

Pirkka-Pekka Laurila

Systemibiologian ja -lääketieteen mahdollisuuksia sydän- ja verisuonitautien hoidossa

## Sydänystävällinen systeemilääketiede?

Taistelussa sydän- ja verisuonitauteja vastaan on kysyntää diagnostiikka- ja hoitomenetelmille, jotka ilmentäisivät täsmällisemmin sairauksien monitekijäistä etiologiaa. Nykystrategiat perustuvat pääosin reduktionistiseen ajattelutapaan, jossa sairauksien riskitekijöitä käsitellään yksi kerrallaan. Yksinkertaistaminen helpottaa ajattelua mutta jättää riskitekijöiden keskinäiset vuorovaikutukset huomiotta. Tähän tarpeeseen pyrkivät vastaamaan systeemibiologia ja sen kliininen sovellus systeemilääketiede. Ne ovat holistisia eli kokonaisvaltaisia biologian ja lääketieteen sovelluksia, joiden tarkoituksena on koota yksittäiset mutta toisiinsa vaikuttavat havainnot kokonaisuuksiksi, systeemeiksi. Systeemiajattelun leviämistä on vahvistanut erityisesti ihmisen genomien sekvensointi, mikä on johtanut systeemimenetelmien voimakkaaseen kehittymiseen niin, että kerrallaan voidaan tarkastella satoja tai jopa tuhansia geenejä tai aineenvaihduntatuotteita. Systeemilääketieteen ymmärtäminen kehittää myös täsmälääketiedettä, jossa kullekin potilaalle pyritään tarjoamaan juuri hänelle sopiva hoito. Sydän- ja verisuonitautien monitekijäisyyttä ja vaikeasti ennustettavina sairauksina soveltuvat mainiosti systeemilääketieteen koekentäksi.

Sydän- ja verisuonitautien syntymekanismiin liittyy kysymyksiä, joihin tavanomaiset riskitekijät eivät anna vastausta. Miksi esimerkiksi 30 % siitä väestöstä, jonka verenpaine on normaali ja joista monella ei ole muitakaan riskitekijöitä, sairastuu sepelvaltimotautiin (1)? Systeemibiologinen tutkimus on tarjonnut näi-

hin kysymyksiin useita kiinnostavia näkökohtia. Metabolomiikan tavoitteena on tunnistaa kaikki orgaaniset yhdisteet, ja sen avulla on löydetty uusia sepelvaltimotautiriskiä ennustavia molekyylejä kuten suolistomikrobien tuottama trimetyyliamiini-N-oksidi, jonka pitoisuus on sepelvaltimotautipotilaiden veressä suurentunut (2). Perimänsä laajuisesti geenejä tarkasteleva genomiikka puolestaan paransi sepelvaltimotautiriskin ennustamistarkkuutta, kun tavanomaisen riskitekijöiden ohkeen lisättiin geneettiset riskipisteet, jotka kuvaavat useiden eri sydäntautiriskigeenien kokonaisvaikutusta (3). Omassa tutkimuksessa osoitimme genomiikkaa, transkriptomiikkaa ja metabolomiikkaa yhdistämällä, että geneettisesti säädelty systeeminen tulehdustila pienentää plasman HDL-kolesterolipitoisuutta ja heikentää HDL-hiukkasten sepelvaltimotaudilta suojaavaa vaikutusta (4).

Miten systeemilääketiede voisi palvella perusterveydenhuoltoa, jossa sydän- ja verisuonitautien ehkäisy ja hoito vuosikontrolleineen pääosin toteutetaan? Yhdistämällä sepelvaltimotautien totunnaiset riskitekijät kuten kolesterolipitoisuus, verenpaine, tupakointi ja liikuntatottumukset (5,6) geneettisiin riskipisteisiin ja mahdollisesti metabolomiikkaan, voitaisiin laskea sydän- ja verisuonitautien kokonaisriskiprofiili. Geneettiset riskipisteet pystytään määrittämään koko genomien sekvensoinnista, joka tulevaisuudessa kannattaa hintojen laskettua jokaisesta halukkaasta potilaasta tehdä. Kokonaisriskiprofiilia voisi käyttää riskinarvion, diagnostiikkaan ja hoidon valintaan.

Käytännön työssä tekoäly voisi laskea kokonaisriskiprofiilin, tulkita tulokset ja tuottaa lausunnon

sepelvaltimotautipotilaiden veressä suurentunut (2). Perimänsä laajuisesti geenejä tarkasteleva genomiikka puolestaan paransi sepelvaltimotautiriskin ennustamistarkkuutta, kun tavanomaisen riskitekijöiden ohkeen lisättiin

Vaikuttavimmat ja hintavimmat yksilökohtaiset elintapaohjelmat voisi suunnata suuren riskin potilaille (7) ja kevyemmät ryhmäneuvonnat pienen riskin potilaille. Statiinihoito pienensi sepelvaltimotautiriskiä voimakkaimmin juuri suuren geneettisen riskin potilailla LDL-kolesterolipitoisuudesta riippumatta (8). Joskus kannattaa ottaa huomioon myös pienen geneettisen riskin potilaat: laajassa väestötutkimuksessa tupakointi tuhosi täysin ”hyvien geenien” valtimotaudilta suojaavan vaikutuksen, kun taas ”huonojen” geenimuotojen kantajilla tupakoinnin vaikutus sepelvaltimotautiriskiin oli vähäinen (9).

Käytännön työssä tekoäly laskisi kokonaisriskiprofiilin, tulkitsisi tulokset ja tuottaisi lausunnon. Se avustaisi myös hoitolinjojen suunnittelussa sekä lääkevalinnoissa ja -annoksissa ja säästäisi terveyskeskuslääkärin kymmenistä, jopa sadoista genomi- ja metabolomimuuttujista koostuvan kokonaisriskiprofiilin laskemiselta. Lääkäri vastaisi edelleen hoidon kokonaisuudesta sekä potilaan inhimillisestä kohtaamisesta, mihin sisältyy riskitiedon seittäminen ymmärrettävästi potilaalle. Systeemilääketieteen peruskäsitteet riskilaskuineen voitaisiinkin opiskella esimerkiksi genetiikan kurssin yhteydessä lääketieteen peruskoulutuksessa.

Systeemimenetelmistä genomiikka lienee ensimmäisenä tulossa kliiniseen työhön. Tätä puoltaa sekin, että koko genomien sekvensoinnista pystyy helposti tunnistamaan monogeenisiä sairauksia kuten familiaalista hyperkolesterolemiaa aiheuttavat mutaatiot, joiden perusteella sukupolviseulonta voidaan aloittaa jo varhaisessa vaiheessa (10). Plasman metabolomiikan käyttö terveydenhuollossa vaikuttaa kaukaisemmalta skenaariolta, sillä nykyinen LDL-kolesterolipitoisuus on paitsi voimakas riskitekijä, myös tehokas hoidon seurannan väline. Omiikkamenetelmät ovat vasta alkusoittoa sille, mihin suuntaan äärimmillen viety systeemilääketiede, niin sanottu high-definition medicine (11) voi terveydenhuoltoa ohjata: siinä omiikoihin perustuvan ehkäisyn lisäksi potilaan mukana kulkevat digilaitteet tuottavat

reaaliaikaista tietoa terveydestä, esimerkiksi syömisestä, nukkumisesta ja liikkumisesta sekä mittaavat veren HbA<sub>1c</sub>-pitoisuuksia ja sydämen toimintaa EKG:n avulla. Toimenpiteitä vaativista poikkeamista välittyisi tieto potilaalle ja lääkäreille. Esimerkiksi jatkuva EKG-mittaus, joka on mahdollista jo käytössä olevilla älypuhelinsovelluksilla, nelinkertaistaa mahdollisuuden havaita oireeton eteisvärinä kertamittauksiin verrattuna (12).

Systeemilääketieteen kaikkivoipaisuuteen ei kannata ladata kohtuuttomia odotuksia. Esimerkiksi sosiaalisten olojen kohentamisen on arvioitu parantavan kansanterveyttä enemmän kuin toiveikkaimmatkaan ennusteet systeemilääketieteen hyödyistä (13). Systeemilääketiedettä ei myöskään pidä ajaa liian keskeneräisenä klinikkaan kiireisten lääkäreiden riesaksi. Systeemibiologia ja siitä versonut systeemilääketiede ovat kuitenkin kasvaneet abstrakteista geeniverkkokuvista varteenotettaviksi vaihtoehtoiksi sydän- ja verisuonitautien riskinarviomenetelmänä. Kunhan tutkimusnäyttöä niiden käyttöönottamiseksi terveydenhuollossa on kertynyt riittävästi, tarvitaan kansallinen systeemilääketieteellinen ohjelma, jonka toimeenpanossa Suomella on mahdollisuus toimia edelläkävijänä. Vastaavaa ohjelmaa ei toistaiseksi ole muualla, ja Suomen kattavat terveysrekisterit, julkinen terveydenhuolto, alan kotimainen tutkimus ja sille myötämieliset potilaat tarjoavat tähän vankan perustan. Suomen Genomikeskus olisi tässä keskeinen toimija, sillä se voisi ylläpitää genomitietokantaa, päivittää riskilaskenta-algoritmeja sekä tuottaa konsultointipalveluja vastaanottojen tueksi. Järkevän ja kliinisesti perustellun ohjelman käyttöönotto vähentäisi sairastavuutta ja olisi palkitsevaa sekä hoitohenkilökunnalle että potilaalle. ■



**PIRKA-PEKKA LAURILA, LKT, tutkijatohtori**  
École polytechnique fédérale de Lausanne, Sveitsi  
Genomiikka ja biomarkkerit -yksikkö, THL  
Lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto, Helsingin yliopisto

**SIDONNAISUUDET**  
Ei sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

1. Ahn AC, Tewari M, Poon CS, ym. The limits of reductionism in medicine: could systems biology offer an alternative? *PLoS Med* 2006;3:e208.
2. Ussher JR, Elmariah S, Gerszten RE, ym. The emerging role of metabolomics in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2850–70.
3. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, ym. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1883–93.
4. Laurila PP, Surakka I, Sarin AP, ym. Genomic, transcriptomic, and lipidomic profiling highlights the role of inflammation in individuals with low high-density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:847–57.
5. Greenland P, Lloyd-Jones DM. Defining the new normal in cardiovascular risk factors. *JAMA Cardiol* 2018;3:789–90.
6. Kovanen PT. Kohti potilaskohtaista sepelvaltimotautiriskin arviointia. *Suom Lääkäril* 2016;71:2547.
7. Koskenvuo M, toim. Sairauksien ehkäisy. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2003.
8. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, ym. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;385:2264–71.
9. Hindy G, Wiberg F, Almgren P, ym. Polygenic risk score for coronary heart disease modifies the elevated risk by cigarette smoking for disease incidence. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e001856.
10. Laurila PP, Matikainen N, Heliö T, ym. Perheellinen hyperkolesterolemia: Suomalainen alidiagnosoitu. *Sydänääni* 2015;26:290.
11. Torkamani A, Andersen KG, Steinhubl SR, ym. High-definition medicine. *Cell* 2017;170:828–43.
12. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, ym. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP study. *Circulation* 2015;131:2176–84.
13. Burke W, Trinidad SD. Systems medicine and the public's health. *Genome Med* 2011;3:47.