

Juha Klefström

FT

Dosentti, tutkimusjohtaja, Helsingin yliopisto

# Mistä merkitys yksiköille ja nolille?

Douglas Adamsin Linnunradan käsikirja liftareille -kirjassa ihmisen kaltaiset olennot kyllästyvät ainaiseen väittelyyn elämän tarkoituksesta ja ohjelmoivat Syvä Miete -supertietokoneen hakemaan vastausta ongelmaan. Tietokoneen vastaus oli luku 42. Mitä se merkitsee, vai merkitseekö se mitään? Tarinassa on yhtymäkohtia tämän päivän yksilöllistetyn lääkehoidon haasteisiin.

**G**enomiikan valtakausi sai alkunsa vuonna 2000, jolloin selvitettiin ihmisen genomien nukleotidijärjestys. DNA-, RNA- ja proteiini-informaatiota louhivat ja analysoivat omiikka-alustat kehittyivät räjähdysmäisesti. Avautui uudenlaisia mahdollisuuksia tuottaa ja käsitellä geneettistä informaatiota. Vajaassa kahdessakymmenessä vuodessa syövästä paljastettiin yleisimmän mutatoituneet geenit ja löydösten perusteella tehtiin uusia tulkintoja syövän mekanismeista. Syöpägenomiikka mahdollisti syöpien jaottelun geneettisen profiilin mukaisesti alaryhmiin ja syöpäalttiuden tarkemman määrittämisen.

Povattiin, että syövän hoito mullistuisi genomiikan vallankumouksen myötä. Jokainen syöpä voitaisiin geneettisesti profiloita ja analysoida potilaan sähköisestä sairaskertomuksesta ja digipatologiasta louhittujen yksilöivien tekijöiden kanssa. Tällaista tietomäärää ei tosin ihminen enää

pysty hallitsemaan, ja siksi tarvitaan koneoppimista ja tekoälyä. Lopulta meillä olisi käytössä Syvän Mietteen kaltainen tietokone, joka kykenee pullauttamaan ulos täysin potilaskohteisesti räätälöidyn hoitosuosituksen.

Eikä tämä ole mitään tieteisfantasiaa. Esimerkiksi IBM kehittää kymmenien miljoonien dollareiden investoinneilla ja laajoilla, Suomeenkin ulottuvilla, yhteistyöverkostoilla supertietokoneisiin ja tekoälyn perustuvia Watson health -alustoja. Viimeisimmät uutiset ainakin Watson for Oncology -alustan pätevydestä ovat kuitenkin olleet huolestuttavia – simuloituissa kokeissa tekoäly on antanut jopa terveydelle vaarallisia hoitosuosituksia.

Linnunradan käsikirja liftareille -kirjan luku 42 on humoristinen vertauskuva. Mitäpä muuta voidaan odottaa, jos tietokoneen avulla lähdetään hakemaan matemaattista ratkaisua käsitteelliseen ongelmaan, jota ei ole kunnolla määritelty? Matemaattinen

vastaus on arvokas vain silloin, kun kysymys on täsmällisesti aseteltu. Jos tietokoneelta kysytään: ”Kuinka syöpää tulisi hoitaa?”, vastaukseksi saadaan erilaisten hoito-optioiden listaus tietokoneen määrittämässä paremmuusjärjestyksessä. Tietokone ei kuitenkaan kykene perustelevaan päättelyketjuun. Sen kanssa ei voi keskustella tai väitellä, eikä se kykene ainakaan monimutkaisemmissa tapauksissa antamaan vastausta siihen, miksi yksi hoito on sen mielestä toista parempi. Tietokoneen antama hoitosuositus on siis aivan kuin luku 42.

## Syöpää yksilöivää dataa kannattaa taltioita

Onko sitten yksilöivistä tietovaranoista mitään käytännön hyötyä syöpäpotilaalle tai häntä hoitavalle lääkärille? Vai onko kaikki biopankkeihin ja sairaaloiden tietoaletsiin holvattu tietomassa pelkästään tutkijoiden temmellyskenttää? Selvitetään asiaa rintasyöpäesimerkin kautta.

*Jos tietokoneelta kysytään: ”Kuinka syöpää tulisi hoitaa?”, vastaukseksi saadaan erilaisten hoito-optioiden listaus tietokoneen määrittämässä paremmuusjärjestyksessä. Tietokone ei kuitenkaan kykene perustelevaan päättelyketjuun.*

Ajatellaan, että optimaalista hoitoa pohtivalle lääkärille tuodaan eteen potilaan rintasyövän koko genomi-profiili. Sieltä todennäköisesti löytyy ainakin joku tai jotkut seuraavista geeneistä mutatoituneena: PIK3CA, PTEN, AKT1, TP53, GATA3, CDH1, RB1, MLL3, MAP3K1 ja CDKN1B. Nämä ovat rintasyövässä yleisesti mutatoituneita geenejä. Kyseessä on potilas, jolta on aiemmin poistettu rintasyöpä leikkauksella, ja nyt rintasyöpä on uusiutunut metastaattisena. Syövän geenidata on aikoinaan taltioitu sairaalan sähköisiin potilastiedostoihin. Geenidata voi olla peräisin myös verinäytteestä kalastetusta ctDNA:sta (circulating tumor DNA), josta voidaan lukea etäpesäkkeiden geenimuutoksia.

Listalla on useita tutkimuksellisesti mielenkiintoisia geenejä, mutta mikä merkitys geenitiedolla on hoidon valinnassa? Listalta löytyy ainakin RB1-geeni. Nykyisen biologisen tiedon perusteella RB1-geenin mutaatiot saattaisivat olla vasta-aiheita levinneen rintasyövän hoidossa käytettävälle CDK4/6-lääkkeille, esimerkiksi palbosiklibille. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu selvää assosiaatiota RB1-mutaatioiden tai RB1-proteiinitasojen ja palbosiklibihoitovasteen välillä. Tämän vuoksi tieto RB1-geenin muutoksista on tällä hetkellä merkitykseltään vähäinen. Muita geenejä, joilla olisi selvä yhteys levinneen rintasyövän hoidossa käytettävään nykyiseen lääkearsenaaliin ei listalta löydy.

Tätä artikkelia kirjoitettaessa maailmalta kantautui kuitenkin hyviä uutisia. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) hyväksyi juuri uuden lääkkeen levinneen hormo-

nireseptoripositiivisen rintasyövän hoitoon. Alpelisibin vaikutuskohteena on PI3K-entsyymiin alfa-alayksikkö, ja proteiinia koodaava PIK3CA-geeni on yksi rintasyövän yleisimmän mutatoituneista geeneistä. Kliinisessä testauksessa alpelisib tehosi parhaiten niillä potilailla, joiden rintasyövät olivat PIK3CA-geenin suhteen mutatoituneita. PIK3CA-geeni löytyy esimerkkimme listalta, ja tieto tämän geenin mutaatiostatuksesta on olennaista alpelisib-hoitojen onnistumiseksi. Soluissa PI3K välittää solukasvuun ja jakautumiseen liittyviä signaaleja PTEN- ja AKT-proteiinien kautta, ja myös näitä vastaavat geenit löytyvät listaltamme. Esimerkki osoittaa, että tänä päivänä on mahdotonta ennustaa genomi- tai omiikkadatan merkityksellisyyttä tulevaisuuden tai edes lähitulevaisuuden hoitojen kannalta. Uudet lääkkeet voivat luoda hyppäyksenomaisesti uutta hoidollista merkittävyyttä rintasyöpiä yksilöiville geeniprofileille.

### **Monialaiset molekyyliionkologian asiantuntijaryhmät tietomassaa perkaamaan**

Syöpiä yksilöivää tietoa kannattaa siis taltioida, vaikka vain pientä osaa tiedosta voidaan tänä päivänä hyödyntää hoidon suunnittelussa. Tiedosta hyötyy välittömästi tutkimus, joka tuottaa uutta tietoa hoidon onnistumiseen vaikuttavista yksilöivistä tekijöistä ja pidemmällä aikavälillä kokonaan uusia hoitoja. Kukaan ei pysty varmuudella ennustamaan, millaiset geeniprofiilit ovat merkityksellisiä viiden vuoden kuluttua. Rintasyöpäpotilaalle vuosi 2025 voi olla suden hetki, kun syöpä uusiutuu. Tällöin alkuperäisestä syövästä vuonna 2020 hankittu genitieto voi olla

hoidon kannalta ratkaisevan tärkeässä asemassa.

Yksi tulevaisuuden keskeisistä haasteista on, että miten monimutkaisia ja usein keskenään vaikeasti yhteen sovitettavia, syöpää yksilöiviä data-aineistoja voidaan yhdistellä ja jalostaa sellaiseen muotoon, että lääkäri kykenee informaation perusteella tekemään nopeasti hoitopäätöksiä. Johtavissa sairaaloissa on jo nyt perustettu monialaisia ”molecular tumor board”-asiantuntijaryhmiä, joissa klinikat ja patologit yhdessä geneetikkojen, bioinformaatikkojen ja biolääketehtäjäryhmien kanssa perkaavat potilaan taudista saatavilla olevaa dataa vastatakseen hoidon kannalta olennaisimpiin kysymyksiin. Voi olla, että nämä asiantuntijaryhmät korvautuvat joskus tulevaisuudessa onkologian Syvä Miete -tekoälyalustalla. Odotellessa ei kannata kuitenkaan pidätellä hengitystä. ●

### **KIRJALLISUUTTA**

- André F, ym. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(20): 1929–40.
- Pernas S, ym. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol*. Julkaistu 17.7.2018. [www.journals.sagepub.com](http://www.journals.sagepub.com)

