

Syöpää vastaan matematiikalla

■ Ari Turunen

Syövän tutkimuksessa käytetään entistä enemmän laajoja data-aineistoja ja tietokantoja. Helsingin yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan systeemibiologian professorin Sampsa Hautaniemen tutkimusryhmässä kehitetään menetelmiä, joiden avulla voidaan integroida dataa eri lähteistä, kuten DNA:sta, geenien ilmentymisestä ja proteiinien toiminnasta. Kun analyysien tulokset yhdistetään biolääketieteellisiin tietokantoihin, voidaan tehdä kokeellisesti testattavia ennusteita. Tästä on hyötyä esimerkiksi diagnostiikassa ja hoitomenetelmien suunnittelussa.

Sampsa Hautaniemi työskenteli Massachusetts Institute of Technologyssa (MIT) ennen kuin perusti oman tutkimusryhmän Helsingin yliopistoon vuonna 2006. Hautaniemen laboratoriossa analysoidaan monimutkaisia, sairauksiin liittyviä biologisia järjestelmiä matemaattisin menetelmin. Ilman laskennallista apua tietomassojen analysointi ei onnistu.

”Biolääketieteellisessä tutkimuksessa, etenkin tulosten tulkintavaiheessa, tarvitaan tietokantoja ja laskennallisia menetelmiä”, toteaa Hautaniemi.

Biomedicumissa toimivan systeemibiologian ryhmän tavoitteena on soveltaa laskennallisia menetelmiä lääketieteellisiin tutkimuskysymyksiin. Esimerkiksi mitkä geneettiset profiilit vaikuttavat syövän riskiin tai millainen ennuste potilaalla on, jos hänellä on tietty geneettinen profiili? Tarkoituksena on löytää potilaalle yksilöllinen, genomisen profiilin mukainen hoitokeino.

”Meidän tavoitteemme on ymmärtää syöpäsolun käyttäytymistä ja etsiä kohteita, joiden aktiivisuutta muokkaamalla syöpäsolut saadaan kuolemaan mahdollisimman pienillä sivuvaikutuksilla. Kun syöpäpotilasta halutaan hoitaa, niin pitää ymmärtää ensin, miten kasvaimen solut tekevät päätöksiä siitä, miten ne kasvavat, lisääntyvät ja liikkuvat. Pyrimme tähän genomilaajuisten mittausten menetelmien ja matemaattisten menetelmien avulla.”

Esimerkiksi rintasyövän hoidossa on tärkeää pystyä ennakoimaan etäpesäkkeiden syntymisen todennäköisyys. Vaikka hoitonnuste rintasyöväälle paranee koko ajan, etäpesäkkeet lisäävät huomattavasti sairastumisriskiä.

”Ongelma on, että ei tiedetä miten ja mitkä solut kasvaimesta irtoavat, minne ne menevät ja kuinka ne siellä toimivat.”

Tutkimalla geenien aktiivisuutta ja yhdistelemällä tietoa pyritään päättelemään, kenellä on suuri todennäköisyys saada etäpesäkkeitä.

Nykyiset mittausten menetelmät, kuten mikrosirut ja uuden sukupolven sekvenaattorit, tuottavat valtavat määrät dataa.

”Emme tällä hetkellä vielä tiedä solun sisäisiä päätekijöitä, jotka vaikuttavat syövän hoitovasteeseen. Siksi tutkimuksessa käytämme koko genomien mittaavia menetelmiä eri tasoilta.”

Tällaisia menetelmiä ovat DNA:n ja RNA:n sekvensointien lisäksi mm. epigenetiikka, jossa analysoidaan elintapojen vaikutusta geenien toimintaan. Tärkeää on myös proteomiikka, joka selvittää proteiinien ja niiden rakenteen toimintaa.

Sopiva lääke datan perusteella

Yhdestä syöpäkasvaimesta voidaan mitata yli neljä miljardia havaintopistettä. Tästä havaintomassasta pitäisi pystyä löytämään syövän kehitykselle ja lääkevasteelle ominaisimmat tekijät.

Hautaniemen mukaan muutos on melkoinen, kun sitä verrataan tilanteeseen 10–20 vuotta sitten, jolloin tavallisesti puhuttiin muutamien kymmenien tai satojen havaintojen käsittelystä.

”Lisäksi tietokannoista löytyy genomilaa-juista tietoa tuhansista syöpäpotilaista. Näiden hyödyntäminen suomalaisen aineiston rinnalla on tärkeää, mutta haastavaa.”

Ennusteen lisäksi Hautaniemen ryhmä etsii laskennallisen analyysin perusteella myös sopivia hoitomenetelmiä. Hautaniemen ryhmä kartoittaa esimerkiksi geenimuunnosten vaikutusta lääkevasteeseen. Syövän hoidossa käytetään solunsalpaajia eli sytostaatteja, jotka tuhoavat syöpäsoluja. Tärkeää on löytää sopiva sytostaatti, sillä potilas ei aina reagoi hyvin annettuun lääkeaineeseen.

Hautaniemen laboratorio on yhteistyössä professori Olli Carpénin ryhmän kanssa käyttänyt tutkimuksessaan genomilaa-juista tietoa sadoista munasarjasyöpäpotilaista. Tutkijat ovat etsineet potilaitten joukosta sellaisia alaryhmiä, jotka ovat kehittäneet resistanssin tavanomaiselle kemoterapiahoidolle, jossa käytetään solunsalpaajina platinajohdoksia ja taksoideja. Tutkimushanke käyttää satojatuhansia prosessoritunteja supertietokoneen laskenta-aikaa sekä kymmeniä teratavuja tallennuskapasiteettia.

”Tietynlaisen geneettisen profiilin omistavalle henkilölle jotkin lääkkeet voivat olla jopa haitallisia, toisesta taas on optimaalinen hyöty.”

Miten data muutetaan tiedoksi

Viime aikoina Hautaniemi ryhmineen on kehittänyt menetelmiä käyttämällä lymfoomaan liittyvää dataa yhdessä professori Sirpa Lepän ryhmän kanssa.

Hautaniemen ongelmana on, miten geneeistä ja proteiineista kerätty data muutetaan tiedoksi. Kliinisistä näytteistä tehdyt havainnot ovat aina melkoisen kohinaisia ja moniulotteisia, eli genejä, proteiineja tai potentiaalisesti kiinnostavia

DNA-alueita on tuhansia. Siksi on olennaista vastata oikeisiin ja tarpeellisiin lääketieteellisiin kysymyksiin niin, että tulokset ovat hyödyllisiä. Tämän jälkeen tutkimuskysymykset pitäisi voida ratkaista matemaattisilla menetelmillä.

Lymfooma- ja munasarjasyöpädataa analysoidessaan Hautaniemen ryhmä käytti niin sanottua syväsekvensointimenetelmää. Menetelmässä DNA tai RNA pilkotaan ja sekvensoidaan, minkä jälkeen molekyylien emäsjärjestys muutetaan tietokoneen ymmärtämään muotoon. Tietokonemuotoon muutettuja lyhyitä sekvenssipätkiä voi olla satoja miljoonia.

Hautaniemen mukaan suurin pullonkaula lääketieteellisen datan muuttamisessa tiedoksi on ehkä lääketieteellisten kysymysten ymmärtäminen niin, että ne voidaan muokata laskennalliseksi ongelmiksi. Tämän ongelman ratkaisemiseksi Hautaniemi ryhmineen on kehittänyt tietokoneohjelmiston nimeltä GROK (*Genomic Region Operation Kit*). Sen avulla kysymykset saadaan käännettyä laskennalliseksi ongelmiksi ja pystytään ratkaisemaan datan perusteella.

GROK-työkalu on yleiskäyttöinen ja sitä on käytetty eturauhassyövän etenemisen ymmärtämiseen. Tutkimus tehtiin yhteistyössä professori Olli Jänteen laboratorion kanssa. Yhteistyön tuloksena FoxA1-proteiinin toimintaa yhdessä AR-proteiinin, joka on keskeisin eturauhassyövässä vaikuttava proteiini, ymmärretään paremmin. Lisäksi tutkimuksessa huomattiin, että suuri määrä FoxA1-proteiinia antaa huonon ennusteen, pieni määrä hyvän. Tulevaisuudessa tuloksia voidaan käyttää hoitonnusteen tekemisessä ja hoidon suunnittelussa. Hautaniemen mukaan kehitettyjä menetelmiä voidaan soveltaa mihin tahansa syöpään.

”Olemme esimerkiksi tutkineet rinta-, eturauhas- ja munasarja-syöpiä kehittämillämme menetelmillä. Vaikka kasvaimet löytyvät eri elimistä, niin niillä on huomattavan paljon samankaltaisuuksia molekyylyltasolla. Siten tulevaisuudessa voisi olla mahdollista käyttää rinta-syöpälääkettä esimerkiksi joissain munasarjasyöpien alatyypeissä. Tätä ennen pitää pystyä karakterisoimaan kunkin syövän alatyypit. Tämä tarkoittaa sitä, että pystymme tulevaisuu-

nessa sekä löytämään luotettavasti samankaltaiset syövät riippumatta niiden sijainnista ja suosittelemaan niille sopivaa tehokasta lääkitystä.”

Hautaniemi uskoo, että tulevaisuudessa syöpäsolan sekvensointi on osa rutiinisyöpädiagnostiikkaa.

“Tällä hetkellä pyrimme löytämään tekijät kullekin kasvaintyyppille ja yksittäiselle kasvaimelle, ja on vain ajan kysymys, kun ymmärrämme kasvaimien biologiaa niin hyvin, että pystymme laskemaan nopeasti ennusteen ja todennäköisesti toimivien lääkkeiden kombinaatiot niiden genomien perusteella. Tähän pääsemisessä ja teknologian hyödyntämisessä läskennälliset tieteet ovat avainasemassa.”

ELIXIR: eurooppalaista helpotusta biolääketieteellisen datan käsittelyyn

Biotieteellisten kokeiden tuottama data kaksinkertaistuu nykyään muutaman kuukauden välein, ja määrä on edelleen kasvussa. Lisäksi kokeet tuottavat aivan uudenlaista dataa. Tutkimusten tuottamien valtavien datamäärien kertyminen on synnyttänyt tarpeen hallita kaikkea tuota informaatiota systemaattisesti. ELIXIRin tavoitteena on harmonisoida datan tallennus, käsittely ja analysointi.

Tietokannat alkavat monessa suhteessa olla elintärkeitä biotieteiden tutkimukselle, mutta niitä on usein ylläpidetty ikään kuin muun tutkimustoiminnan ohella ja määräaikaisen tutkimusrahoituksen varassa.

Yksi ELIXIRin merkittävimmistä tavoitteista onkin tärkeimpien biologista tutkimustietoa sisältävien tietokantojen rahoituksen turvaaminen. Kun tietoa kokoava ja jakeleva järjestelmä on kuitenkin pysyvä, tutkimusryhmät voivat rakentaa omaa toimintaansa sen varaan. ELIXIR-infrastruktuuri tarjoaa myös järjestelmän ja rahoitusväylän Suomessa kehitetyille, koko Euroopassa merkittäville palveluille. Kaikkien ei tarvitse tehdä samaa tietokantaa itse, vaan kertaalleen luotua dataa voidaan käyttää tehokkaasti useammassa paikassa ja tehtäviä voidaan jakaa.

”Bioinformatiikan ala on niin laaja, ettei yksikään laboratorio pysty tarjoamaan kaikkia palveluita laidasta laitaan. Se, mitä Suomen ja

ESFRI-hankkeiden infrastruktuurit tuovat tullessaan on tietty selkeys ja tiedonkulun parantuminen. Tiedämme, mitä muualla tehdään ja suunnitellaan”, Hautaniemi huomauttaa.

Lähde

<http://www.elixir-europe.org/>

Kirjoittaja on tiedetoimittaja ja tietokirjailija.

SUOMALAISEN KIRJALLISUUDEN SEURAN TAPAHTUMIA

16.–18.6. Lahden kansainvälinen kirjailijakokous: Murtuvat muurit, Messiläntie 308, Messilä

28.–29.6. Vanhan kirjallisuuden päivät, Sylvania koulu, Ojansuunkatu 8, Sastamala

22.8. klo 17–19 Jos mun tuttuni tulisi: verbal and bodily translations, Taiteiden yö SKS:n päärakennuksen ala-aulassa

6.9. Kaarle Krohnin syntymän 150-vuotisjuhlaseminaari Helsingin yliopistossa

11.9. klo 16.30–17.30 SKS:n keskiviikko

12.–13.9. SKS:n kesäkoulu

Lämpimästi tervetuloa!

Tilaisuudet ovat SKS:n juhlasalissa, Hallituskatu 1, Helsinki, ellei toisin mainita. Tilaisuuksiin on vapaa pääsy, ei ennakkoilmoittautumista.

Lisätietoja: www.finlit.fi/tapahtumakalenteri/, tiedotus@finlit.fi

Lue SKS:n blogia Vähäisiä lisiä – kirjoituksia kulttuurista, tutkimuksesta ja kulttuuriperinnöstä: www.finlit.fi/blogi

1.–31.7. SKS on suljettu