

Mikko KeränenLKT, kliinisen hematologian erikoistuva lääkäri
Hematologia, HUS
Hematology Research Unit Helsinki**Olli Dufva**LK, tohtorikoulutettava
Hematology Research Unit Helsinki**Samu Kurki**FT, data-analyttikko
Auria Biopankki, VSSH

Genomitieto, funktionaalinen lääketestaus ja koneoppiminen yksilöllisen lääkehoidon työkaluna

Geenitasolla syövät ovat varsin epäyhtenäisiä. Syövän yksilöllisen lääkehoidon tavoitteena on syövän aiheuttaneen virheellisen geenin tai geenien tunnistaminen ja sopivan täsmälääkityksen valitseminen. Tähän saadaan apua genomitietoa, funktionaalista lääketestausta ja koneoppimista yhdistämällä.

Koko genomien sekvensointi on paljastanut, että geenitasolla syövät ovat paitsi saman tautiryhmän myös yksittäisen taudin sisällä hyvin epäyhtenäisiä. Eroavuuksista huolimatta yksilöllisyys on syövän hoidossa vielä vähäistä.

Syövän lääkehoidon perustana on useimmille potilaille kehon pintalan perusteella annosteltava monen solunsalpaajan yhdistelmä. Kuitenkin yksittäiset, tunnetut perimän muutokset vaikuttavat potilaan hoidon valintaan. Esimerkiksi mutaatio kasvurajoitegeenissä TP53 tekee kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa syöpäsolut vastustuskykyiseksi tavanomaiselle sytostaattihoidolle, joten mutaation toteaminen ohjaa valitsemaan toisenlaisen hoidon.

Syövän yksilöllisen lääkehoidon tavoitteena on yksinkertaisimmillaan

syövän aiheuttaneen virheellisen geenin tunnistaminen ja siihen sopivan täsmälääkityksen valitseminen.

Malliesimerkki tästä on tyrosiini-kinaasista imatinibi, joka salpaa kroonisessa myeloidisessa leukemiassa (KML) kromosomien 9 ja 22 translokaation seurauksena syntyneen ja jatkuvasti aktiivisen BCR-ABL-tyrosiini-kinaasin. Tyrosiini-kinaasin esto johtaa usein taudin pysyvään remission. Valitettavasti vastaavia, syövän yksilöllisen lääkehoidon onnistumisia on tapahtunut vain harvojen syöpäsaikojen kohdalla.

Syövän geenitietoa pyritään jo nyt hyödyntämään yksittäisten potilaiden syöpälääkkeiden valinnassa. Yksittäiseen mutaatioon kohdistettu hoito johtaa silti usein resistenssin kehittymiseen jo muutaman kuukauden kuluessa. Ranskalaisessa tutkimuk-

sessä syöpäpotilaat satunnaistettiin saamaan joko geneettiseen analyysiin pohjautuvaa hoitoa tai hoitavan lääkärin itse valitsemaa hoitoa. Valitulla hoitostrategialla ei ollut lopulta merkitystä taudin etenemisen kannalta. Pelkkä geenitieto ei siis riitä ohjaamaan oikean lääkkeen valintaa, vaan syövän biologiaa täytyisi ymmärtää tarkemmin.

iCombine ennustaa, millä lääkkeiden yhdistelmällä syöpä olisi parhaiten hoidettavissa

Team iCombine voitti yliopistojen yhteisen Helsinki Challenge -tiedekilpailun vuonna 2017. Hankkeemme iCombine on päätöksenteon työkalu, joka yhdistää syövän geenitiedon funktionaaliseen lääketestaukseen ja koneoppimisen keinoja käyttäen ennustaa, millä lääkkeiden yhdistelmällä syöpä olisi parhaiten hoidettavissa.



©iStock/everythingpossible

iCombinen menetelmässä selvitetään uuden sukupolven sekvensointimenetelmillä syövän perimän yksilölliset muutokset ja transkriptomiset syövän aktiivisena olevat geenit. Näin saadaan yksityiskohtaista tietoa syövän ”sisäisestä koneistosta” ja vihjeitä siitä, mihin kohtaan kyseisen syövän lääkehoito kannattaisi kohdentaa. Funktionaalinen lääketestaus tuo analyysiin vielä kolmannen tason: Lääkeherkkyystutkimuksessa yksittäisen potilaan syöpäsoluja kasvatetaan kuoppalevyillä ja hoidetaan samanaikaisesti sadoilla eri lääkeaineilla. Tulokseksi saadaan tietämys yksittäisen syöpälääkkeen tehosta syöpäpotilaan syöpää vastaan. Koneoppiminen yhdistää lopulta tiedot syövässä tapahtuneista perimän muutoksista, aktiivisena olevista signaalireiteistä ja syövän herkkyydestä tiettyjä signaalireittejä salpaaville lääkehoidoille.

Analyysin perusteella iCombine ehdottaa syöpälääkärille parhaita mahdollisia lääkeyhdistelmiä potilaan syövän hoitamiseksi.

Tohtori ja data-analyttikko **Jing Tangin** vetämän iCombinen taustalla on Suomen molekyyli lääketieteen instituutissa (FIMM) vuosikymmenen aikana tehty tutkimus, jossa on tutkittu erityisesti hematologisia syöpiä.

Koneoppiminen yhdistää tiedot syövässä tapahtuneista perimän muutoksista, aktiivisena olevista signaalireiteistä ja syövän herkkyydestä signaalireittejä salpaaville lääkehoidoille.

iCombinen hyödyntämät tutkimusmenetelmät ovat FIMMissä käytössä ja yksittäiset hematologisia syöpiä sairastavat potilaat ovat saaneet uusiutuneen tai aiemmalle hoidolle vastustuskykyisen syövän hoitoon kokeellista yksilöllistä lääkehoitoa HYKSissä. Tulokset ovat olleet kannustavia, vaikka paljon lisää ymmärrystä syövän biologiasta tarvitaan sen lopulliseksi kukistamiseksi.

Yksilöllinen syövän lääkehoito tuo tehoa ja säästää resursseja

Keskimäärin vain joka neljäs syöpäpotilas hyötyy syövän lääkehoidoista. Kolmelle neljästä potilaasta lääkkeet aiheuttavat vaikeita haittavaikutuksia, tai lääke ei vain tehoa. Moniulotteisen genomitiedon, funktionaalisen

lääketestauksen ja koneoppimisen yhdistäminen pyrkii vastaamaan syövän yksilöllisen lääkehoidon erityiseen haasteeseen eli täsmälääkkeen usein odotettua heikompaan tehoon. Tulevaisuuden tavoitteena nimittäin on, että potilas saisi vain tehoavaa hoitoa, säästyisi haittavaikutuksilta, syövän hoitotulokset paranisivat ja terveydenhuollon resurssit kohdistuisivat tehokkaasti. ●

KIRJALLISUUTTA

- Letai A. Functional precision cancer medicine - moving beyond pure genomics. *Nature Med* 2016; 23: 1028–35.
- Le Tourneau C, ym. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1324–34.

