esimerkiksi tekoäly (AI) -pohjaisia analyysityökaluja. DT:iden avulla voidaan simuloida mallinnettavan kokonaisuuden kehitystä ja vuorovaikutusta

ympäristön kanssa. Täten DT:t mahdollistavat mallinnettavan kokonaisuuden nykytilan seurannan, ja osin myös tulevien muutosten ennustamisen, vaikutusten arvioinnin ja riskien tunnistamisen [2].

DT:iden hyödyntäminen on voimakkaassa kasvussa. Laskentatehon kasvu yhdessä lisääntyneen datan määrän kanssa luo pohjan entistä paremmille DT:ille. Niitä on otettu käyttöön mm. puolustus-, maatalous-, tekniikka-, tuotanto- ja kaupunkisuunnittelusektoreilla maailmanlaajuisesti [3], mutta DT:iden täysimittainen hyödyntäminen sosiaali- ja terveydenhuollossa on edelleen harvinaista [3,4]. Tuoreen katsauksen [4] mukaan DT:itä on jossain määrin kokeiltu mm. potilaan tilan reaaliaikaisessa

seurannassa, hoitotoimenpiteiden ja lääkityksen vaikutuksen simuloinnissa, hätätilanteiden hoidossa ja pandemioiden torjunnassa (esim. [5,6]). Katsauksessa ei löydetty DT:itä käyttäviä tutkimuksia Suomen terveydenhuollossa. Näissä ei ole ehkä tunnistettu jo pitkään käytössä ollutta syövän sädehoidon laskentaa, joka pohjautuu laskennallisten DT:iden käyttöön sädejakauman määrittämisessä. Tämä sovellus on hyvä esimerkki siitä, miten säteilyfysiikka, mittaustulokset ja potilaan CT tai magneetti (MR)-kuvaan pohjaava laskennallinen malli on ensiarvoisessa asemassa potilaan turvallisuuden ja sädehoidon vaikuttavuuden maksimoinnissa. Samaa katsaukseen [4] kuuluva hyvinvointialueiden aluevaltuustoista koostuva paneeli näki kuitenkin DT:ille monenlaisia potentiaalisia tulevaisuuden käyttökohteita, kuten potilaan hoitopolun, tuotteiden ja palvelujen suunnittelun. Terveydenhuoltosektorilla on siis sekä Suomessa että muualla tilausta edelläkävijähankkeille, jotka voivat tarjota uusia ratkaisuja potilashoidon kehittämiseen.

DT:iden hyödyntämisen voidaan katsoa tukevan myös siirtymistä P4-lääketieteeseen (predictive, preventive, personalized, participatory). P4 eli Suomestakin jalansijaa saanut ennakoiva, ennaltaehkäisevä, henkilökohtainen ja osallistava lääketiede on Leroy Hoodin ja kollegoiden 2000-luvun alussa kehittämä käsite, joka tavoittelee terveydenhuollon siirtymistä reaktiivisesta, sairauksia hoitavasta mallista proaktiiviseen, terveyttä ylläpitävään järjestelmään ja antamaan yksilöille henkilökohtaisia työkaluja oman terveytensä edistämiseen [7,8].

Sydän- ja verisuonitaudit ovat useasta syystä erityisen otollinen alue DT:iden tarjoamien mahdollisuuksien kehittämiseksi P4-paradigman mukaisesti. Ensinnäkin tällä hetkellä monien henkilöiden sydän- ja verisuonitautiriskiä arvioidaan pientä joukkoa perinteisiä riskitekijöitä hyödyntävillä riskialgoritmeilla [9]. Kuitenkin merkittävä määrä henkilöitä,

joiden riski perinteisten algoritmien mukaan on matala, kokee sydän- ja verisuonitauteihin liittyviä ongelmia [10], joten DT:iden avulla saavutettava tarkempi riskiluokitus voi auttaa lääkkeiden, laitteiden ja hoitojen optimoinnissa, sekä pelastaa henkiä. Toiseksi erityisesti monet perinnöllisiin sydänsairauksiin liittyvät tapahtumat ovat niin harvinaisia tai vaarallisia, että niitä ei voida turvallisesti tutkia kliinissä olosuhteissa, jolloin mallintaminen tarjoaa turvallisemman väylän saada tietoa. Kolmanneksi sydän ja verisuonisairaudet ovat edelleen yleisin kuolinsyy sekä Suomessa että kansainvälisesti [11,12], joten DT:iden avulla saavutettavilla edistysaskeleilla voi potentiaalisesti olla merkittäviä kansanterveysvaikutuksia tulevaisuudessa. Sydän- ja verisuonisairauksien tutkimuksessa ja hoidossa onkin hyödynnetty DT:itä hankkeissa, jotka koskevat mm. vatsa-aortan pullistuman korjausta (esim. [13]), verenpainetauti (esim. [14]), sydämen vajaatoimintaa [15], tai sydämen sähköfysiologiaa (esim. [16]). Katsausartikkeli [9] ei kuitenkaan löytänyt DT:itä, jotka olisi integroitu osaksi jokapäiväistä kliinistä työtä, vaan tutkimuksissa raportoitiin niiden esiasteista, mallien validoinnista, tai kyse oli konseptin todentamisesta.

Toisaalta viime vuosina on nähty erittäin nopeaa tutkimuksen edistymistä sydämen DT:issä. Solutason mallit pysyvät mallintamaan sähköistä, mekaanista sekä solujen energetiikkaa [17] ja niitä voidaan käyttää lääkeainetutkimuksissa [18] tai esim. iskemian vaikutusten mallintamiseen [19]. Näiden solutason DT:iden lähtökohtana on sydänpotilaiden soluista tuotettujen kantasolujen ja näistä erillistettujen sydänsolujen laboratoriomittaukset [20]. Samoin potilaan EKG- ja lääkkeiden vaikutukset voidaan nykyään simuloida hyvinkin tarkasti perustuen lisääntyneeseen tietoon sydänsolujen toiminnasta, ja potilaan MR-kuviin perustuvien tarkkojen anatomiatietojen käyttöön laskennassa [21].

DT-teknologiaa hyödyntää myös Tampereen yliopiston koordinoima ja Euroopan unionin Horizon Europe -ohjelman rahoittama tutkimus- ja kehitysprojekti SMASH-HCM [22]. Hankkeen tavoitteena on parantaa merkittävästi hypertrofisen kardiomyopatian (HCM), riskiluokittelua ja hoitoa, hyödyttäen sekä potilaita että terveydenhuollon ammattilaisia. HCM on perinnöllinen sairaus, jossa sydänlihas paksunee [23]. Se on yleisin perinnöllinen sydänsairaus, ja sitä esiintyy noin yhdellä 200-500 ihmisestä maailmanlaajuisesti [24]. Oireisiin kuuluu mm. rytmihäiriökohtaukset, mutta jopa äkkikuolema on mahdollinen [23]. HCM on sekä geneetikaltaan että ilmiänsuultaan hyvin heterogeeninen tauti ja useiden eri geenien poikkeamien on havaittu aiheuttavan sydänlihaksen liiallista paksuuntumista [25]. Myös HCM:n kliininen kulku vaihtelee yksilöittäin: sukulaisilla, joilla on sama geneettinen mutaatio, oireet voivat vaihdella huomattavasti. Täten perinteinen riskiluokittelu on HCM:n kohdalla haastavaa, erityisesti korkeimman riskin tai rytmihäiriötahdistimesta hyötyvien potilaiden tunnistaminen.

SMASH-HCM pyrkii vastaamaan tähän haasteeseen kehittämällä sydämen ja verisuonijärjestelmän DT:n. DT:n sisältämä molekyyli- ja geenitason menetelmien tuottama tieto yhdistetään potilaan oireiden analyysin kanssa käyttäen hyväksi erilaisia mallinnusmenetelmiä ja tekoälyä. Hankkeessa, joka käynnistettiin tammikuussa 2024, tutkitaan miten kokonaisuus voidaan toteuttaa kliinistä päätöksentekoa ja potilaita hyödyttävänä työkaluna. Koska kirjoittamisajankohtana SMASH-HCM on toiminut vasta vuoden, esittelemme lyhyesti metodologian varhaiset tulokset ja keskitymme tässä artikkelissa analysoimaan DT-teknologian potentiaalisia hyötyjä ja vaikutuksia P4 -lääketieteen näkökulmasta HCM-tapaustutkimuksen valossa.

## Aineisto ja menetelmät

SMASH-HCM projektissa käytetään monitahoista kliinistä ja biologista dataa. Kliinisistä tutkimuksista saadun potilasdatan lisäksi osasta potilaista muodostetaan in-vitro -solumalleja ja laskennallisia in silico -malleja. Näitä malleja toteutetaan lisäksi eri tasoilla; geneettisen datan lisäksi hyödynnetään sydämen solu-, kudus- ja kokoelinmalleja in vitro ja in silico, sekä mallinnetaan in silico sydän- ja verisuonijärjestelmää. Lisäksi projektissa louhitaan rakenteetonta tietoa eli esim. aiheeseen liittyviä tieteellisiä artikkeleita. Monitahoisen datan yhdistämiseksi ja eri mallien välisten yhteyksien selvittämiseksi hyödynnetään koneoppivia malleja. Tarkempi metodologia on esitetty liitteessä 1.

## Tulokset

Projekti on saavuttanut lupaavia varhaisia tuloksia, joista osa on vielä julkaisematta. Kliinisiltä asiantuntijoilta Suomessa, Italiassa ja Ranskassa on kerätty tietoa HCM:n kliinisen päätöksenteon haasteista, ja tieto on muutettu päätöksenteon tukijärjestelmän toiminnallisiksi vaatimuksiksi. Haasteet liittyivät esimerkiksi diagnostiikkaan ja lähetekäytäntöihin, oireettomien potilaiden seurantaan, rytmihäiriöris-kin arviointiin sekä potilaan tilan huononemisen ja komplikaatioiden varhaiseen havaitsemiseen. Olemme myös edistyneet in vitro -mallien kehittämisessä, mukaan lukien HCM-potilaiden solulinjat ja 3D-sydänkudoksen mallit, sekä HCM:n ensimmäisen sukupolven in silico -mallit, jotka kattavat sähköfysiologian, biomekaniikan ja energetiikan solutasolta sydämen ja verisuoniston tasolle [26,27].

## *Henkilökohtainen eli yksilöllistetty lääketiede*

SMASH-HCM toimii yksilöllistetyn lääketieteen keskiössä, missä yksilön geneettistä ja kliinistä tietoa pyritään käyttämään täsmällisempään taudin

ennusteeseen ja kohdistetumpaan hoitoon. HCM on joukko sairauksia, joiden taustalla voi olla hyvin erilaisia mutta saman ilmiön tuottavia geenivirheitä, mutta joiden patofysiologia on erilainen ja siten mahdollisesti myös hoito. Potilaiden luokittelu on kuitenkin erittäin haastavaa, ja potilaille varmuuden vuoksi annettavat elintapaohjeistukset, kuten voimakkaan rasituksen välttäminen ja kilpaurheilukielto, voivat olla rajoittavia [28]. Erityisen vaikeassa asemassa ovat urheilijat, joilla on usein ns. urheilijansydän, millä tarkoitetaan pitkäaikaisen fyysisen harjoittelun aiheuttamia muutoksia sydämen rakenteessa ja sähköisessä toiminnassa [29]. Näiden muutosten erottelu HCM:ään liittyvistä patologisista muutoksista voi olla haastavaa [30]. Oikea diagnosointi on silti tärkeää, sillä HCM on yleisin nuorten urheilijoiden sydänperäisen äkkikuoleman syy [31]. Yhtä keskeistä on räätälöidä hoitosuosituksia yksilöllisesti. Monia HCM-potilaita ei rohkaista liikuntaan, ja vain 45 % heistä saavuttaa fyysisen aktiivisuuden vähimmäissuosituksia [32,33]. Tämän seurauksena HCM-potilaat kärsivät usein esimerkiksi ylipainosta ja tyypin 2 diabeteksestä, jotka voivat heikentää myös HCM-hoitotuloksia [34]. Tutkimusten mukaan kevyt ja kohtuullisen raskas liikunta on kuitenkin turvallista aikuisilla HCM-potilailla [35]. Lisäksi uusien tutkimustulosten mukaan osa HCM-potilaista näyttää sietävän jopa raskasta urheilua ilman merkittäviä riskejä [28,36]. Nämä havainnot alleviivaavat hoitokäytäntöjen yksilöllistämisen ja liikunnan tarpeettoman välttämisen merkitystä HCM-potilaiden hoidossa. DT-tekniikan tarjoaman riskinhallinta- ja potilasluokittelutyökalun avulla voidaan siten merkittävästi parantaa näiden henkilöiden hoitoa ja hyvinvointia.

### **Ennakoiva lääketiede**

SMASH-HCM toteuttaa keskeisellä tavalla ennakoivaa lääketiedettä. HCM-sydänmalleja

hyödynnetään esimerkiksi EKG:stä saatujen parametrien tulkinnaissa ja näiden avulla pyritään paremmin ennustamaan hengenvaarallisten kammio-peräisten rytmihäiriöiden todennäköisyyttä HCM-potilailla. Niiden HCM-potilaiden tunnistaminen, joilla on suurentunut riski sydänperäiseen äkkikuolemaan, on edelleen merkittävä kliininen haaste. Perinteisillä riskialgoritmeilla on HCM:n kohdalla heikko herkkyys ja tarkkuus [37] ja tutkimuksissa jopa kolmasosalla HCM-potilaista, jotka ovat saaneista asianmukaisesti rytmihäiriötahdistimen (ICD) iskuhoitoa, on ollut vain yksi riskitekijä [38]. ICD on osoittautunut tehokkaaksi HCM-potilaiden äkkikuoleman estossa [39] mutta hoidon yleisin komplikaatio on jopa viidenneksellä potilaista esiintyvä epäasianmukainen defibrillaatio [40]. Nämä iskut ovat kivuliaita, kuluttavat laitteen virtaa ja voivat aiheuttaa todellisen kammiorythmihäiriön tai johtaa sydämen vajaatoiminnan kehittymiseen [41]. Myös muut komplikaatiot kuten infektiot, laitevauriot ja laitteiden vaihtotarve koskevat erityisesti HCM-potilaita, jotka ovat nuorempia kuin muut ICD-laitteita saavat potilaat ja saattavat elää laitteensa kanssa vuosikymmeniä [37]. SMASH-HCM:n monitasoisista malleista saatava tieto tarjoaa mahdollisuuden arvioida sydäntapahtumien todennäköisyyksiä ja siten tukea kliinisiä päätöksiä ICD-laitteen käyttöönotosta ja sen ajoituksesta. Alusta mahdollistaa myös lääketurvallisuuden ja -tehokkuuden ennustamisen solu-, kudoksen- ja elintasolla eri HCM-tautimuodoissa.

### **Ennaltaehkäisevä lääketiede**

Modernin lääketieteen on siirryttävä odottavasta ja reaktiivisesta, parantamiseen keskittyvästä lähestymistavasta ennaltaehkäisevään, monitieteiseen toimintaan. HCM:ää ei voi ennaltaehkäistä, mutta edellä kuvattu ICD:stä hyötyvien potilaiden tarkka tunnistaminen ehkäisee äkkikuoleman riskiä. HCM-potilaat myös kokevat terveyteen liittyvän

elämänlaatunsa ja psykososiaalisen hyvinvointinsa on heikommaksi kuin väestö keskimäärin [42,43]. He saattavat kokea ahdistusta, tiedonpuutetta ja epävarmuutta sairaudesta, joka ei välttämättä oireile mitenkään, mutta voi johtaa äkkikuolemaan [44]. SMASH-HCM:n lopputulos, päätöksentekotyökalu, sisältää käyttöliittymän potilaille, jotka voivat sen avulla oppia paremmin hallitsemaan oireitaan ja vähentämään pitkän aikavälin riskejä. Työkalu tulee sisältämään toiminnallisuuksia, tietoa ja resursseja, jotka tukevat kokonaisvaltaista psykososiaalista hyvinvointia, ja täten ennaltaehkäisevät esim. ahdistusta, joka HCM-potilailla on yhteydessä heikompaan lääkityksen ja lääkäreiden ohjeiden noudattamiseen [45].

### **Osallistava lääketiede**

Yhdeksi syyksi HCM-potilaiden heikompaan psykologiseen vointiin on ehdotettu terveydenhuollon ammattilaisten "paternalistista" ylhäältä-alas -tyyppistä päätöksentekotapaa [46]. Tutkimuksessa HCM-potilaiden aktiivinen osallistuminen omaan hoitoonsa on yhdistetty matalampaan masennusriskiin [46]. DT:t voivat tarjota uusia keinoja edistää tätä osallistumista. Henkilökohtaiset visualisoinnit ja simulaatiot voivat auttaa potilaita ymmärtämään sairautensa ja sen hoitovaihtoehdot paremmin. Potilaan oma rooli päätöksenteossa vahvistuu, kun hän saa itselleen kohdistettua tietoa eri hoitovaihtoehtojen vaikutuksista. Ennusteet ja ennaltaehkäisevä lähestymistapa saattaa voimaannuttaa potilaan tekemään positiivisia muutoksia arjessa esimerkiksi tupakoinnin lopettamisen suhteen. SMASH-HCM pyrkii toteuttamaan projektissa osallistavuutta kahdella eri tasolla. Päätöksentekotyökalun lisäksi mukana olevat potilasjärjestöt neljästä maasta antavat palautetta käyttöliittymän vaatimuksista, tietoa HCM:stä ja sen aiheuttamasta psykologisesta stressistä sekä SMASH-HCM-työkalun potentiaalisista hyödyistä.

### **Pohdinta**

Useat haasteet rajoittavat DT:iden täyden potentiaalini hyödyntämistä HCM:n hoidossa P4-lääketieteen periaatteiden mukaisesti. Aiemmat tutkimukset ovat tunnistanee DT:iden hyödyntämisen hidasteiksi mallinnettavan lähtökohdan ja ekosysteemin prosessien monimutkaisuuden ja teknologiset haasteet [4,47–49]. Lääketieteelliset DT:t eroavat merkittävästi teollisuudessa käytettävistä, sillä tarvittava data on monessa lähteessä [potilastiedot, lääkinnällisistä laitteet jne.] ja saattaa olla vaikeasti kerättävissä - ihmisen biologia on vielä osin tuntematonta ja täytyy käytännössä ensin ikään kuin takaisin-mallintaa, "reverse-engineer" [48]. Käyttöönottoa vaikeuttavat myös kysymykset toteutettavuudesta, integroinnista kliiniseen työhön sekä tietoturvaan ja tietosuojaan liittyvät epävarmuudet [4,49,50]. Lisäksi Euroopassa lääkintälaitteiden myyntiluvan säännökset ovat osin selkiyttömät ajatellen AI tai DT-teknologioita. DT-teknologia on myös kallista, toisaalta esimerkiksi sen mahdollistama tarkempi ICD-hoito on kustannustehokasta HCM-potilailla, koska se mahdollistaa nuorille, korkean riskin potilaille lisää tuottavia elinvuosia [51].

DT:t voivat myös vähentää terveyseroja ja tuoda uutta ennustettavuutta sosiaali- ja terveydenhuoltoon. Virtuaalisia potilasryhmiä käyttämällä voidaan laajentamalla kliinisten tutkimusten edustavuutta (esim. harvinaissairaudet) ja mallipohjainen päätöksentekojärjestelmä voi lieventää sosiaalisten ennakkoluulojen (esim. sukupuoli, paino) vaikutusta lääketieteellisiin päätöksiin [52]. Toisaalta digitaalinen kuilu estää isoa osaa maailman väestöstä ylipäättään hyötymästä terveysteknologiasta.



## Johtopäätökset

Haasteista huolimatta DT:iden tutkimuksella ja käyttöönotolla on suuri potentiaali yksilöllisen potilashoidon edistämiseksi, ja ne voivat merkittävästi muovata terveydenhuollon tulevaisuutta. Potilas hyötyy yksilöllisemmästä hoidosta, terveydenhuollon ammattilaiselle DT:t tarjoavat työkaluja päätöksenteon tueksi, riskinarviointiin ja hoitopolkujen optimointiin. Siirtymä ennakoivaan ja ehkäisevään hoitoon hyödyttää terveydenhoitojärjestelmiä. DT:iden on ennustettu mullistavan ensimmäisenä nimenomaan kardiologia, eikä DT:iden käyttöön-otto jokapäiväiseen kliiniseen työhön rytmihäiriöiden hoidossa ja ennaltaehkäisyssä ole koskaan ollut

## Lähteet

- [1] Trauer J, Schweigert-Recksiek S, Engel C, Spreitzer K, Zimmermann M. What is a digital twin? – definitions and insights from an industrial case study in technical product development. *Proceedings of the Design Society: Design Conference*. 2020;1:757–66. <https://doi.org/10.1017/dsd.2020.15>
- [2] Yao JF, Yang Y, Wang XC, Zhang XP. Systematic review of digital twin technology and applications. *Vis Comput Ind Biomed Art*. 2023 May 30;6(1):10. <https://doi.org/10.1186/s42492-023-00137-4>
- [3] Saxby DJ, Pizzolato C, Diamond LE. A Digital Twin Framework for Precision Neuromusculoskeletal Health Care: Extension Upon Industrial Standards. *J Appl Biomech*. 2023 Aug 11;39(5):347–354. <https://doi.org/10.1123/jab.2023-0114>
- [4] Parkkinen M. Digitaalisen kaksosen hyödyntäminen sosiaali- ja terveydenhuollossa (Diplomityö). Lappeenranta: Lappeenranta–Lahden teknillinen yliopisto LUT; 2023. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2023041937679>

lähempänä toteutumista [49]. SMASH-HCM:n monitahoinen malli DT:n toteuttamisesta kulkee tieteen eturintamassa ja luo pohjan vastaaville toteutuksille myös muiden monimuotoisten sairauksien hoidossa.

## Sidonnaisuudet

Sidonnaisuudet: SMASH-HCM on Euroopan unionin rahoittama (GA 101137115). Esitetyt näkemykset ja mielipiteet ovat ainoastaan tämän tekstin laatijoiden näkemyksiä eivätkä välttämättä vastaa Euroopan unionin kantaa. Euroopan unioni ei ole vastuussa niistä.

- [5] Croatti A, Gabellini M, Montagna S, Ricci A. On the Integration of Agents and Digital Twins in Healthcare. *J Med Syst*. 2020 Aug 4;44(9):161. <https://doi.org/10.1007/s10916-020-01623-5>
- [6] Sahal R, Alsamhi SH, Brown KN, O'Shea D, Alouffi B. Blockchain-Based Digital Twins Collaboration for Smart Pandemic Alerting: Decentralized COVID-19 Pandemic Alerting Use Case. *Comput Intell Neurosci*. 2022 Jan 13;2022:7786441. <https://doi.org/10.1155/2022/7786441>
- [7] Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol*. 2012 Sep 15;29(6):613–24. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2012.03.004>
- [8] Perola M, Marjonen H, Marttila M, Haukkala A, Kääriäinen H, Kristiansson K. P5-lääketeide jalkautuu Suomeen. *Lääketeieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2019;135(10):979–85.
- [9] Coorey G, Figtree GA, Fletcher DF, Snelson VJ, Vernon ST, Winlaw D, Grieve SM, McEwan A, Yang JYH, Qian P, O'Brien K, Orchard J, Kim J, Patel S,

- Redfern J. The health digital twin to tackle cardiovascular disease—a review of an emerging interdisciplinary field. *NPJ Digit Med.* 2022 Aug 26;5(1):126. <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00640-7>
- [10] Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, Sundström J, Alfredsson J, Arnott C, Delatour V, Leósdóttir M, Hagström E. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet.* 2021 Mar 20;397(10279):1085-1094. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00272-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00272-5)
- [11] THL. Sydän- ja verisuonitautien yleisyys [Internet]. THL; 2023 [viitattu 13. tammikuuta 2025]. Saatavissa: <https://thl.fi/aiheet/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautien-yleisyys>
- [12] WHO. The top 10 causes of death [Internet]. WHO; 2024 [viitattu 9. joulukuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- [13] Hemmler A, Lutz B, Kalender G, Reeps C, Gee MW. Patient-specific in silico endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: application and validation. *Biomech Model Mechanobiol.* 2019 Aug;18(4):983-1004. <https://doi.org/10.1007/s10237-019-01125-5>
- [14] Martinez-Velazquez R, Gamez R, El Saddik A. Cardio Twin: A Digital Twin of the human heart running on the edge. Teoksessa: 2019 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA). Istanbul, Turkey: IEEE; 2019. s. 1–6. <https://doi.org/10.1109/MeMeA.2019.8802162>
- [15] Hirschvogel M, Jagschies L, Maier A, Wildhirt SM, Gee MW. An in silico twin for epicardial augmentation of the failing heart. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2019 Oct;35(10):e3233. <https://doi.org/10.1002/cnm.3233>
- [16] Gerach T, Schuler S, Fröhlich J, Lindner L, Kovacheva E, Moss R, Wülfers EM, Seemann G, Wieners C, Loewe A. Electro-Mechanical Whole-Heart Digital Twins: A Fully Coupled Multi-Physics Approach. *Mathematics.* 2021; 9(11):1247. <https://doi.org/10.3390/math9111247>
- [17] Forouzandehmehr M, Koivumäki JT, Hyttinen J, Paci M. A mathematical model of hiPSC cardiomyocytes electromechanics. *Physiol Rep.* 2021 Nov;9(22):e15124. <https://doi.org/10.14814/phy2.15124>
- [18] Forouzandehmehr M, Paci M, Koivumäki JT, Hyttinen J. Altered contractility in mutation-specific hypertrophic cardiomyopathy: A mechano-energetic in silico study with pharmacological insights. *Front Physiol.* 2022 Oct 31;13:1010786. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1010786>
- [19] Forouzandehmehr M, Paci M, Hyttinen J, Koivumäki JT. In silico study of the mechanisms of hypoxia and contractile dysfunction during ischemia and reperfusion of hiPSC cardiomyocytes. *Dis Model Mech.* 2024 Apr 1;17(4):dmm050365. <https://doi.org/10.1242/dmm.050365>
- [20] Rajala K, Pekkanen-Mattila M, Aalto-Setälä K. Cardiac differentiation of pluripotent stem cells. *Stem Cells Int.* 2011 Apr 4;2011:383709. <https://doi.org/10.4061/2011/383709>
- [21] Camps J, Berg LA, Wang ZJ, Sebastian R, Riebel LL, Doste R, Zhou X, Sachetto R, Coleman J, Lawson B, Grau V, Burrage K, Bueno-Orovio A, Weber Dos Santos R, Rodriguez B. Digital twinning of the human ventricular activation sequence to Clinical 12-lead ECGs and magnetic resonance imaging using realistic Purkinje networks for in silico clinical trials. *Med Image Anal.* 2024 May;94:103108. <https://doi.org/10.1016/j.media.2024.103108>



- [22] SMASH-HCM. Stratification, Management and Guidance of Hypertrophic Cardiomyopathy Patients using Hybrid Digital Twin Solutions [Internet]. SMASH-HCM; 2024 [viitattu 29. marraskuuta 2024]. Saatavissa: <https://smash-hcm.eu/>
- [23] Kettunen R. Sydänlihassairaus (kardiomyopatia). Lääkärikirja Duodecim [Internet]. 31. tammikuuta 2024 [viitattu 15. tammikuuta 2025]. Saatavissa: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00634>
- [24] Baudhuin LM, Kotzer KE, Kluge ML, Maleszewski JJ. What Is the True Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 20;66(16):1845-1846. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.074>
- [25] Isotalo T. Hypertrofinen kardiomyopatia: sydämen sarkomeerin tauti. Oulun yliopisto; 2021. <https://urn.fi/URN:NBN:fi:oulu-202103111269>
- [26] Forouzandehmehr M, Ghosi S, Paci M, Hyttinen J, Koivumäki J. Mechanosensitive Channel Piezo1 in R403Q Hypertrophic Cardiomyopathy: A Computational Study. *Teoksessa: 2023 Computing in Cardiology (CinC). IEEE; 2023. s. 1-4.* <https://doi.org/10.22489/CinC.2023.359>
- [27] Coleman JA, Doste R, Ashkir Z, Coppini R, Sachetto R, Watkins H, Raman B, Bueno-Orovio A. Mechanisms of ischaemia-induced arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: a large-scale computational study. *Cardiovasc Res*. 2024 Jul 2;120(8):914-926. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae086>
- [28] Lander BS, Phelan DM, Martinez MW, Dineen EH. Hypertrophic Cardiomyopathy: Updates Through the Lens of Sports Cardiology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2021;23(8):53. <https://doi.org/10.1007/s11936-021-00934-1>
- [29] Kala R. Urheilijasydän. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2006;122(13):1597–605.
- [30] Palermi S, Cavarretta E, D'Ascenzi F, Castelletti S, Ricci F, Vecchiato M, Serio A, Cavigli L, Bossone E, Limongelli G, Biffi A, Monda E, La Gerche A, Baggish A, D'Andrea A. Athlete's Heart: A Cardiovascular Step-By-Step Multimodality Approach. *Rev Cardiovasc Med*. 2023 May 19;24(5):151. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2405151>
- [31] Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1064-75. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022783>
- [32] Pelliccia A. New evidences recommend an active lifestyle in young HCM patients. *Int J Cardiol*. 2022 Dec 15;369:82-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.08.023>
- [33] Liao YW, Redfern J, Somauroo JD, Cooper RM. Hypertrophic cardiomyopathy and exercise restrictions: time to let the shackles off? *Br J Cardiol*. 2020 May 20;27(2):11. <https://doi.org/10.5837/bjc.2020.011>
- [34] Jex N, Chowdhary A, Thirunavukarasu S, Procter H, Sengupta A, Natarajan P, Kotha S, Poenar AM, Swoboda P, Xue H, Cubbon RM, Kellman P, Greenwood JP, Plein S, Page S, Levelt E. Coexistent Diabetes Is Associated with the Presence of Adverse Phenotypic Features in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2022 Aug 1;45(8):1852-1862. <https://doi.org/10.2337/dc22-0083>
- [35] Pelliccia A, Day S, Olivotto I. Leisure-time and competitive sport participation: a changing paradigm for HCM patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(6):488–95. <https://doi.org/10.1093/eur-jpc/zwad011>
- [36] Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, Burg M, Ainsworth B, Salberg L, Tome Esteban MT, Ho CY, Abraham R, Balaji S, Barth C, Berul CI, Bos M, Cannon D, Choudhury L, Concannon M, Cooper R, Czossek RJ, Dubin AM, Dziura J, Eidem B, Emery MS,

- Estes NAM, Etheridge SP, Geske JB, Gray B, Hall K, Harmon KG, James CA, Lal AK, Law IH, Li F, Link MS, McKenna WJ, Molossi S, Olshansky B, Ommen SR, Saarel EV, Saberi S, Simone L, Tomaselli G, Ware JS, Zipes DP, Day SM; LIVE Consortium. Vigorous Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2023 Jun 1;8(6):595-605. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1042>
- [37] Ho CY, Link MS. Predicting the Future in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2018 Mar 6;137(10):1024-1026. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032627>
- [38] Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G, Estes NA 3rd, Favale S, Piccininno M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* 2007 Jul 25;298(4):405-12. <https://doi.org/10.1001/jama.298.4.405>
- [39] Maron BJ. Historical perspectives on the implantable cardioverter-defibrillator and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin.* 2015 Jun;7(2):165-71. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.03.001>
- [40] Kulkarni N, Link MS. Causes and Prevention of Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks. *Card Electrophysiol Clin.* 2018 Mar;10(1):67-74. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2017.11.006>
- [41] Koivisto UM, Junttila J, Karvonen J. Sydämentahdistimet - millaisia, keille ja mitä kliinikon tulee huomioida? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.* 2020;136(17):1905–14.
- [42] Ingles J, Yeates L, Hunt L, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. Health status of cardiac genetic disease patients and their at-risk relatives. *Int J Cardiol.* 2013 May 25;165(3):448-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.083>
- [43] Morgan JF, O'Donoghue AC, McKenna WJ, Schmidt MM. Psychiatric disorders in hypertrophic cardiomyopathy. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008 Jan-Feb;30(1):49-54. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2007.09.005>
- [44] Subasic K. Living with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nurs Scholarsh.* 2013 Dec;45(4):371-9. <https://doi.org/10.1111/jnu.12040>
- [45] Ingles J, Johnson R, Sarina T, Yeates L, Burns C, Gray B, Ball K, Semsarian C. Social determinants of health in the setting of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:743-749. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.070>
- [46] Hill B, Grubic N, Liblik K, Johri AM. Patient Involvement in Care, Psychosocial Outcomes, and Quality of Life in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Pilot Study. *CJC Open.* 2023 Nov 4;6(3):539-543. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2023.11.002>
- [47] Meijer C, Uh HW, El Bouhaddani S. Digital Twins in Healthcare: Methodological Challenges and Opportunities. *J Pers Med.* 2023 Oct 23;13(10):1522. <https://doi.org/10.3390/jpm13101522>
- [48] Board on Mathematical Sciences and Analytics, Computer Science and Telecommunications Board, Board on Atmospheric Sciences and Climate, Board on Life Sciences, Division on Engineering and Physical Sciences, Division on Earth and Life Studies, ym. Opportunities and Challenges for Digital Twins in Biomedical Research: Proceedings of a Workshop-in Brief [Internet]. Casola L, toimittaja. Washington, D.C.: National Academies Press; 2023 [viitattu 13. joulukuuta 2024]. Saatavissa: <https://www.nap.edu/catalog/26922>

[49] Cluitmans MJM, Plank G, Heijman J. Digital twins for cardiac electrophysiology: state of the art and future challenges. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2024 Jun;35(2):118-123. <https://doi.org/10.1007/s00399-024-01014-0>

[50] Papachristou K, Katsakiori PF, Papadimitroulas P, Strigari L, Kagadis GC. Digital Twins' Advancements and Applications in Healthcare, Towards Precision Medicine. *J Pers Med.* 2024 Nov 11;14(11):1101. <https://doi.org/10.3390/jpm14111101>

[51] Goldenberg I, Moss AJ, Maron BJ, Dick AW, Zareba W. Cost-effectiveness of implanted defibrillators in young people with inherited cardiac arrhythmias. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005 Oct;10(4 Suppl):67-83. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2005.00070.x>

[52] Laubenbacher R, Mehrad B, Shmulevich I, Trajanova N. Digital twins in medicine. *Nat Comput Sci.* 26. March 2024;4(3):184–91. <https://doi.org/10.1038/s43588-024-00607-6>

## Liite 1: Metodologia

### Materiaalit

HCM:n monimuotoisen geneettisen taustan vuoksi tautimalleja luodaan eri geenien aiheuttamista HCM:n tyypeistä. *In vitro*- ja *in silico*-malleissa keskitytään erityisesti kahden geenin mutaatioon, joilla on sekä erilainen toimintamekanismi että kliininen ilmiäsu: solujen kalsiumaineenvaihduntaan vaikuttava junktofiiliini-2:ta koodaavan JPH2-geenin mutaatio [1] sekä sarkomeerirakenteeseen vaikuttava myosiinia sitovan proteiini C:n (MYBPC3) mutaatio [2,3].

*In vitro* -solumallit toteutetaan indusoitujen pluripotenttien kantasolujen, ns. iPSC-solumallien avulla. iPSC:t ovat erilaistuneista somaattisista soluista tiettyjen geenien [4] avulla johdettuja alkion kantasolumomaisia solulinjoja, joilla on sama geeniperimä kuin henkilöllä, joka on veri- tai ihonäytteen luovuttanut. Potilaista johdetuista solulinjoista voidaan erilaistaa haluttuja solutyyppejä ja tutkia valittujen mutaatioiden ilmiäsuä *in vitro*. Näistä solulinjoista voidaan erikseen tehdä CRISPR/Cas9 -tekniikalla isogeenisiä verrokkisolulinjoja [5], joissa mutaatio on korjattu. Lisäksi projektissa hyödynnetään terveitä verrokkilinjjoja. iPSC-sydänsolumalleja toteutetaan solutasolla yksittäisinä sydänsoluina sekä yksikerroksisina sydänsolumattoina, ja kudostasolla 3D-sydänsolurakenteina.

*In silico* -mallinnuksessa luodaan tietokoneella matemaattisia kuvauksia eri biologisista ja fysiologisista tasoista [6]. Solu- ja kudostasolla mallinnuksessa käytetään laskennallisia differentiaaliyhtälöjoukkoja, jotka kuvaavat solun eri toimintoja, kuten ionikanavien avautumista tai solun biomekaanisen supistuksen molekylaarista dynamiikkaa. Näiden yhtälöiden parametrit sovitetaan käyttäen *in vitro* tai kliinisten mittausten tuloksia. Koko sydämen toimintaa mallinnetaan kolmiulotteisesti niin sähköfysiologian kuin mekaniikan kannalta muun muassa sähköisen aktiviteetin etenemisen tutkimisessa [6]. Näissä potilaan MR-kuvaan perustuva tarkka sydämen ja kehon geometria on avainasemassa. Verisuoniston tasolla tutkitaan koko verenkiertojärjestelmän toimintaa ja vastetta esimerkiksi HCM-sydämen supistumisen tuottamia muutoksia verisuonten kimmoisuuden ja virtausvastuksen kautta [7]. Näitä malleja sekä kliinistä ja kirjallisuustietoa yhdistämällä tilastollisten ja koneoppimismenetelmien avulla voidaan luoda yksittäisiä potilaita ja populaatioita kuvaavia malleja.

Kliinisen datan kohdalla suurin osa tiedosta on suoraa potilasdataa, jossa biologisen tason määrittely on haastavaa. Poikkeuksen tekee sydänbiopsiat, joita voidaan laboratoriossa *in vitro* -mallien menetelmin mitata yksilön ulkopuolella. Tämä lähestymistapa tarjoaa vertailukohtan *in vitro* -mallien hiPSC-sydänsolurakenteille.

**Taulukko L1.** Projektidatan biologiset ja mallinnukselliset tasot.

	In silico-mallit	In vitro-mallit	Kliininen
Potilas/populaatio	Tilastolliset- ja koneoppimismallit	-	Potilaan status ja ennuste
Elimistö	Verisuonistomallit Autonominen hermosto	-	Verenkierron vasteet
Elin	Sydänmallit	-	EKG, MR, ultraäänikuvaus
Kudos	Solukkomallit, solupopulaatiomallit	3D hiPSC-sydänsolurakenteet	Sydänbiopsiat
Solu	Sydänlihaksen kammio- ja eteismallit Sileän lihaskudoksen mallit	Yksittäiset hiPSC-sydänsolut, Yksikerroksiset hiPSC-sydänsoluviljelmät	Potilassoluista kehitetyt in vitro -mallit

### Menetelmät

In vitro -soluviljelmien analysointiin käytettävät menetelmät voidaan karkeasti jakaa sähköfysiologisiin ja mekaanisiin mittauksiin [8]. Sähköfysiologiset mittaukset sisältävät ns. patch clamp -menetelmän avulla aktiopotentiaalien sekä sydänsolujen tuottaman ”EKG” eli kenttäpotentiaalin mittaukset. Kalsium- ja jänniteherkillä väriaineilla mitataan kalsiumin solunsisäistä liikkumista, aineenvaihduntaa ja solukalvon jännitteen muutoksia. Mekaanisiin mittauksiin sisältyvät muun muassa sydänsolurakenteiden voiman mittaus ja supistusliikkeeseen perustuvat videomikroskopian menetelmät [8]. Lisäksi mitataan myös solujen kokoa ja muotoa.

In silico -malleissa tuotetaan solu- ja kudostasolla aktiopotentiaali- ja kenttäpotentiaalisignaaleja, jotka vastaavat patch clamp- ja mikroelektrodihilamittauksista saatavaa tietoa [6]. Näillä malleilla voimme tuottaa terveitä ja HCM-potilaiden sydänsoluja tietokoneella ja testata esimerkiksi lääkkeitä ja HCM-mutaatioiden vakavuutta. Koko sydämen ja kehon mallien avulla voimme luoda potilaan EKG:ta vastaavia signaaleja ja aktiopotentiaalikäyriä epänormaalin sähköisen toiminnan määrittämiseksi, sekä laskea sydämen mekaanisia suureita kuten iskutilavuutta ja seinämiin kohdistuvaa painetta [6]. Verisuoniston mallinnuksessa lasketaan muun muassa verisuoniston kimmoisuutta, vastusta ja verenpainetta. Näiden avulla voimme muuttaa kliinisen aineiston (EKG, ultraääni, MR-kuvat) DT:ksi, erilaisten hoitokenaarioiden testaamiseksi tai sydämen rytmihäiriöherkkyyden määrittämiseksi.

Yhdistämällä *in vitro* ja *in silico* -tietoa kliiniseen rakenteelliseen ja rakenteettomaan tietoon luodaan kehittyneitä koneoppimismalleja HCM-potilaiden luokitteluun ja kliinisen datan piilevien indikaattoreiden tunnistamiseen. Malleja hyödynnetään lopulta päätöksenteon tukijärjestelmän luomisessa.

**Lähteet**

[1] Valtonen J, Prajapati C, Cherian RM, Vanninen S, Ojala M, Leivo K, Heliö T, Koskenvuo J, Aalto-Seetälä K. The Junctophilin-2 Mutation p.(Thr161Lys) Is Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy Using Patient-Specific iPS Cardiomyocytes and Demonstrates Prolonged Action Potential and Increased Arrhythmogenicity. *Biomedicines*. 2023 May 27;11(6):1558. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061558>

[2] Steczina S, Mohran S, Bailey LRJ, McMillen TS, Kooiker KB, Wood NB, Davis J, Previs MJ, Olivotto I, Pioner JM, Geeves MA, Poggesi C, Regnier M. MYBPC3-c.772G>A mutation results in haploinsufficiency and altered myosin cycling kinetics in a patient induced stem cell derived cardiomyocyte model of hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2024 Jun;191:27-39. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2024.04.010>

[3] Pioner JM, Vitale G, Steczina S, Langione M, Margara F, Santini L, Giardini F, Lazzeri E, Piroddi N, Scellini B, Palandri C, Schuldt M, Spinelli V, Girolami F, Mazzarotto F, van der Velden J, Cerbai E, Tesi C, Olivotto I, Bueno-Orovio A, Sacconi L, Coppini R, Ferrantini C, Regnier M, Poggesi C. Slower Calcium Handling Balances Faster Cross-Bridge Cycling in Human MYBPC3 HCM. *Circ Res*. 2023 Mar 3;132(5):628-644. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321956>

[4] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007 Nov 30;131(5):861-72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>

[5] Ran FA, Hsu PD, Wright J, Agarwala V, Scott DA, Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc*. 2013 Nov;8(11):2281-2308. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.143>

[6] Niederer SA, Lumens J, Trayanova NA. Computational models in cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Feb;16(2):100-111. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0104-y>

[7] Marsden AL, Esmaily-Moghadam M. Multiscale Modeling of Cardiovascular Flows for Clinical Decision Support. *Appl Mech Rev*. 2015;67(3):030804. <https://doi.org/10.1115/1.4029909>

[8] Vuorenpää H, Björninen M, Välimäki H, Ahola A, Kroon M, Honkamäki L, Koivumäki JT, Pekkanen-Mattila M. Building blocks of microphysiological system to model physiology and pathophysiology of human heart. *Front Physiol*. 2023 Jul 6;14:1213959. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1213959>