

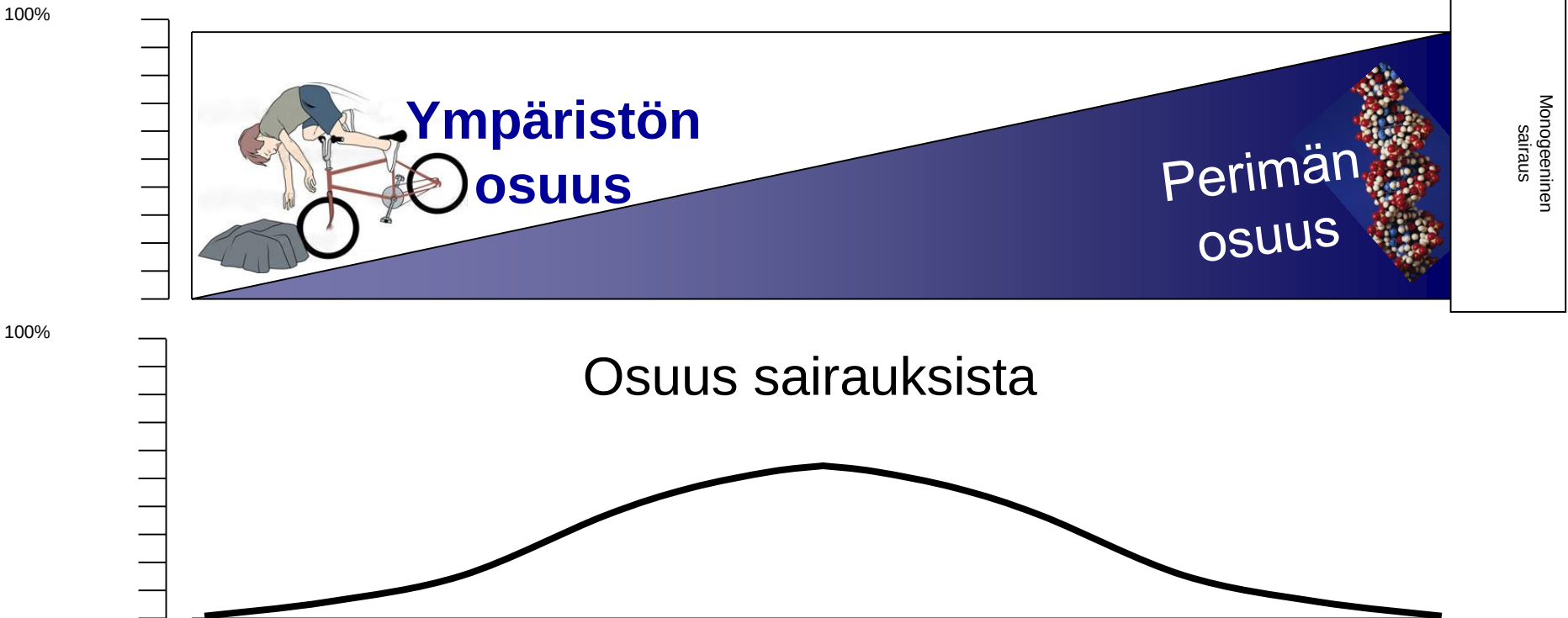


Geenitiedon hyödyntäminen asettaa uusia vaatimuksia terveydenhuollon tietojärjestelmille

**Arto Orpana, FT, dos.
Ylikemisti
HUSLAB Genetiikan laboratorio**

Perimän ja ympäristön välinen merkitys vaihtelee

- Sairastumisella sekä perinnöllinen että ympäristöstä aiheutuva komponentti

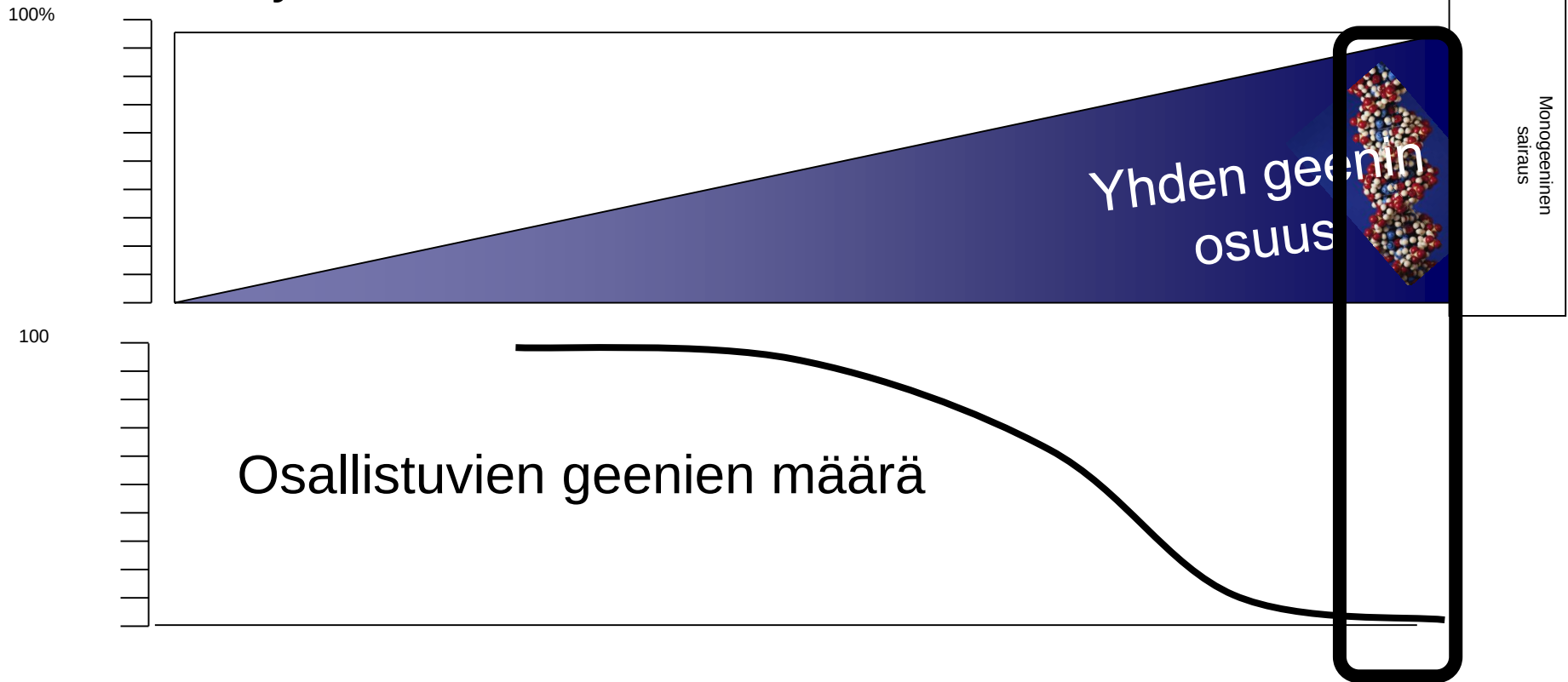


80-luvulta viimevuosiin...

- Geenianalytiikka on ollut kallista ja monimutkaista harvinaisten perinnöllisten sairauksien diagnostiikkaa
- Tuotettu tietomäärä minimaalista
 - Tulokset säilytettiin paperilla
 - Vastaukset lausuntoja potilastietojärjestelmissä
- Ei rasittanut tietojärjestelmiä

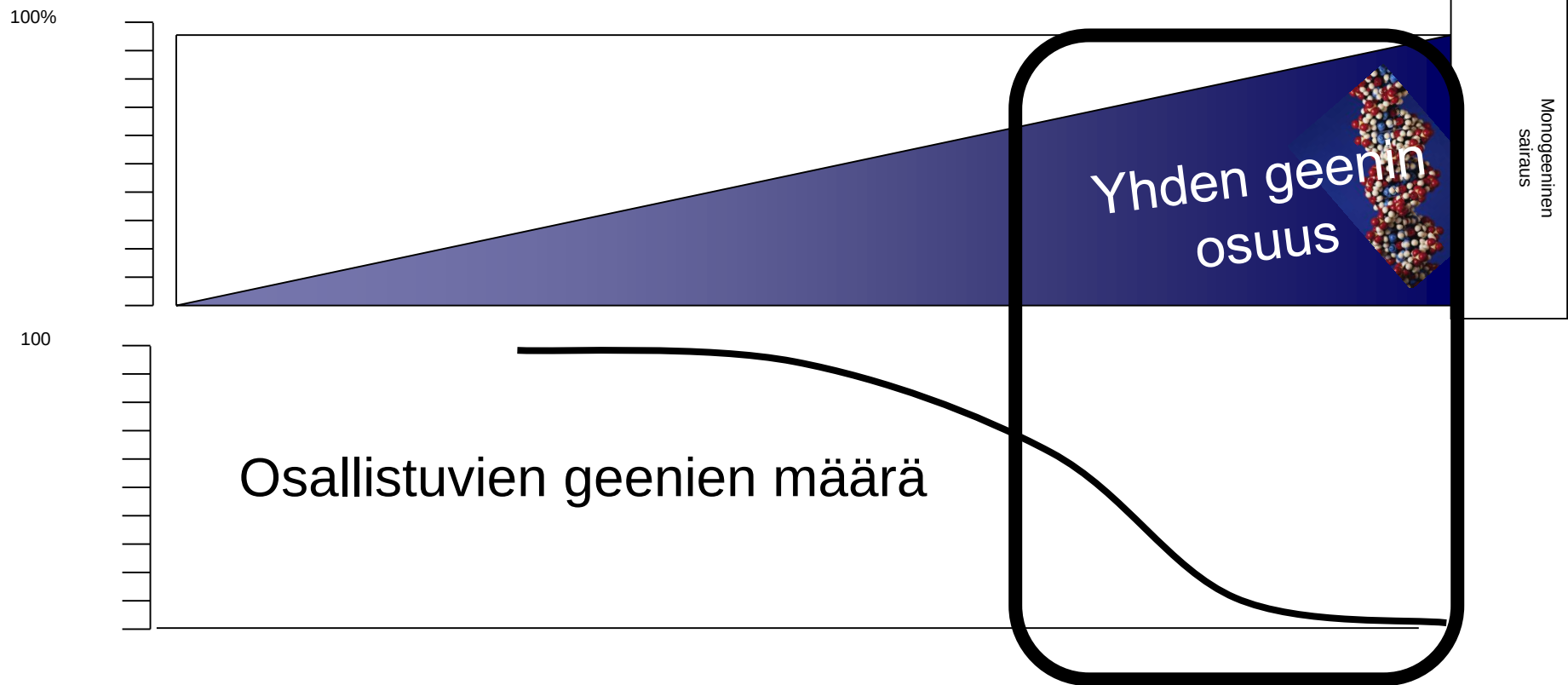
DNA diagnostiikka on perinteisesti keskittynyt harvinaisiin perittyihin sairauksiin

- Perinteinen teknologia on mahdollistanut vain harvinaisten yhden / muutaman geenin sairauksien analytiikan

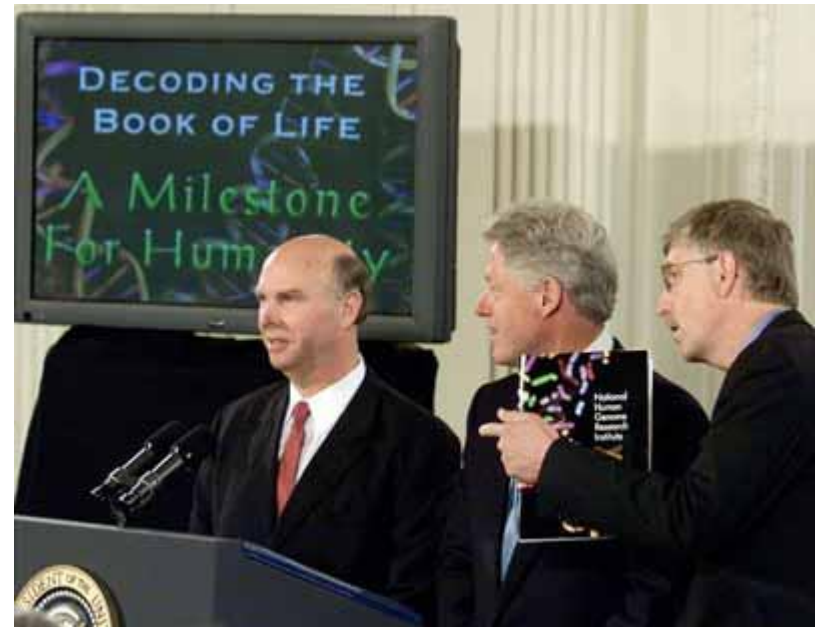
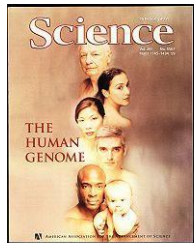
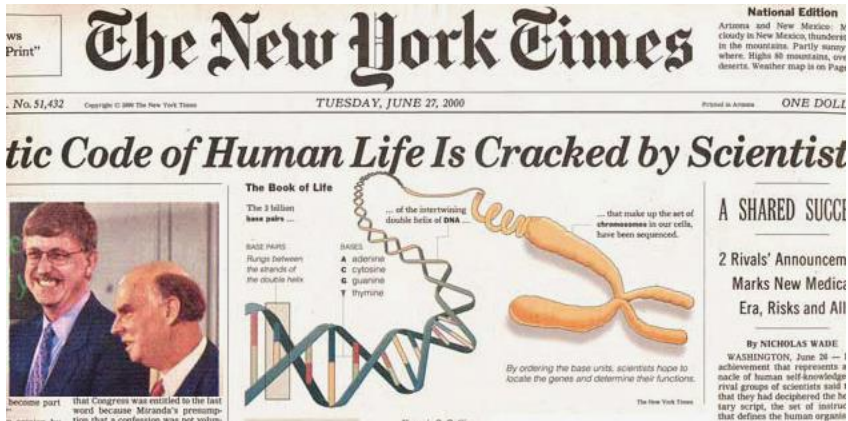


Uusi DNA diagnostiikka mahdollistaa uusien sairauksien diagnostiikan

- Uusi NGS teknologia mahdollistaa jopa satojen geenin samanaikaisen analytiikan



Genomin läpisekvensointi ja uudet teknologiat muuttivat maailmaa (Collins & Venter 2000)



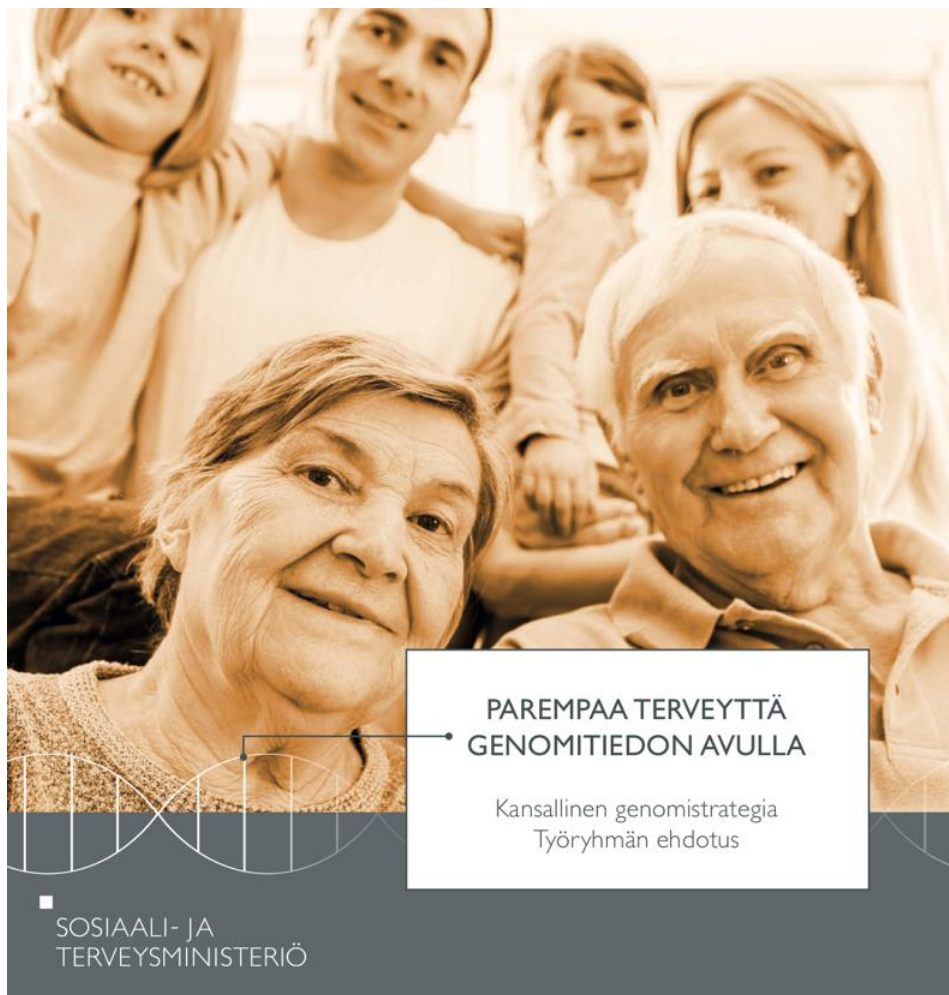
Ihmisgenomin sekvensoinnin kehitys on ollut huimaa...

-
- **The Human Genome Project (v. 2001)**
 - Valmistuminen kesti 13 vuotta
 - Työ oli n. 200 tutkimusryhmän yhteistulos
 - Maksoi 2,7 miljardia \$
 - **Nykyiset suurteholaitteet (v. 2017)**
 - Valmistuminen kestää 26 tuntia
 - Yksi laite voi tuottaa useita kokogenomin sekvenssejä
 - Maksaa < 1000 €

Lisääntyvä geneettinen tieto muuttaa terveydenhuoltoa

-
- Geeniperimän ja yhä useampien sairauksien väliset yhteydet selviävät yhä nopeammin
 - Genetiikan merkitys terveydenhuollossa tulee kasvamaan voimakkaasti

Genomistrategia



Diagnostiset geenitutkimukset muuttavat terveydenhuoltoa

- **Geenitestin tuloksella on yksilötason vaikutusta**
 - **Yhä useammalle sairaudelle saadaan diagnoosi**
 - Sairauden aiheuttajan etsiminen loppuu
 - **Tarkempi tautiluokittelu -> parempi hoitolinjan valinta**
 - **Onko sairauden perinnöllinen muoto ? => Ovatko lähisukulaiset vaarassa**
 - **Syövän hoito mullistumassa**
 - Tarkempi diagnoosi ja uusi luokittelu
 - Luokittelu- ja lääkityisperuste muuttuu kohdekudoksesta geenivirheperusteiseksi
 - Hoidon onnistumisen ja syövän muuttumisen seuranta tehostuu
 - **Yksilöllistetty (lääke)hoito, Personalized medicine**

Yksilöllistetty (lääke)hoito

Yksilöllistetty (lääke)hoito

-
- Yritetään kerätä tietoa ja analysoida mikä (lääke)hoito kenelläkin toimii ja käyttää sitä tietoa ohjaamaan annettavia hoitoja
 - Luodaan strukturoitua tietoa jota voidaan analysoida tietoteknisin ratkaisuin

Yksilöllistetty (lääke)hoito

-
- Muodostetaan alaryhmiä jotka muistuttavat tutkittavaa potilasta mahdollisimman paljon ja yritetään selvittää mikä toimii
 - ”Miten hoitaa onnistuvasti minunkaltaistani potilasta”

Yksilöllistetty (lääke)hoito

- 
- Onnistuvasti ?
 - Minunkaltainen ?

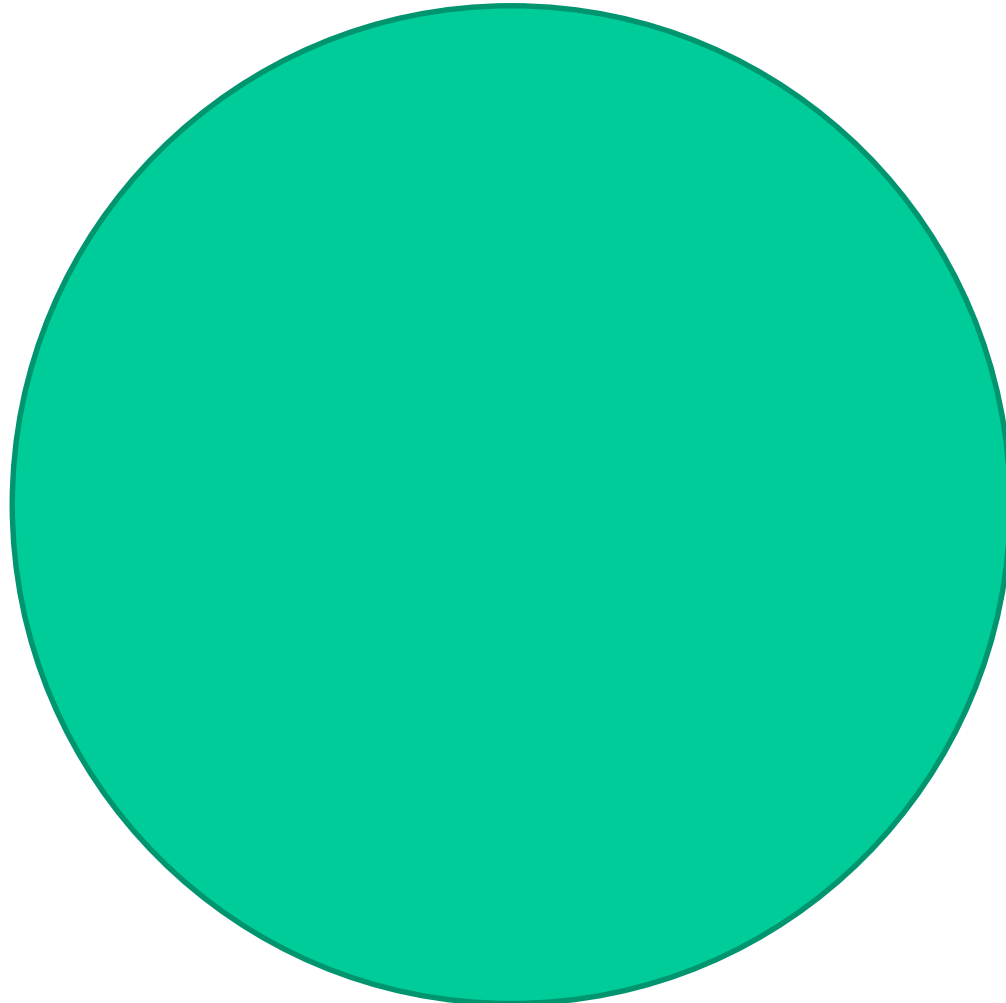
Onnistuvasti ?

- 
- ICD-10 tautiluokittelu
 - Tietojärjestelmät eivät kuitenkaan kerää tehokkaasti tietoa hoidon onnistumisesta

Minunkaltainen ?

- 
- Henkilötiedot
 - Diagnoosit, sairaudet ja niiden hoidot
 - Lääkitys
 - Sukutiedot
 - Geenitausta
 - Elinympäristö ja sen muutokset
 - Käyttäytyminen

Yksilöllistetty (lääke)hoito



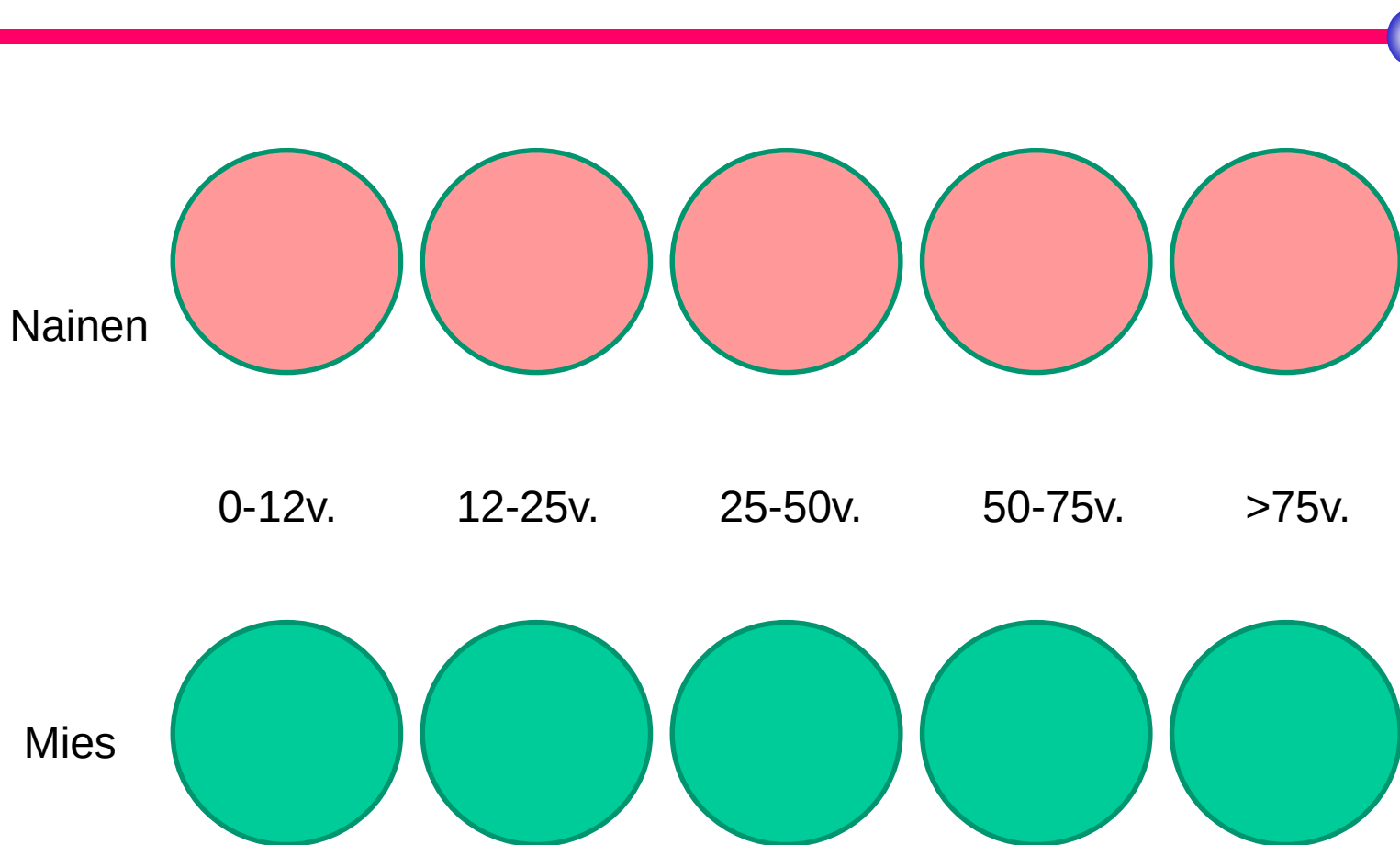
Yksilöllistetty (lääke)hoito



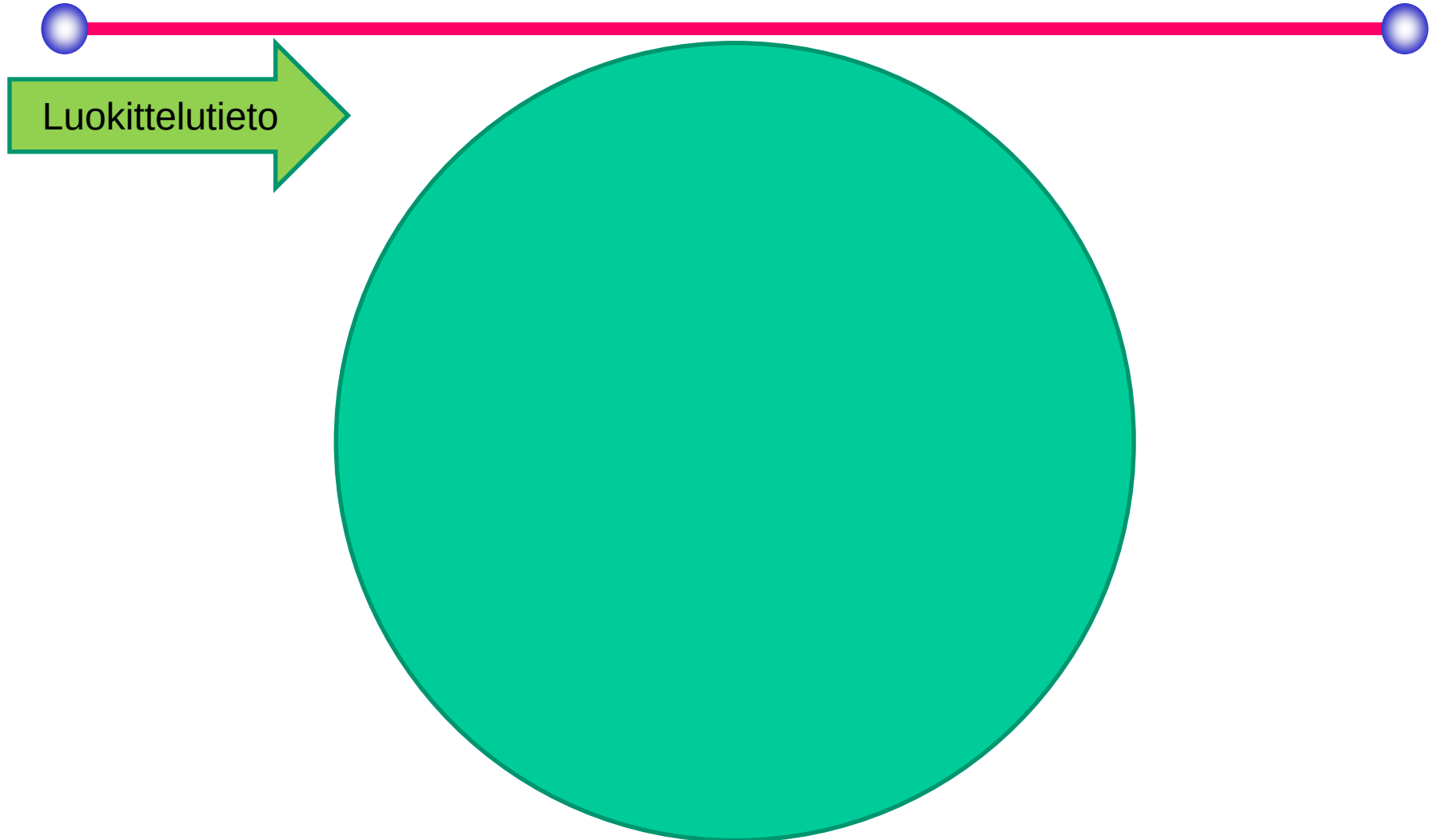
Nainen

Mies

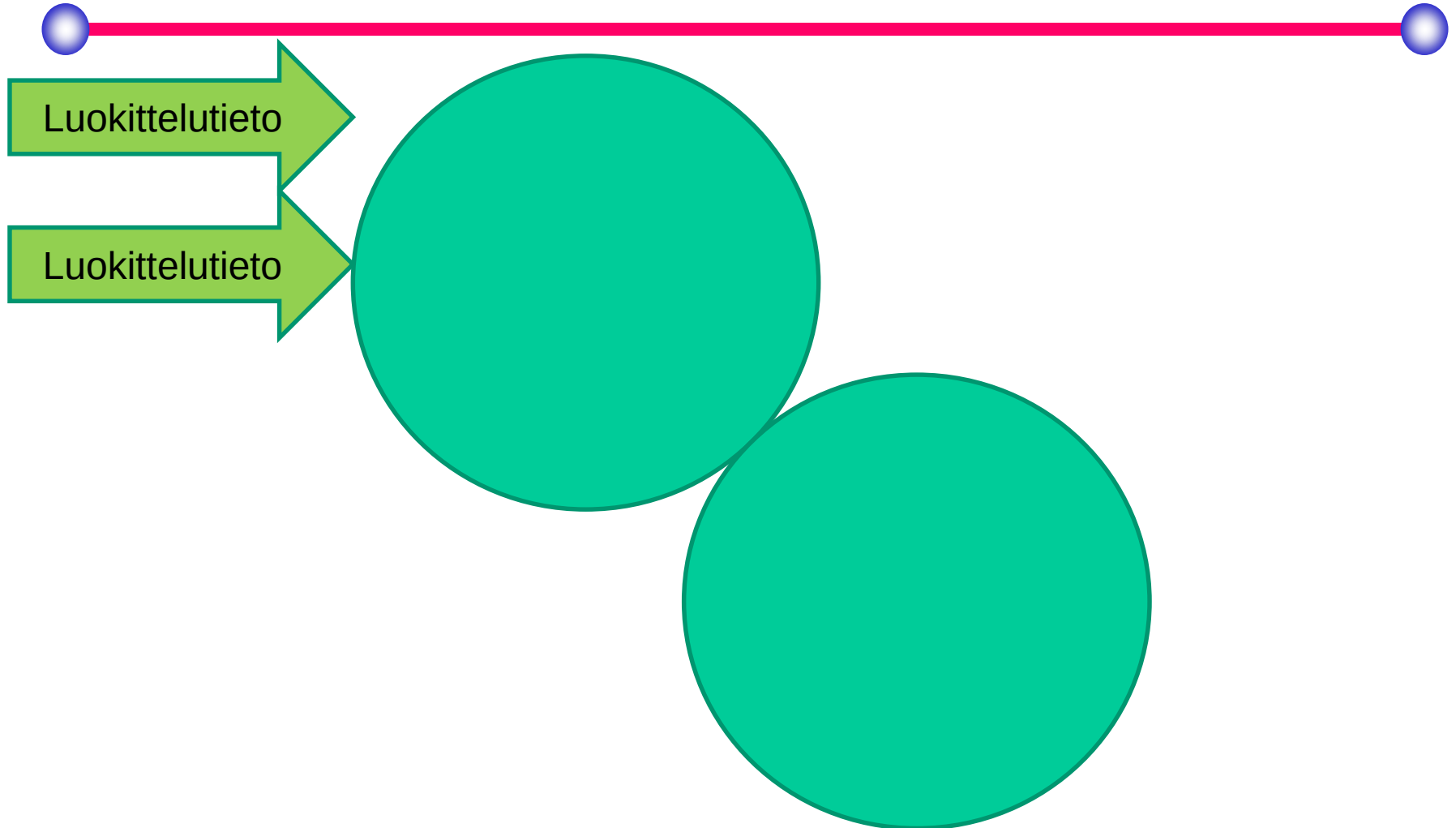
Yksilöllistetty (lääke)hoito



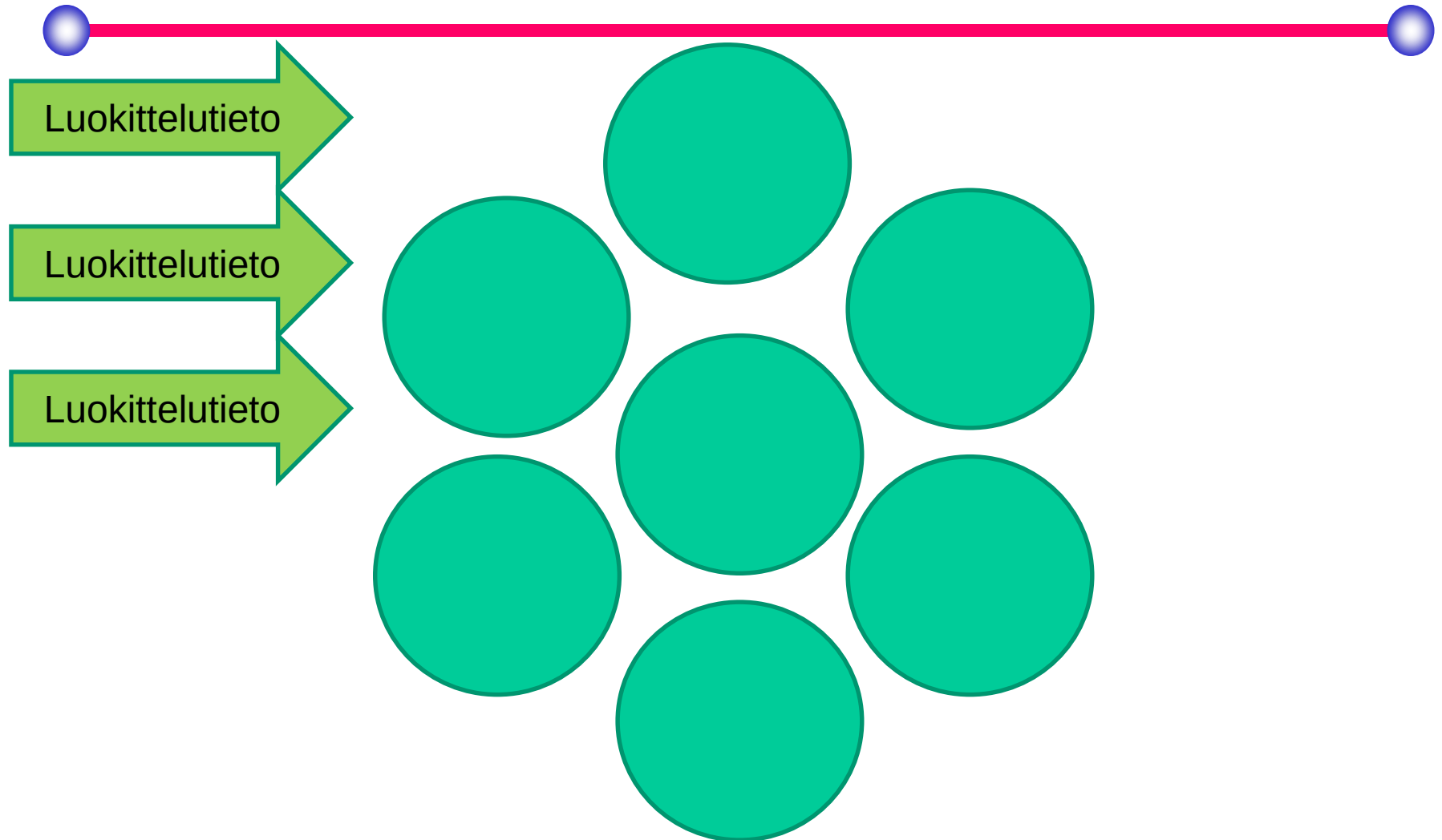
Yksilöllistetty (lääke)hoito



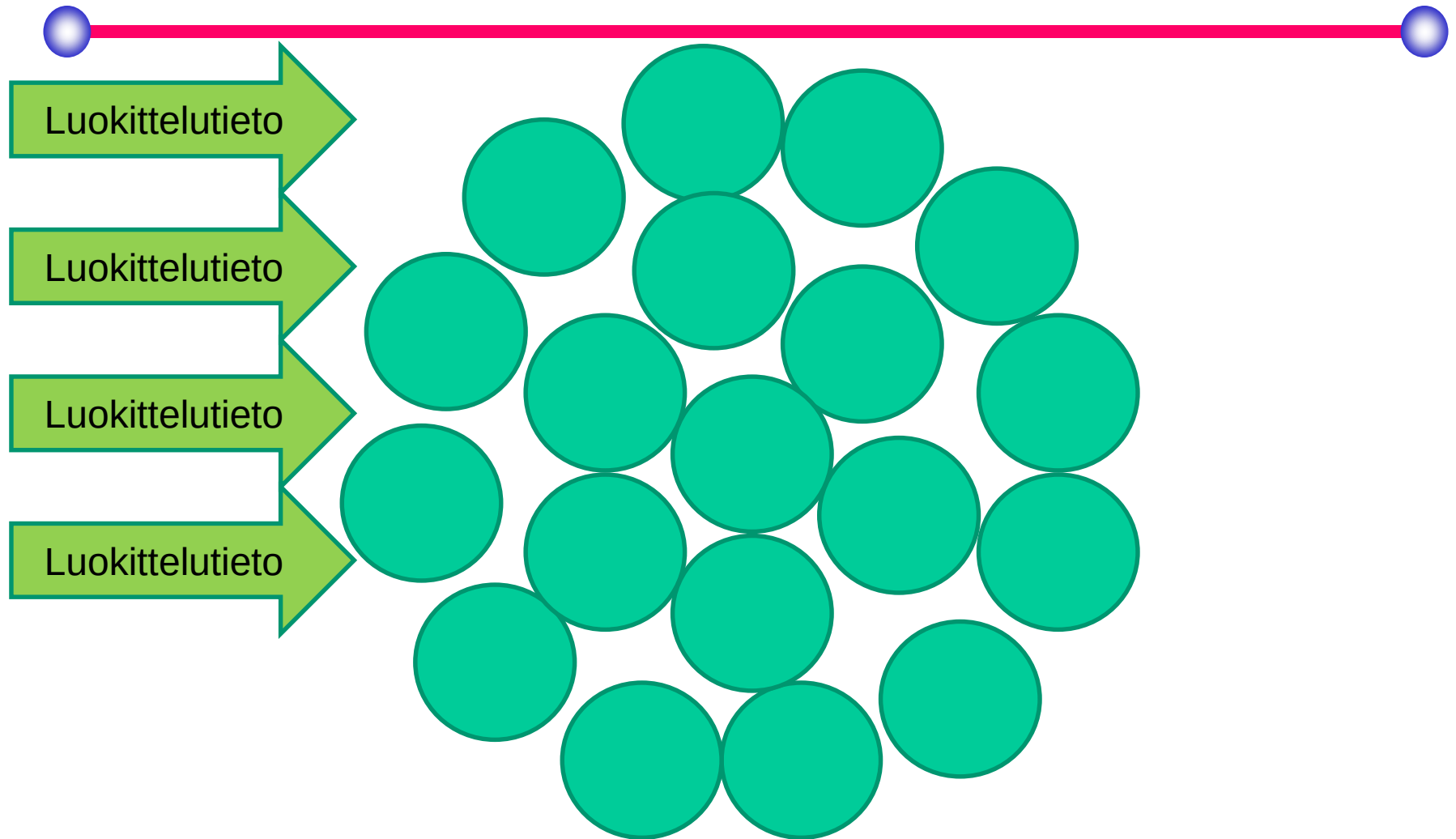
Yksilöllistetty (lääke)hoito



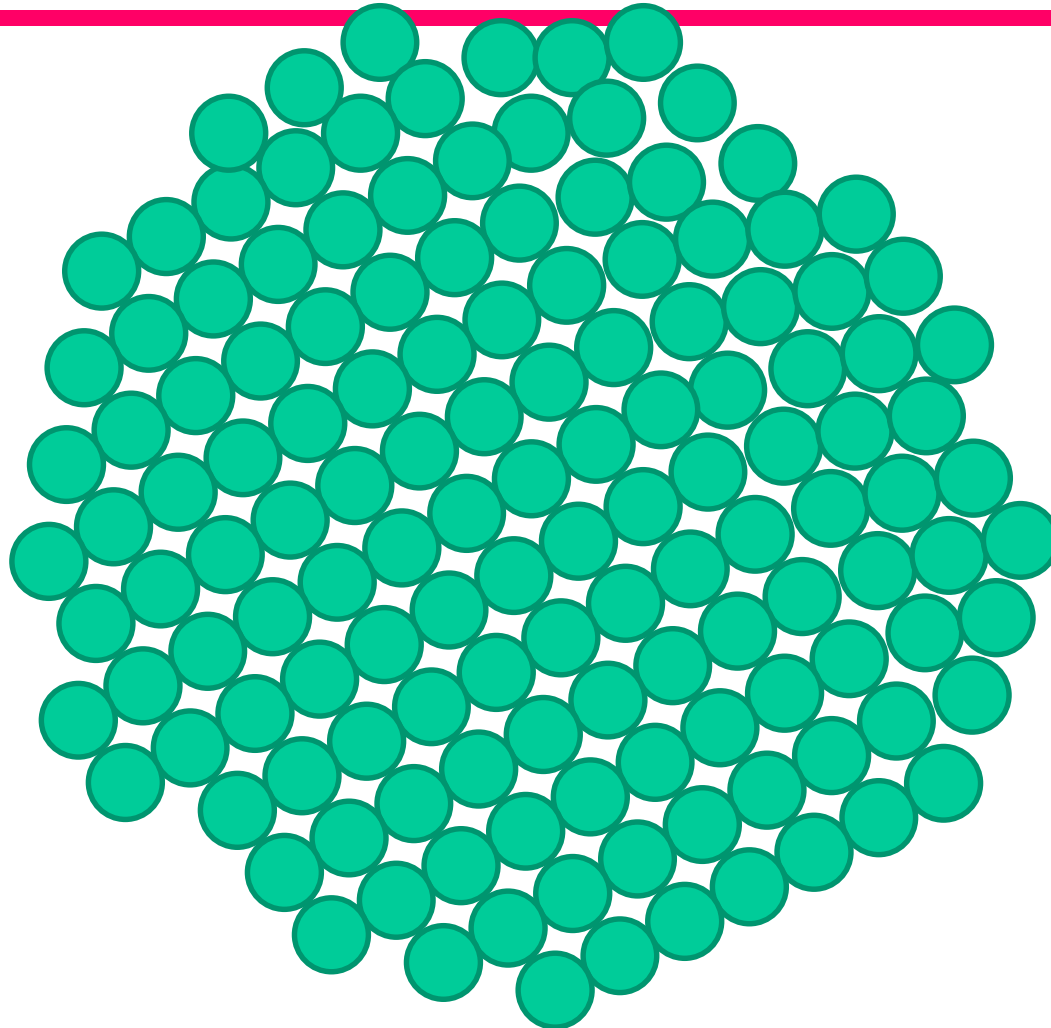
Yksilöllistetty (lääke)hoito



Yksilöllistetty (lääke)hoito



Yksilöllistetty (lääke)hoito



Yksilöllistetty (lääke)hoito

-
- Alaryhmän jäsenet muistuttavat huomattavasti enemmän toisiaan ja tutkittavaa potilasta, joten heillä onnistuneella (lääke)hoidolla on suurempi todennäköisyys onnistua.
 - Uudella genettisellä tiedolla on tässä kasvava merkitys

Haaste:
Tilanne monimutkaistuu
lisääntyvän geenitiedon myötä

Tietotekniset haasteet

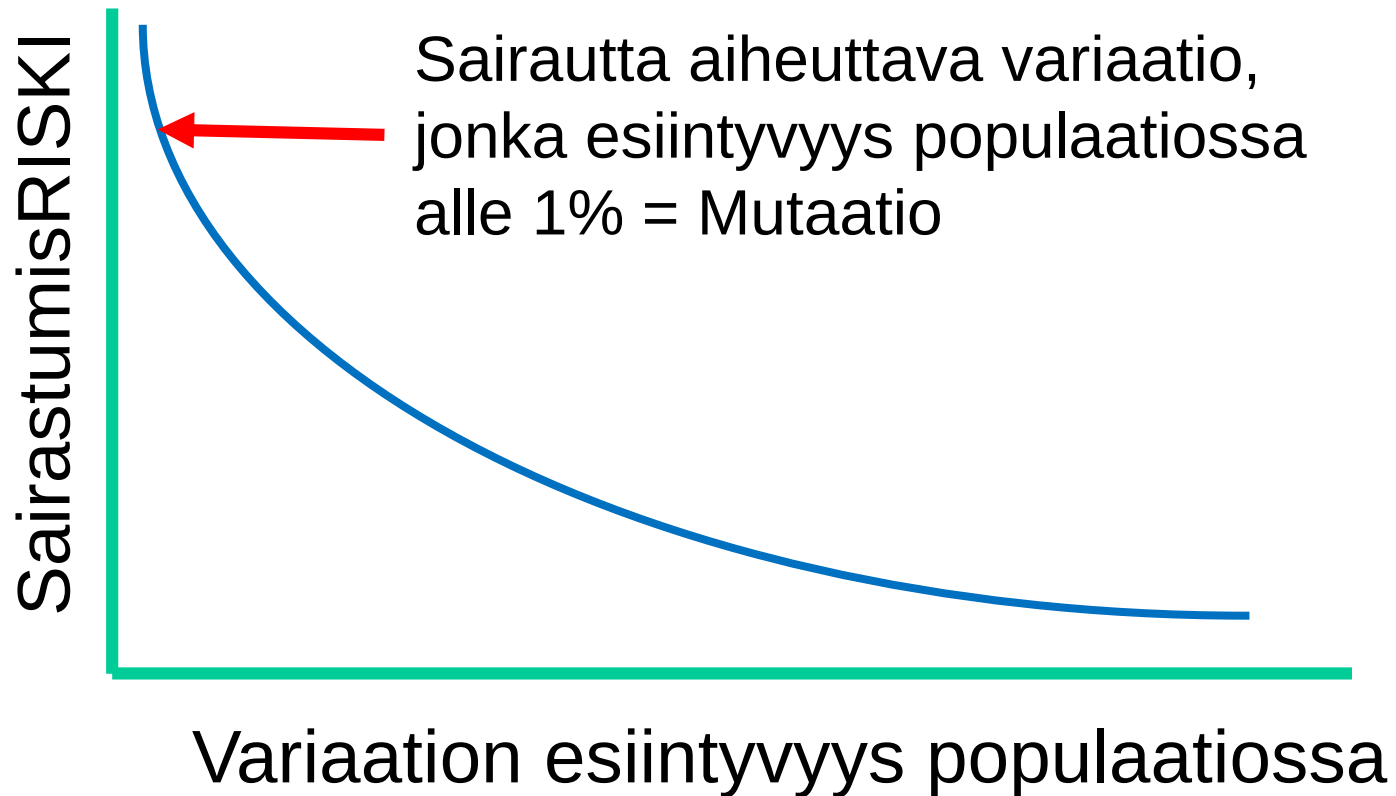
- 
- Geneettisen tiedon tuottaminen ei ole enää haaste
 - Suurien tietomassojen hallinta on muodostumassa haasteeksi
 - Terveystieteiden siirtyessä kohti yksilöllistettyä (lääke)hoitoa ja geenitiedon hyödyntämistä terveydenhuollon tietojärjestelmät joutuvat kovalle.

Geenitiedon tuotto kiihtyy räjähdysmäisesti

	samanaikaisia sekvensointireaktiota
Perinteinen sekvensointiteknologia	96
Uuden teknologian perussekvensointilaite	10 000 000
Uusimmat suurtehosekvenaattori	4 000 000 000

**Sekvenssitietoa saadaan
uusilla menetelmillä (NGS)
valtavat määrät, mutta sen
kliiniseen hyödyntämiseen
tarvitaan uusia työkaluja**

Variaatio vs. Mutaatio



On opittava ymmärtämään käynnissä oleva suuri muutos:

Perinnöllinen sairaus ja sen mutaatiot

- Aiemmin tutkittiin lähinnä harvinaisia yhden geenin perinnöllisiä sairauksia ja niitä aiheuttavia mutaatioita
- Mutaatiot ovat populaatiossa harvinaisia
- Mutaatioiden kliininen merkitys, niiden aiheuttama sairastumisriski, on hyvin suuri
 - Jos mutaatio löytyy, sairastumisen todennäköisyys on hyvin suuri, jopa 100%

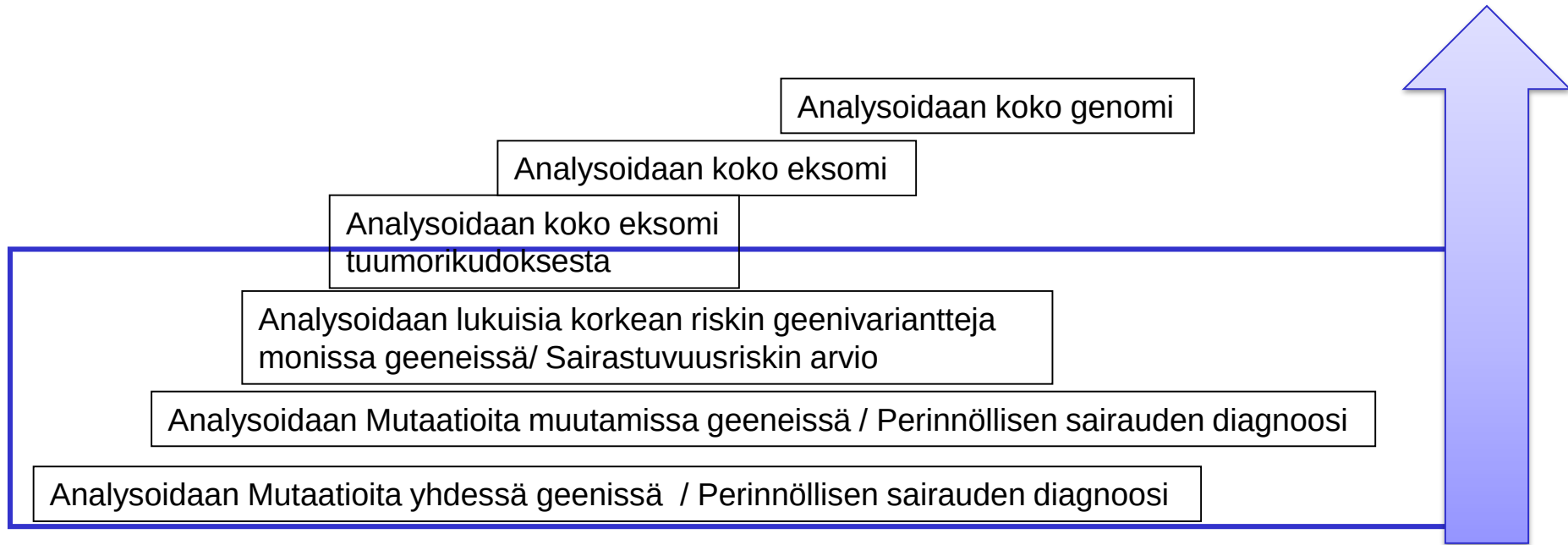
On opittava ymmärtämään käynnissä oleva suuri muutos: Monitekijäisten sairauksien sairastumisalttiudet

- Useimmiten sairauksien perinnöllinen komponentti muodostuu lukuisten geenivarianttien yhteisvaikutuksesta
- Variaatiot voivat olla populaatiossa melko yleisiä
- Yksittäisten Variaation kliininen merkitys on usein melko pieni
 - Jos yksittäinen variaatio löytyy, sairastumisen todennäköisyys on yksilötasolla pieni

Kliinisen merkityksen arviointi muuttuu

-
- Yksittäisen korkean riskin variaation kliinisen merkityksen arviointi on melko helppoa
 - Sairastumisriskiä lisäävät tai vähentävät variaatiot lukuisissa geeneissä muodostavat erilaisia kombinaatioita ja niiden kliinisen merkityksen arviointi on monimutkaista ja vaatii tehokkaat bioinformatiikan työkalut

Geneettisen tiedon käyttö lisääntyy



KLIININEN KÄYTTÖ TÄLLÄ HETKELLÄ

Esimerkki:

**Rintasyöpäalttiuden
geenidiagnostiikka kehittyy
vaiheittain**

17 BRCA1 ja BRCA2 mutaatiota suomalaisessa populaatiossa

BRCA-D
M01: BRCA1 ex 20, 5370C->T
M02: BRCA1 ex 20, 5382insC
M03: BRCA1 int 11, 4216nt-2A->G
M04: BRCA1 ex 11, 3745delT (3744)
M05: BRCA1 ex 11, 3604delA
M06: BRCA1 ex 11, 3264delT
M07: BRCA1 ex 11, 2804delAA
M08: BRCA1 ex 11, 1806C->T
M09: BRCA1 ex 13, 4446C->T
M10: BRCA2 int 23, 9346nt-2A->G
M11: BRCA2 ex 18, 8555T->G
M12: BRCA2 ex 15, 7708C->T
M13: BRCA2 ex 11, 6503delTT
M14: BRCA2 ex 11, 5797G->T
M15: BRCA2 ex 11, 4075delGT
M16: BRCA2 ex 11, 4081insA
M17: BRCA2 ex 9, 999del5

NGS geenipaneli1: Korkeimman riskin geenit

BRCA1
BRCA2

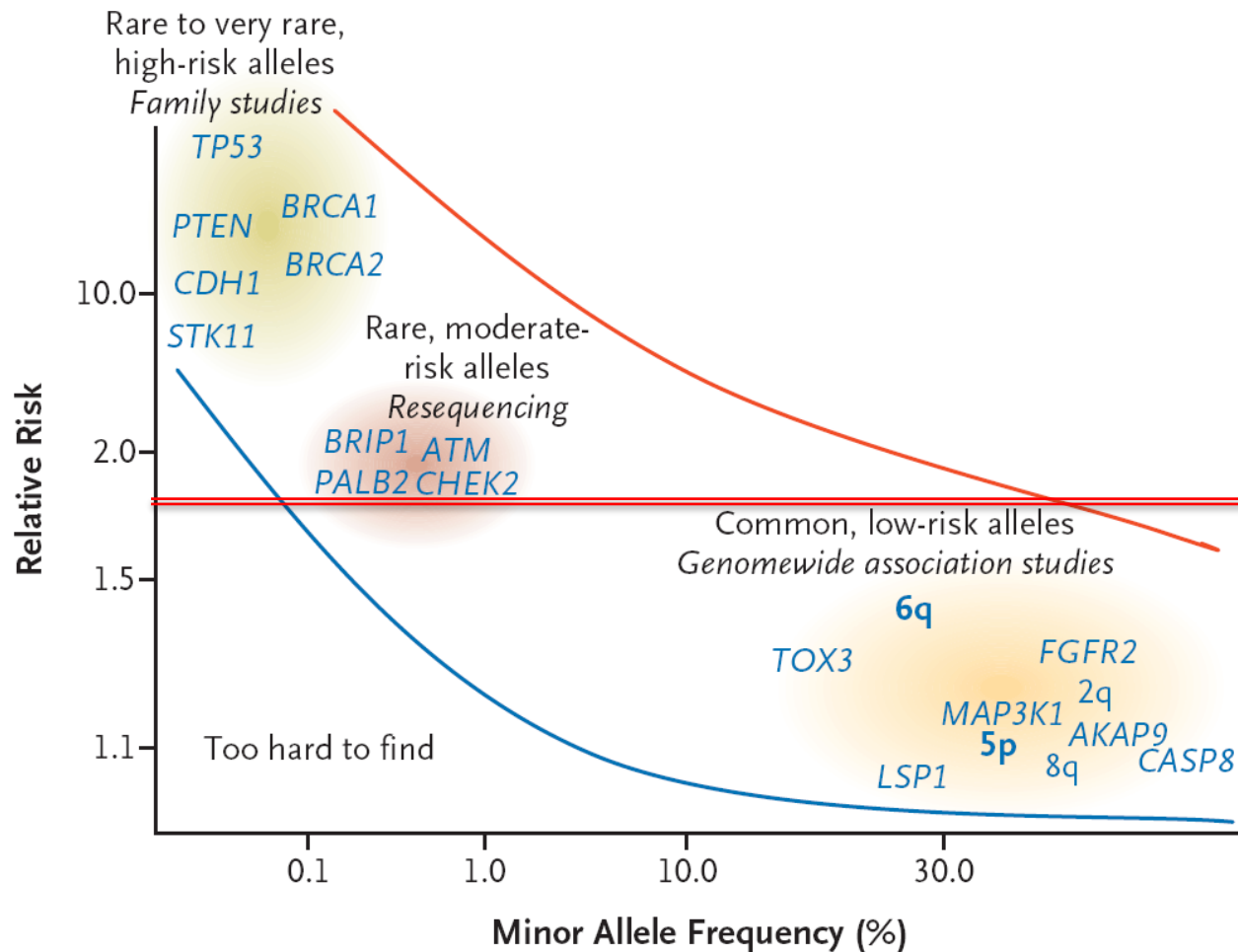


NGS geenipaneli 2

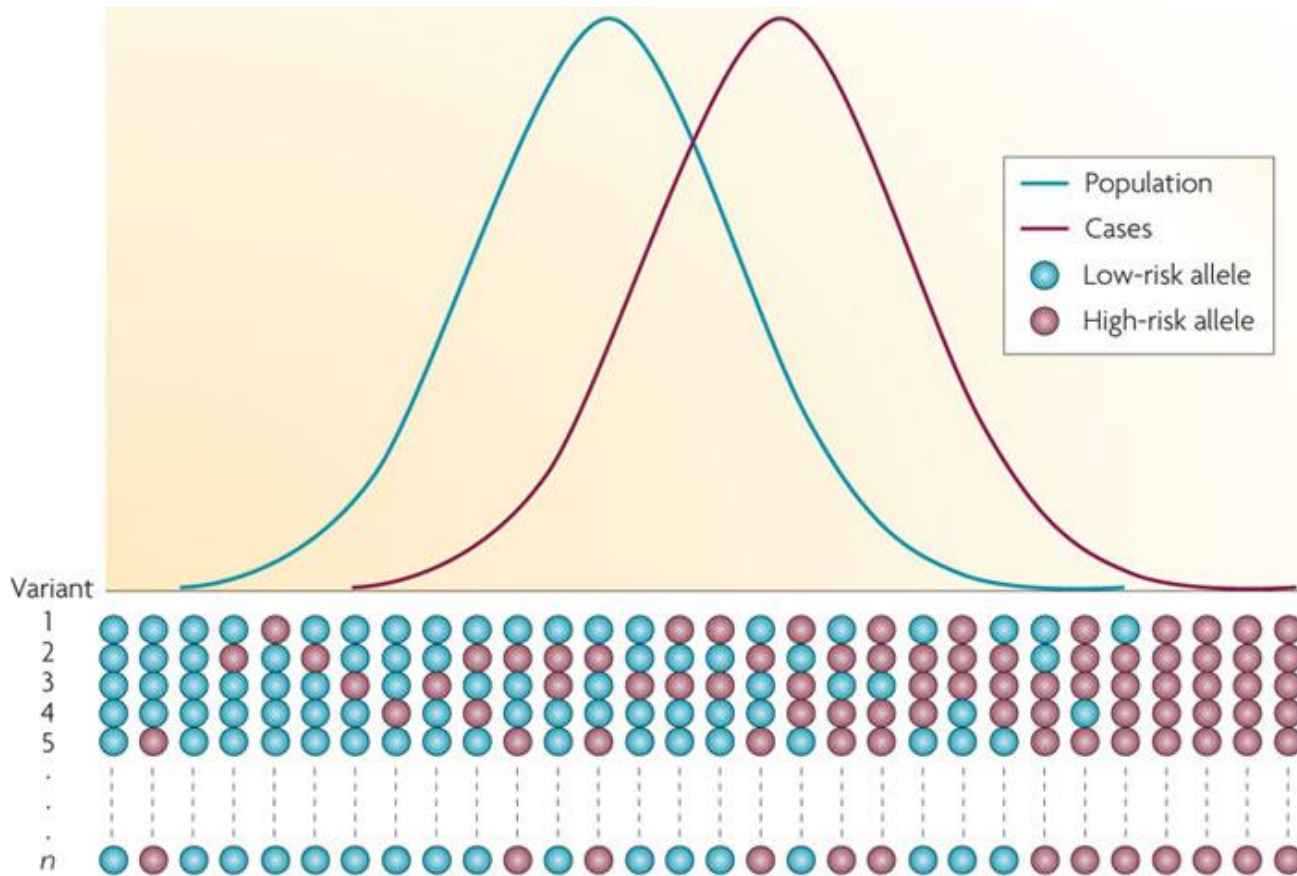


CHEK2
BLM
FANCM
PTEN
STK11
RAD50
PALB2
RAD51B
CDH1
BARD1
RAD51D
RAD51C
BRIP1
TP53
PPM1D
RAD51
MRE11A
NBN
BRCA1
BRCA2

Rintasyövän RISKIN alttiusgeenit



Rintasyöpäriski



Haaste: Tulosten jalostus

**Pelkkä geenitestin tulos ei
enää riitä**

Geenitiedon käytettävyys

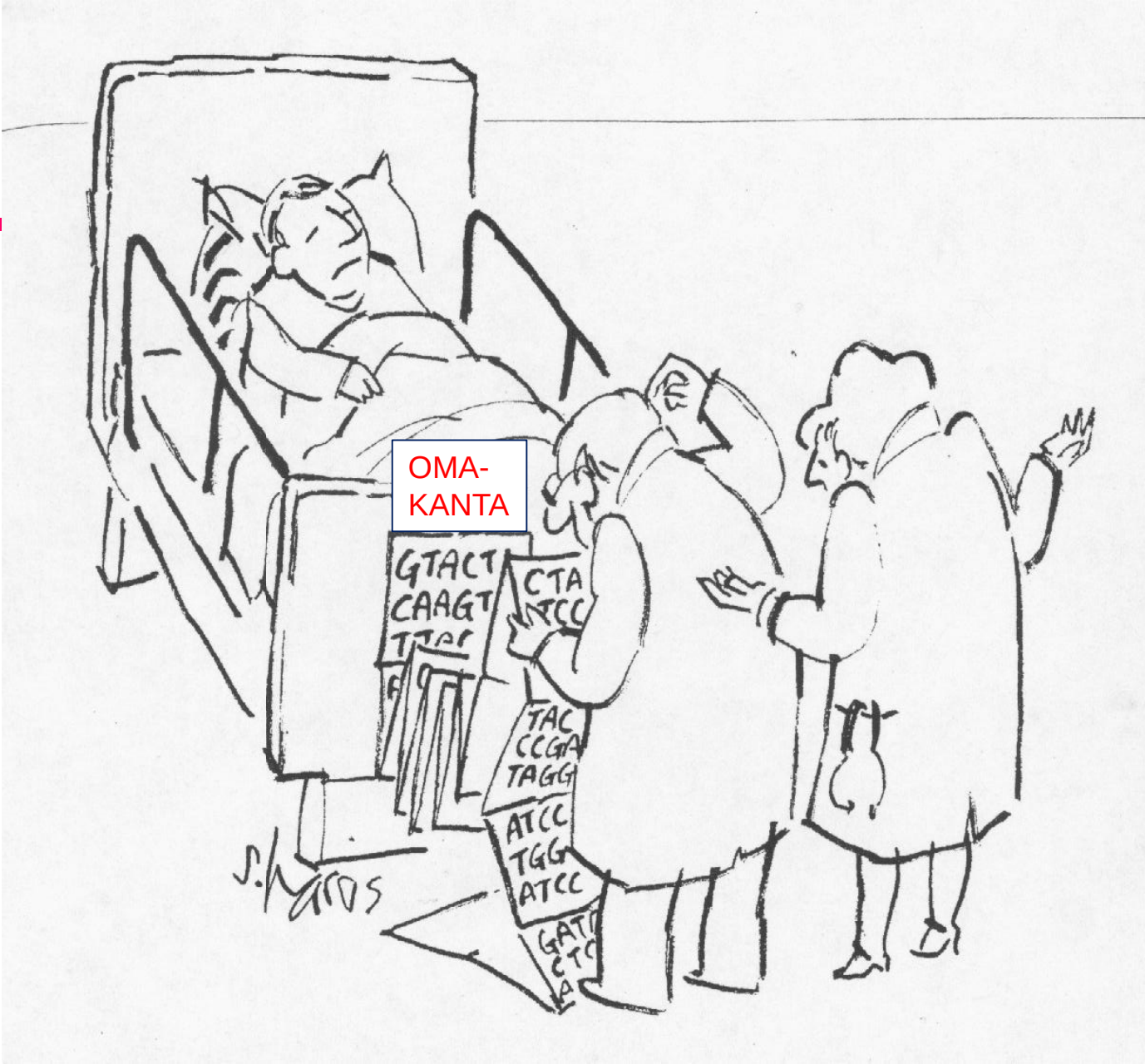
-
- Kun sairauden aiheuttavia geenejä ja niiden virheitä on yksi tai muutama, osaava klinikko muistaa ulkoa mitä se tarkoittaa
 - Tämä on mahdotonta kun geenejä ja mutaatioita on satoja ja niistä voi muodostua erilaisia virheyhdistelmiä

Tarvitaan apua tiedon hallintaan

- 
- Bioinformatiikka, tietokannat ja tiedonhaku-koneet nousevat yhä suurempaan rooliin diagnoosia tehtäessä
 - Siirrytään kohti sairastumisen todennäköisyyden arviointia

Pelkän tuloksen raporttoiminen voi olla jopa hyödytöntä

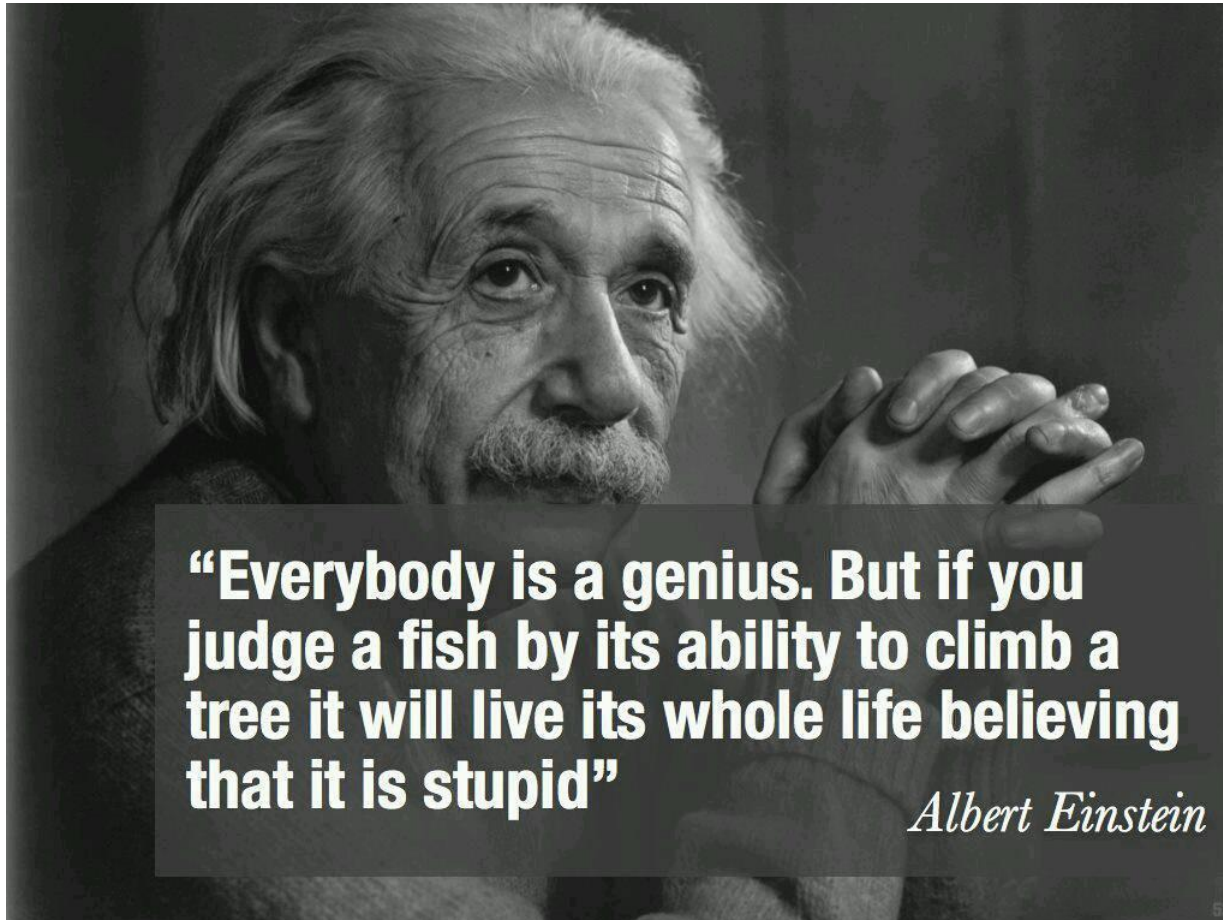
“ 622 eksonia 38 geenistä (ACTC1, ACTN2, ANKRD1, CSRP3, DES, EMD, LAMP2, LMNA, MTND1, MTND5, MTND6, MTTD, MTTH, MTTI, MTTK, MTTL1, MTTL2, MTTM, MTTQ, MTTS1, MTTS2, MYBPC3, MYH7, NEXN, PLN, RBM20, SCN5A, SGCD, TAZ, TCAP, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, TTR, VCL and ZASP (LDB3)) mukaan lukien silmukoitumisalueet on analysoitu peitolla $> 30x$... ”



Tulosten jalostus tärkeää

- 
- Pelkän geenitestin tuloksen raportointi ei tulevaisuudessa auta hoitotyössä, koska kliinikolla ei ole aikaa etsiä tulkintaan tarvittavaa tietoa
 - Tulokset on saatava muotoon, jota hoitava lääkäri pystyy hyödyntämään hoitotyössään

On tutkivan laboratorion vastuulla, että tieto on kliinikon ymmärtämässä muodossa



Esimerkki:

“Miksei vain sekvensoida läpi ja katsota missä se mutaatio on ?”

Koko genomin sekvensointi

- n. 20 000 geeniä
- 3,101 804 739 nukleotidiä
- >3 500 000 eroavaisuutta vertailugenomiin (varianttia)
- variaatioita 1/1000 nukleotidissä
- Olemme n. 99,9% samanlaisia keskenämme
- Jokaiselta löytyy n.100 uutta variaatioita, joita ei ole vanhemmilla.
- Evoluutio jatkuu

Eksomin sekvensointi

- Sekvensoidaan kaikki proteiinia koodaavat osuudet, n. 1,5% genomista
- > 20 000 geeniä
- > 50-60 000 000 nukleotidiä
- >50 000 eroavaisuutta vertailugenomiin (varianttia)
- Jokaiselta löytyy jopa satoja proteiinin rakennetta muuttavia variaatioita, joiden kliinisestä merkityksestä ei ole tietoa

Haaste:
Säilytettävän / siirrettävän
datan määrä moninkertaistuu

Datan määrä kasvaa räjähdysmäisesti

HUSLAB

LabDW  Datawell

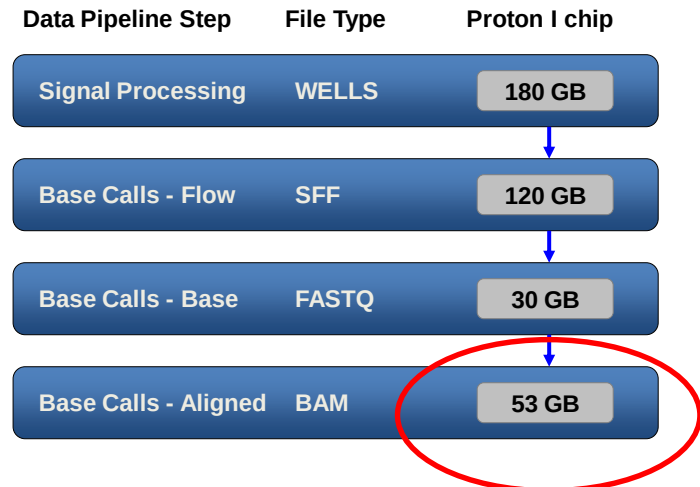
Laboratoriotulosten tietokanta

>48 000 000 riviä

>200 data saraketta/rivi

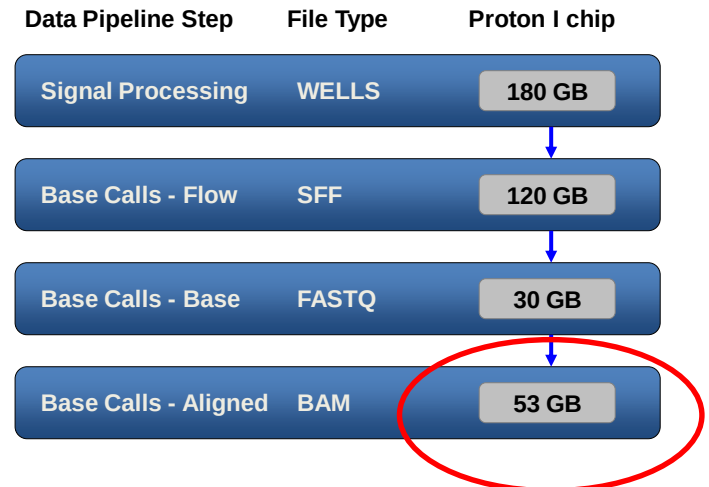
File size ~50 GB

(gigatavua)



Data haastava siirtää nykyvälinein

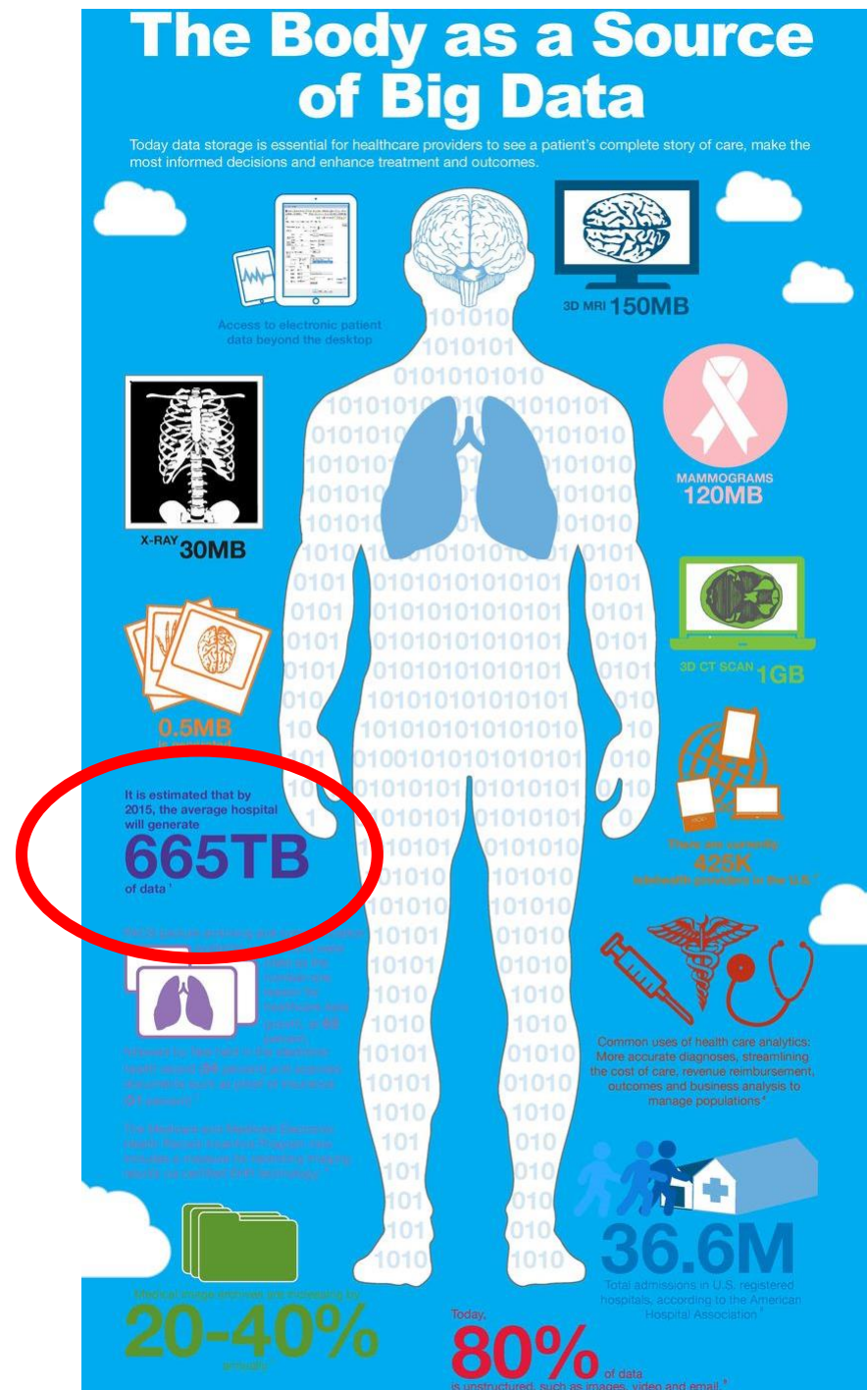
- 1 gigatavu (GB) = 8 192 megabittiä (Mbit)
 - 53 GB (x8) = 424 Gbit
- Normaali 10 Mbit Internet yhteys kotona
 - 10 Mbit / s
 - $3600 \times 10 = 36000$ Mbit / t
 - 36 Gbit / t
 - 424 Gbit = 12 t



...tai Hyvin Haasteellista?

- Tallennettava osuus yhden henkilön kokogenomisekvenssoinnista on pakkauksen jälkeen n. 90GB
- BROAD Instituutti esimerkkinä:
 - Tuottaa yhden kokogenomisekvenssin joka 12 min
 - Tallennustarvearvio 4 000 TB = 4 PB / vuosi

On arvioitu, että v. 2015
keskikokoinen sairaala
tuotti n. 665 TB erilaista
kuva ym. dataa



...tai Hyvin Haasteellista?

- Yksi suurtehosekvenaattori tuottaa n.130 TB dataa / kk

Tyypillinen 5 laitteen sarja voi tuottaa n. 650 TB yhdessä kuukaudessa

Mikä on paljon dataa ?



LHR

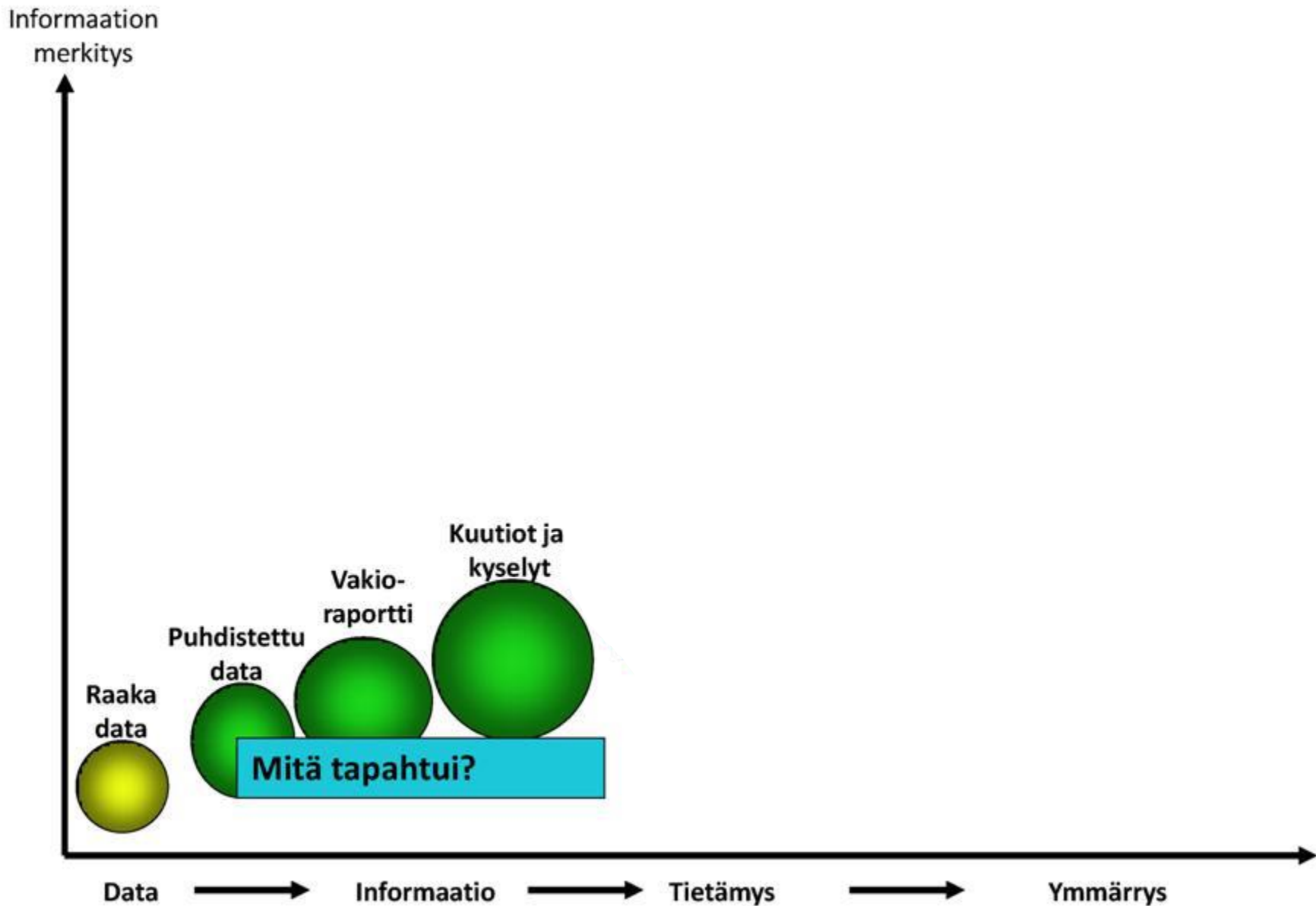


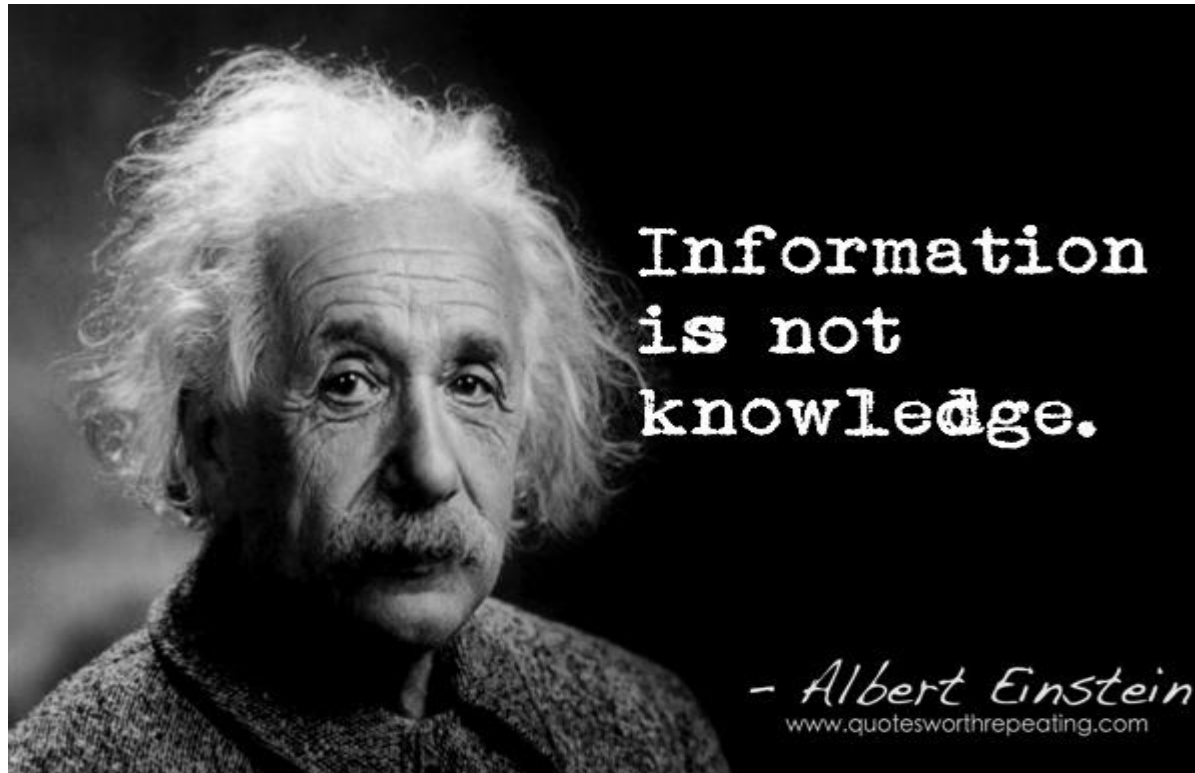
JFK

Google, Facebook

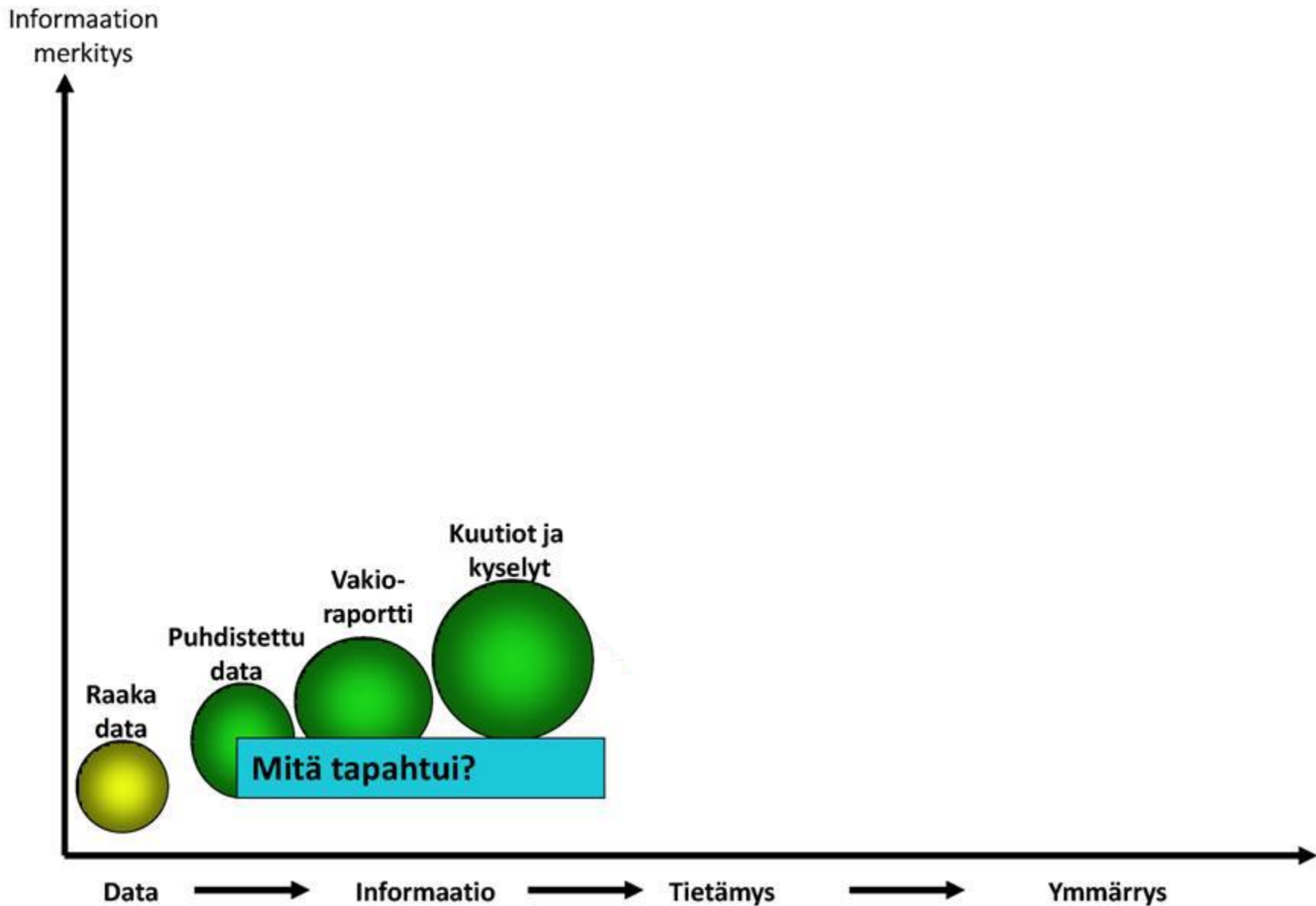


Tiedonjalostus, informaatiopalvelut ja sen tasot

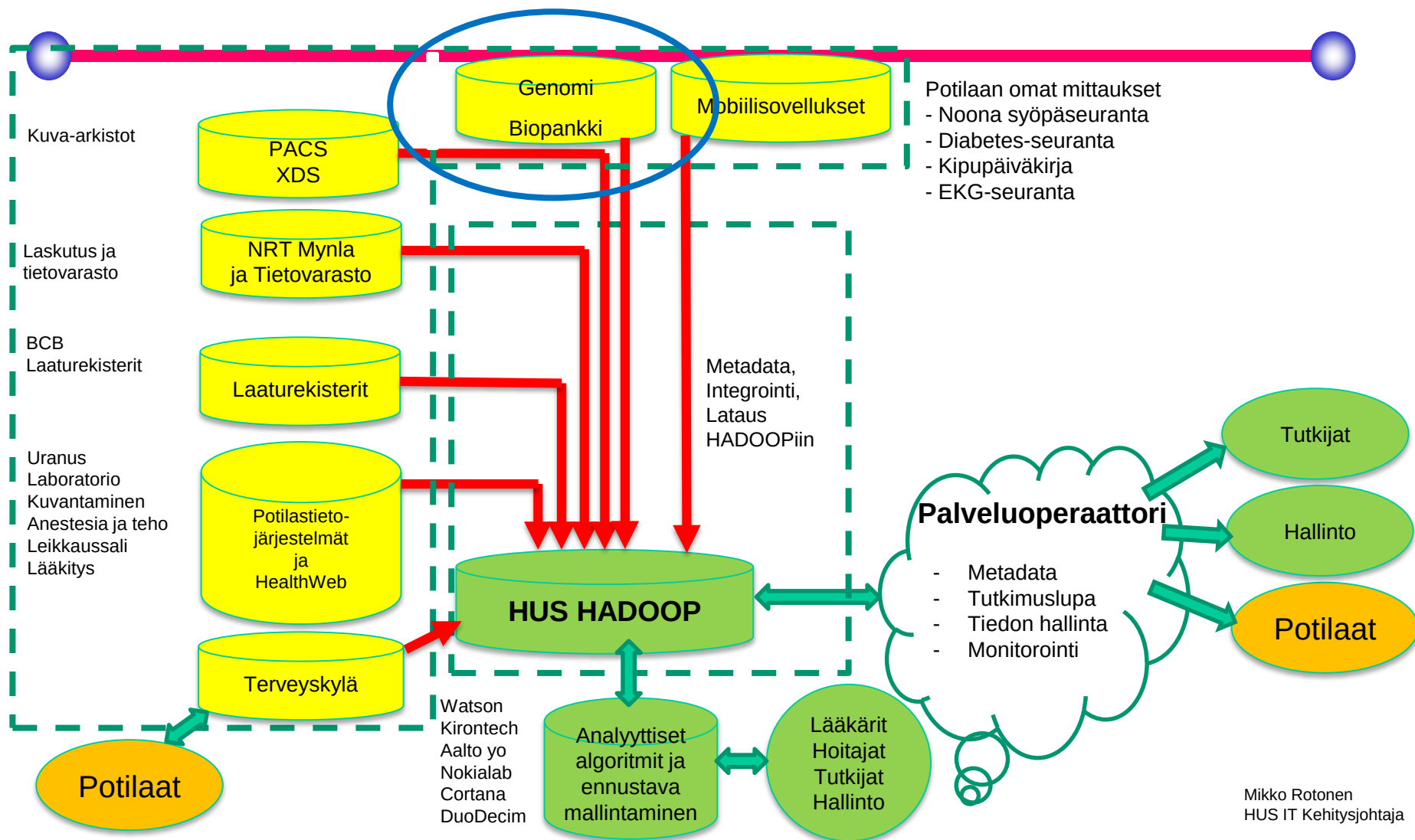




Tiedonjalostus, informaatiopalvelut ja sen tasot



HUS-IT Integroitavat tietovarannot



Mistä (teko)äly järjestelmään ?



Lääkeinteraktiotietokantoja

Tietoallas, KanTa

Geenitietokantoja

Minunkaltainen ?



- Henkilötiedot
- Sairaudet ja niiden hoidot
- Lääkitys
- Sukutiedot
- Geenitausta
- Elinympäristö
- Käyttäytyminen



**Esimerkki: Potilaalle
määrätään uusi lääke**

Farmakogenomiikka

- 
- Useimmiten vain pieni osa hoidetuista potilaista hyötyy annetusta (kalliista) hoidosta
 - Ei ole enää varaa hoitaa kaikkia samalla tavalla ja katsoa toimiiko (lääke)hoito vai ei
 - On alettava hyödyntää farmakogenomiikkaa

Farmakogenomiikka

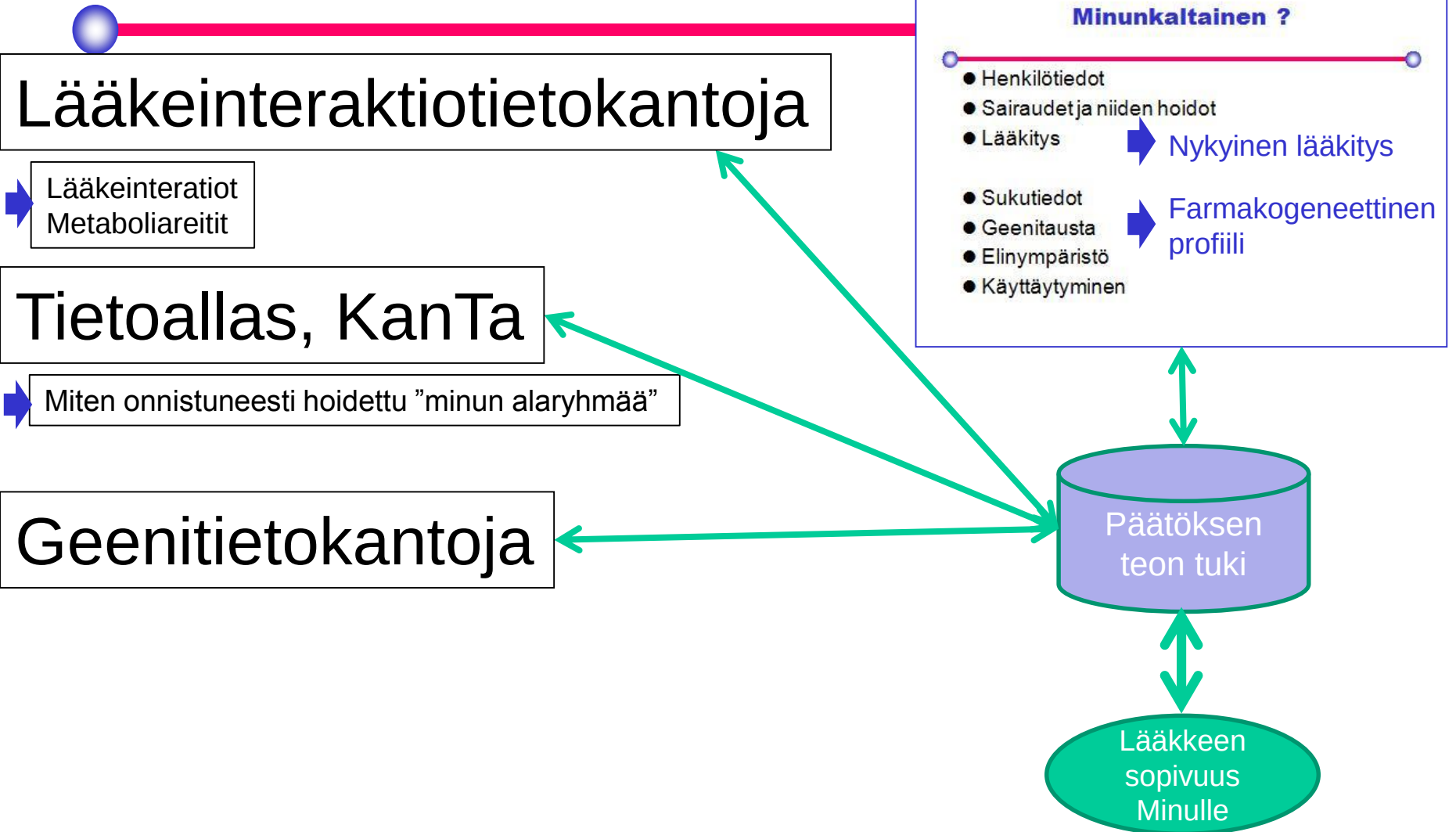


Farmakogenetiikka on farmakologiaan kuuluva tieteenala, joka tutkii perinnöllisten tekijöiden merkitystä lääkeaineiden aineenvaihdunnassa ja vaikutuksissa ihmiselimistössä. Uudemaksi termiksi on tarjottu *farmakogenomiikkaa*, joka tarkoittaa koko **genomin** informaation käyttämistä lääkevaikutusten ennustamiseksi.

Lääkkeen toimivuudella geneettinen tausta

Lääke toimii Ei haittavaikutuksia	Lääke toimii Aiheuttaa haittavaikutuksia
Lääke ei toimi Ei haittavaikutuksia	Lääke ei toimi Aiheuttaa haittavaikutuksia

Uuden lääkkeen määräys



Lääkehoidon optimointi



Potilaan kokemuksen ymmärtäminen

Oikeaan tietoon perustuva lääkevalinta

Lääkehoidon optimointi osaksi rutiinia

Varmista lääkkeen turvallinen käyttö

Potilaan kokemuksen ymmärtäminen

- Oikea ja Tarkka diagnoosi johtaa oikeaan lääkityksen valintaan
- Vähentää tilanteita joissa ensihoitolääke ei toimi
- Sairaus ei pahene kokeilujen aikana

Oikeaan tietoon perustuva lääkevalinta

-
- Potilaan lääkevastetta voidaan ennustaa paremmin farmakogenomiikan avulla
 - Yksilöllistetty lääkehoito

Varmista lääkkeen turvallinen käyttö

-
- Geenitutkimuksilla voidaan vähentää vakavien lääkeainesivuvaikutusten ilmaantuvuutta

Lääkehoidon optimointi osaksi rutiinia

- Luotava lääkemääräämisen rinnalle automaattinen päätöksenteon tukijärjestelmä, joka hyödyntää olemassaolevia tietoja
- Potilas ei hyödy genomitiedosta jos potilsta ei sekvensoida !

Mobiili

Mobiili sekvensointilaite



KIITOS

