



## Terveyttä genomitutkimuksesta?

Helena Kääriäinen

**Viime vuosina geenitutkimuksesta on tiedotettu julkisuudessa kenties innokkaammin kuin mistään muusta tutkimusalasta. Erityisesti ihmisgenetiikka ja sen lääketieteelliset sovellutukset – nykyiset ja tulevat – ovat olleet näkyvästi esillä tiedotusvälineissä. Lausetta "geenitutkimuksen saavutukset ovat mullistamassa koko lääketieteen" on toistettu niin ahkerasti, että se on alkanut tuntua itsestään selvältä totuudelta. Mutta mikä todella on tilanne tämän päivän kliinisessä lääketieteessä? Onko geenitutkimus mullistanut sen?**

Ihmisen geenitutkimuksen mittavin yritys on amerikkalaisrahoitteinen *Human Genome Project*, joka alkoi 1990 ja jonka oli määrä kestää 15 vuotta. Se määritteli päämääräkseen ihmisen kaikkien noin 80 000 geenin tunnistamisen ja koko  $3 \times 10^9$  emäsparin mittaisen DNA:n sekvensoinnin. Tämä valtava tietomäärä oli tarkoitus tallentaa helppokäyttöiseen muotoon koko tutkijayhteisön käyttöön sekä kehittää menetelmiä sen analysoimiseen. Tavoitteisiin kuului lisäksi genomitutkimukseen liittyviä eettisiä, juridisia ja sosiaalisia ongelmia pohtiva osaprojekti.

Human Genome Project on edistynyt arvioitua vauhdikkaammin mm. siksi, että genomitutkimuksen menetelmät ovat tehostuneet ennalta arvaamattomalla tavalla. Lisäksi projektin ulkopuolella tapahtuneiden geenitutkimusten tulokset ovat osaltaan edistäneet Human Genome Projectin päämääriä. Niinpä projektin aikataulua on jouduttu korjaamaan ja nykyään sen arvioidaan saavuttavan tavoitteensa vuonna 2003 tai jo sitäkin aikaisemmin. Human Genome Projectin perustamisen aikoihin ihmisgenomin tutkijat ryhmittivät tutkijaorganisaatioksi, jota kutsuttiin lyhennemellä HUGO. Tätä nimeä on usein hieman virheellisesti käytetty synonyymina Human Genome Projectille.

Tämän genomitutkimuksen jättiyrityksen tavoitteet olivat perustutkimukselliset. Geenitutkimukselle on kuitenkin ollut tyypillistä, että sen tuloksia on sovellettu kliiniseen käyttöön, usein harvinaisten tautien diagnostiikkaan perheiden piirissä, jo ennen kuin tuloksia on edes ehditty julkaista. Tämä johtuu mm. siitä, että genomitutkimus lähti liikkeelle hyvin harvinaisista sairauksista, jolloin tutkijoiden, kliinisten lääkäreiden ja potilaiden sekä heidän perheidensä välille muodostui alunperin tiivis yhteistyöverkko. Kliinikkojen tarkat diagnoosit ja potilaiden verinäytteet olivat tutkijoille välttämätöntä aineistoa, jolloin he puolestaan olivat hyvin halukkaita tarjoamaan omaa osaamistaan ikäänkuin vastapalveluna.


Genomitutkimuksen suurin vaikutus tämän päivän lääketieteen kannalta onkin juuri harvinaisten perinnöllisten tautien diagnostiikka, usein suhteellisen yksinkertaisella tavallisesta verinäytteestä tehtävällä tutkimuksella. Jo pelkkä geenin paikan kartoittaminen ihmisen perimään tekee mahdolliseksi, tosin tietyn virheriskein, tunnistaa taudin kantajia tai suorittaa sikiödiagnostiikkaa perheessä, jossa tautitapauksia on jo ilmennyt. Kun geeni sitten on löydetty ja sen normaalisekvenssi ja toisaalta tautia aiheuttavat mutaatiot alkavat olla tiedossa, voidaan diagnostiikkaa tehdä myös tilanteissa, joissa tautia ei ole aiemmin perheessä esiintynyt. Jos tauti on mutaatiotaustaltaan hyvin yhtenäinen, voidaan sen mutaatiota halutessa seuloa vaikkapa koko väestöstä.

Kehittyvät geenidiagnostiikan mahdollisuudet ovat alusta alkaen herättäneet myös epäluuloa ja pelkoa ja synnyttäneet laajaa eettistä keskustelua niin asiantuntijoiden kuin maallikkojenkin piirissä. Tämä onkin ymmärrettävää, sillä taudin toteaminen geenitasolla on aina monimutkaisempi asia kuin potilaan oireisiin ja löydöksiin perustuva diagnoosi.


### Ennustavaan diagnostiikkaan

Geenimutaation toteamiseen perustuva diagnoosi varmistaa taudin etiologian. Tällä on tärkeä merkitys mm. taudin ennusteen hahmottamisen ja perheen perinnöllisyysneuvonnan kannalta. Sen lisäksi geenidiagnostiikka tuo taudin tunnistamiseen kaksi uutta ulottuvuutta: mahdollisuuden predikttiiviseen eli ennustavaan diagnostiikkaan sekä tiedon ulottumisen koskettamaan myös tutkittavan sukulaisia.







Koska yksilön geeniyhdistelmä on olemassa jo hedelmöitymishetkellä, avaa geenidiagnostiikka mahdollisuuksia ennustaa tulevia sairauksia. Esimerkiksi Alzheimerin taudin perinnöllinen muoto, jonka ensimmäiset oireet ilmaantuvat kenties 50 vuoden iässä, on geenitutkimuksen avulla ennustettavissa vaikkapa jo sikiöaikana tai milloin vain elämän varrella. Tulevan taudin ennalta tietäminen tai jo pelkkä tieto siitä, että tuollainen ennustava diagnostiikka olisi mahdollista, saattaa vaikuttaa monin tavoin taudin riskissä olevan henkilön elämään. Koska ennustava diagnostiikka on vielä uutta, ei sen kaikkia seuraamuksia kenties osata edes kuvitella.



Kun tauti tai kantajuus tunnistetaan geenimutaatioon perustuen, tulee sen perinnöllisyys ja esiintymisriski lähisukulaisilla hyvin konkreettisesti esille. Joskus sukulaisen diagnoosi voi osoittaa toisenkin sukulaisen sairaaksi, kenties vaikkei hän itse lainkaan halunnut tietää tuon taudin diagnoosia. Jos esimerkiksi äskenmainittuun perinnölliseen Alzheimerin tautiin sairastuneen lapsenlapsi haluaisi prediktivistä geenidiagnostiikkaa ja jos hänelläkin todettaisiin tautia aiheuttava geenimutaatio, olisi tuon mutaation olemassaolo myös väliin jäävällä sukupolvella epäsuorasti varmistunut. Tällaiset tilanteet voivat vakavasti hämmentää perheensisäisiä aseteleja ja mahdollisesti vaikuttaa myös elämän aineelliseen puoleen, mikäli esimerkiksi vakuutusyhtiöt tai työnantajat haluaisivat tulevaisuudessa tietoonsa ennustavien geenitestien tulokset.




Eettisesti kenties monimutkaisin sairastumista ennustavan diagnostiikan muoto on sikiödiagnostiikka, koska valtaosassa tilanteita ainoa tarjolla oleva "hoito" on raskauden keskeyttäminen. Myös oireettomien kantajien diagnostiikkaan liittyy monia vaikeasti ratkaistavia seikkoja, vaikka tieto kantajuudesta ei merkitsekään tutkitulle oman sairastumisen uhkaa. Kuinka laajasti ja kuinka aktiivisesti kantajia tulisi suvusta etsiä? Vai olisiko heitä etsittävä peräti koko väestöön kohdistuvien seulontojen avulla? Ja miten taattaisiin, että kantajaksi todetut tai tuosta riskistä vapautuneet todella ymmärtäisivät oikein tämän löydöksen merkityksen?




Uusia geenidiagnostisia mahdollisuuksia on siis ilmaantunut lukuisten harvinaisten perinnöllisten tautien toteamiseksi. Sen sijaan tavallisten tautien diagnostiikassa geenitutkimuksilla on toistaiseksi tuskin lainkaan sijaa siitä huolimatta, että näidenkin taustalla on sairastumiselle altistavia geneettisiä tekijöitä. Tämä johtuu siitä, että harvinaisissa, Mendelin lakien mukaan periytyvissä taudissa geenimutaatio johtaa proteiinimuutoksen kautta suoraviivaisesti sairauteen. Sen sijaan tavallisten tautien taustalla on useiden geenivirheiden tai -varianttien ja toisaalta useiden ympäristötekijöiden monimutkainen vyyhti, jolloin yhden komponentin tunnistaminen kertoo sairastumisen todennäköisyydestä varsin vähän.


### Geenihoidon mahdollisuudet



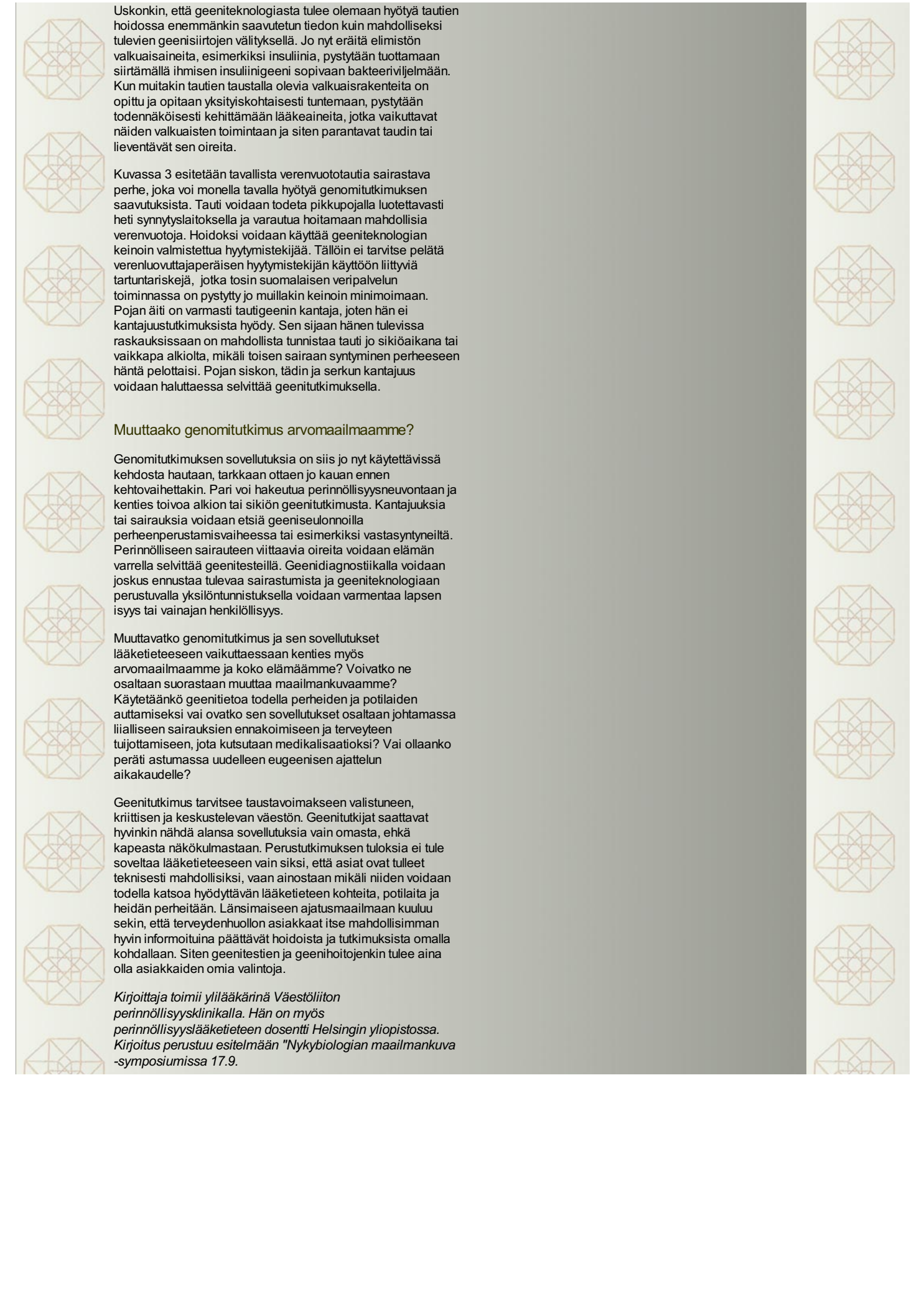
Genomitutkimuksen kenties odotetuimpia sovellutuksia, ns. geenihoidoja, ei toistaiseksi ole kliinisessä käytössä. Koska perinnöllisen taudin geenivirhe on olemassa jo munasolussa, siittiössä tai molemmissa, asettuu se alunperin uuden yksilön jokaiseen soluun. Terveen geenin siirtäminen viallisen tilalle kaikkiin soluihin voisi onnistua korkeintaan alkiovaiheessa, jolloin soluja on vasta muutama. Alkion geeninsiirtoja pystytään suorittamaan esimerkiksi siirtogeenisiä eläimiä kehitettäessä, mutta ne olisivat seuraamuksiltaan liian arvaamattomia ihmislasta ajatellen. Ihmisen alkioon tai solumuutoksiin kohdistuvat geeninsiirrot onkin kielletty lähes kaikkialla, missä geenitutkimusta on lailla säädelty.



Geenihoidossa ei useimmiten kuitenkaan tarvitsisi siirtää tervettä geenä kaikkiin soluihin: esimerkiksi silmänpohjan perinnöllistä rappeumaa voitaisiin teoriassa hoitaa siirtämällä toimiva geeni juuri kyseisiin verkkokalvon soluihin, mutta ymmärrettävästi tämäkin olisi äärimmäisen vaikeaa ja saattaisi uhata potilaan jäljellä olevaa näköä.



Toistaiseksi ainoat vähänkään lupaavat tulokset geeninsiirroista harvinaisen perinnöllisen taudin hoidossa koskevat tauteja, joissa viallisen geenin toiminta kohdistuu erityisesti verta muodostavaan kudokseen, luuytimeen. Tällöin luuytimen soluja on voitu geneettisesti muunnella elimistön ulkopuolella ja siirtää ne sitten takaisin potilaan luuytimeen veren soluja tuottamaan. Tällöinkin geenin siirtäminen soluun oikealle paikalle toiminaan häiriöttä solun normaalin säätelyn ohjaamana on lähes ylivoimaisen vaikeaa.



Uskonkin, että geeniteknologiasta tulee olemaan hyötyä tautien hoidossa enemmänkin saavutetun tiedon kuin mahdolliseksi tulevien geenisiirtojen välityksellä. Jo nyt eräitä elimistön valkuaisaineita, esimerkiksi insuliinia, pystytään tuottamaan siirtämällä ihmisen insuliinigeeni sopivaan bakteeriviljelmään. Kun muitakin tautien taustalla olevia valkuaisrakenteita on opittu ja opitaan yksityiskohtaisesti tuntemaan, pystytään todennäköisesti kehittämään lääkkeitä, jotka vaikuttavat näiden valkuaisainesten toimintaan ja siten parantavat taudin tai lieventävät sen oireita.

Kuvassa 3 esitetään tavallista verenvuototautia sairastava perhe, joka voi monella tavalla hyötyä genomitutkimuksen saavutuksista. Tauti voidaan todeta pikkupojalla luotettavasti heti synnytyslaitoksella ja varautua hoitamaan mahdollisia verenvuotoja. Hoidoksi voidaan käyttää geeniteknologian keinoin valmistettua hyytymistekijää. Tällöin ei tarvitse pelätä verenvuotuttajaperäisen hyytymistekijän käyttöön liittyviä tartuntariskejä, jotka tosin suomalaisen veripalvelun toiminnassa on pystytty jo muillakin keinoin minimoimaan. Pojan äiti on varmasti tautigeenin kantaja, joten hän ei kantajuustutkimuksista hyödy. Sen sijaan hänen tulevissa raskauksissaan on mahdollista tunnistaa tauti jo sikiöaikana tai vaikkapa alkioilta, mikäli toisen sairaan syntyminen perheeseen häntä pelottaisi. Pojan siskon, tädin ja serkun kantajuus voidaan haluttaessa selvittää geenitutkimuksella.

### Muuttaako genomitutkimus arvomaailmaamme?

Genomitutkimuksen sovellutuksia on siis jo nyt käytettävissä kehdestä hautaan, tarkkaan ottaen jo kauan ennen kehtovaihetakin. Pari voi hakeutua perinnöllisyysneuvontaan ja kenties toivoa alkion tai sikiön geenitutkimusta. Kantajuuksia tai sairauksia voidaan etsiä geeniseulonnoilla perheenperustamisvaiheessa tai esimerkiksi vastasyntyneiltä. Perinnölliseen sairauteen viittaavia oireita voidaan elämän varrella selvittää geenitesteillä. Geenidiagnostiikalla voidaan joskus ennustaa tulevaa sairastumista ja geeniteknologiaan perustuvalla yksilöntunnistuksella voidaan varmentaa lapsen isyys tai vainajan henkilöllisyys.

Muuttavatko genomitutkimus ja sen sovellutukset lääketieteeseen vaikuttaessaan kenties myös arvomaailmaamme ja koko elämäämme? Voivatko ne osaltaan suorastaan muuttaa maailmankuvaamme? Käytetäänkö geenitietoa todella perheiden ja potilaiden auttamiseksi vai ovatko sen sovellutukset osaltaan johtamassa liialliseen sairauksien ennakoimiseen ja terveyteen tuijottamiseen, jota kutsutaan medikalisaatioksi? Vai ollaanko peräti astumassa uudelleen eugeenisen ajattelun aikakaudelle?

Geenitutkimus tarvitsee taustavoimakseen valistuneen, kriittisen ja keskustelelevan väestön. Geenitutkijat saattavat hyvinkin nähdä alansa sovellutuksia vain omasta, ehkä kapeasta näkökulmastaan. Perustutkimuksen tuloksia ei tule soveltaa lääketieteeseen vain siksi, että asiat ovat tulleet teknisesti mahdollisiksi, vaan ainostaan mikäli niiden voidaan todella katsoa hyödyttävän lääketieteen kohteita, potilaita ja heidän perheitään. Länsimaiseen ajatusmaailmaan kuuluu sekin, että terveydenhuollon asiakkaat itse mahdollisimman hyvin informoituina päättävät hoidoista ja tutkimuksista omalla kohdallaan. Siten geenitestien ja geenihoidojenkin tulee aina olla asiakkaiden omia valintoja.

*Kirjoittaja toimii ylilääkärinä Väestöliiton perinnöllisyysklinikalla. Hän on myös perinnöllisyyslääketieteen dosentti Helsingin yliopistossa. Kirjoitus perustuu esitelmään "Nykybiologian maailmankuva -symposiumissa 17.9.*