Miten väestötutkimuksista ja biopankeista saadaan tietoa yksilöllisestä sairausriskistä?

TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS

Markus Perola, LT, dosentti

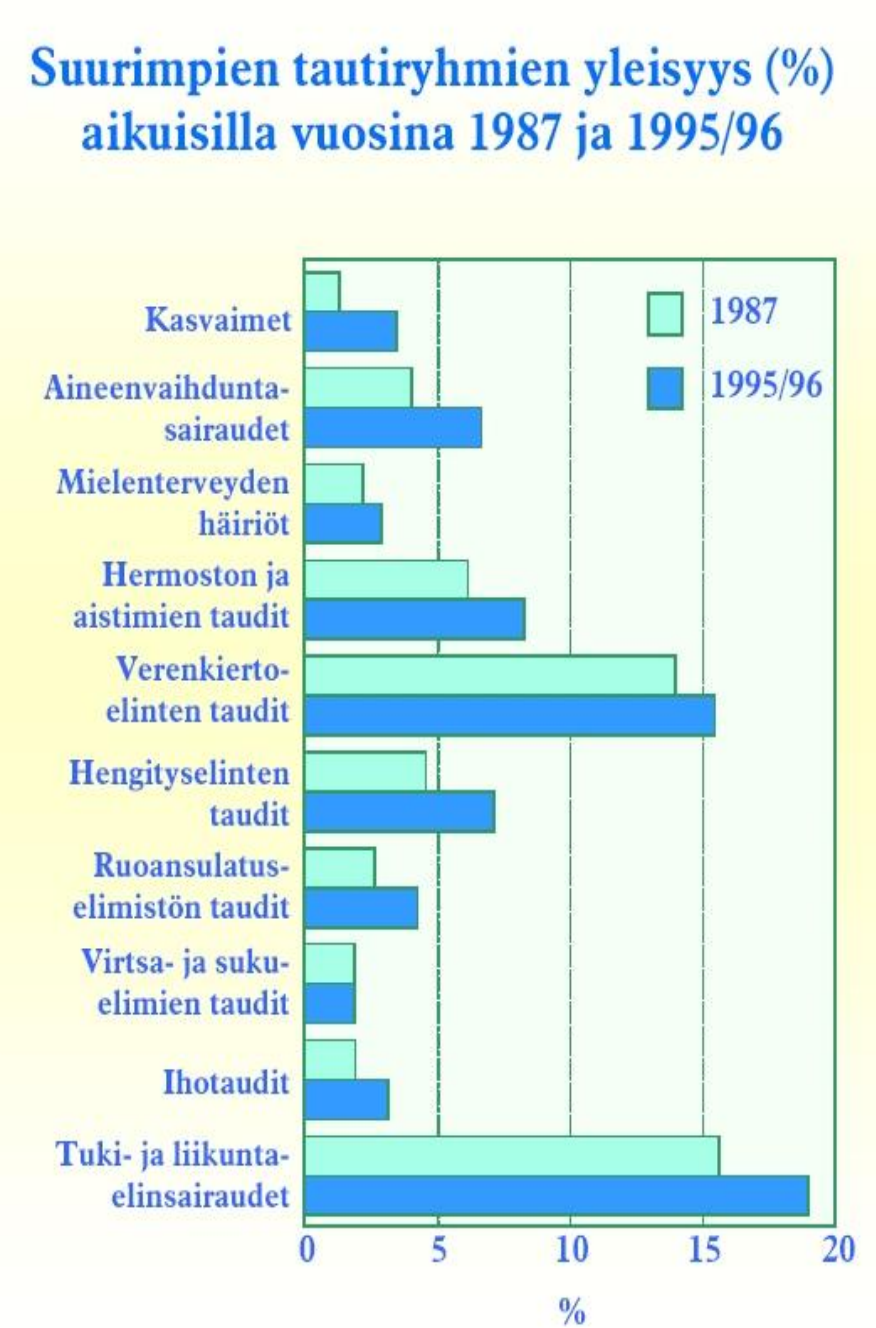
THL, KATO, Kansantautien geenien tutkimusyksikkö, kvantitatiivisen genetiikan ryhmä

markus.perola@ktl.fi

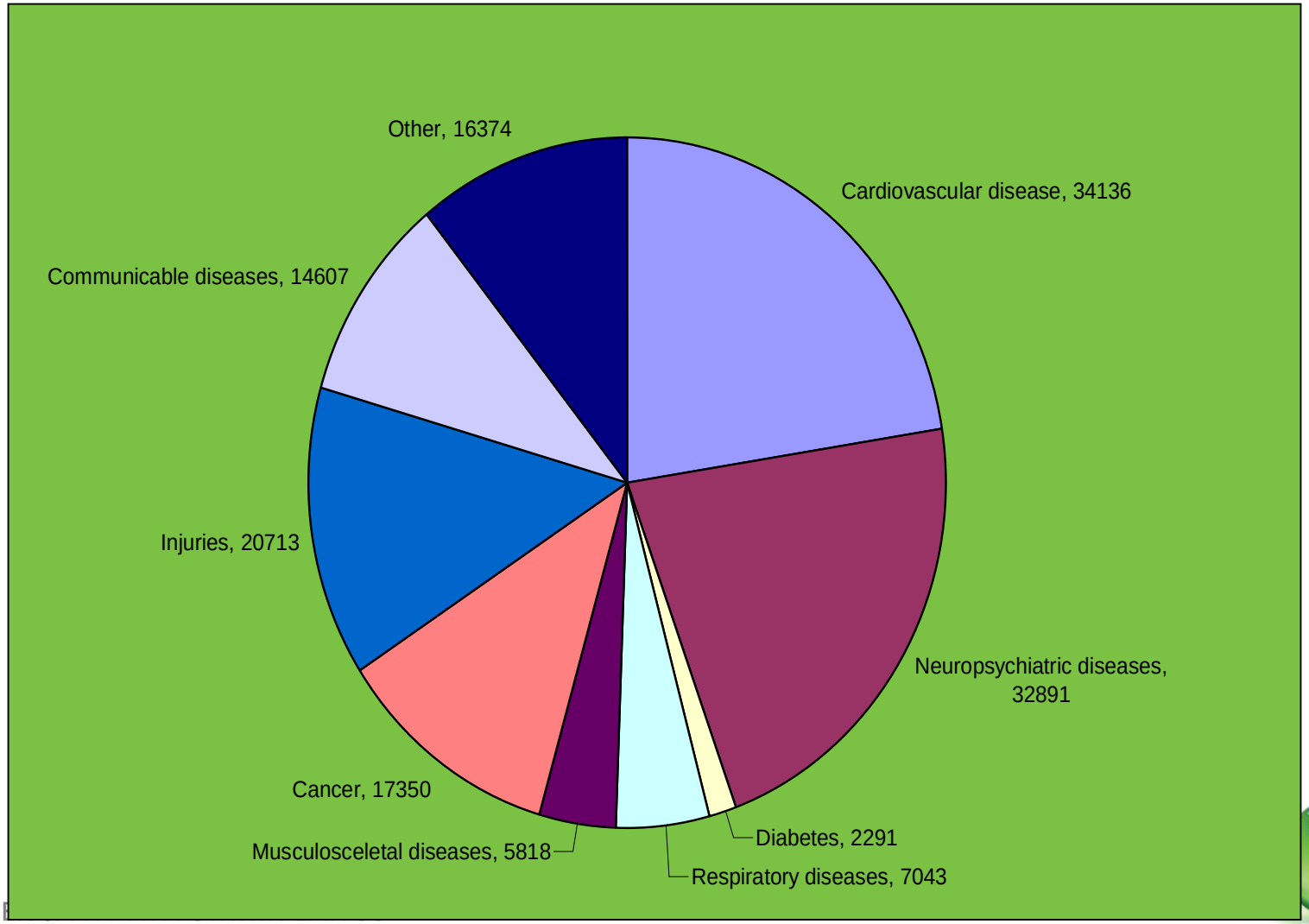
28.5.2009

Tavalliset taudit

- Mikä on tavallinen tauti (kansantauti)?
  - Mikä on tavallinen?
    - subjektiivinen näkemys (minulla/isällä/mummolla/serkulla)
    - objektiivinen näkemys (>5%, 100/100000, etc.)
  - Mikä on tauti?
    - terveyden vastakohta vai sen osa?
    - voiko ominaisuus olla tauti? (lihavuus, pituus, ulkonäkö)
    - yhteisön määritys


Suurimpien tautiryhmien yleisyys (%)
aikuisilla vuosina 1987 ja 1995/96
Kasvaimet
Aineenvaihdunta-sairaudet
Mielenterveyden häiriöt
Hermoston ja aistimien taudit
Verenkierto-elinten taudit
Hengityselinten taudit
Ruoansulatus-elimistön taudit
Virtsa- ja suku-elimien taudit
Ihotaudit
Tuki- ja liikunta-elinsairaudet
1987
1995/96
0
5
10
15
20
%
Terveydenhuollon väestötutkimus 1998

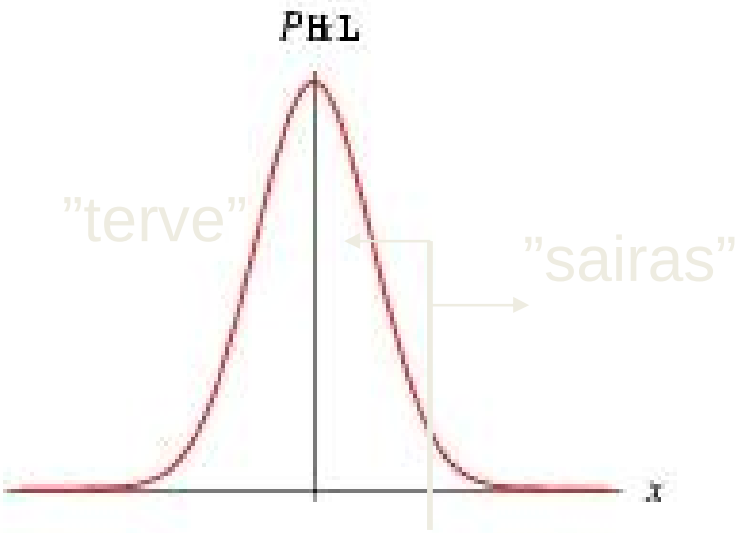
Tautitaakka DALY:ina (disability adjusted life years) Euroopassa v. 2000 (units DALY x 1000)



WHR 2000

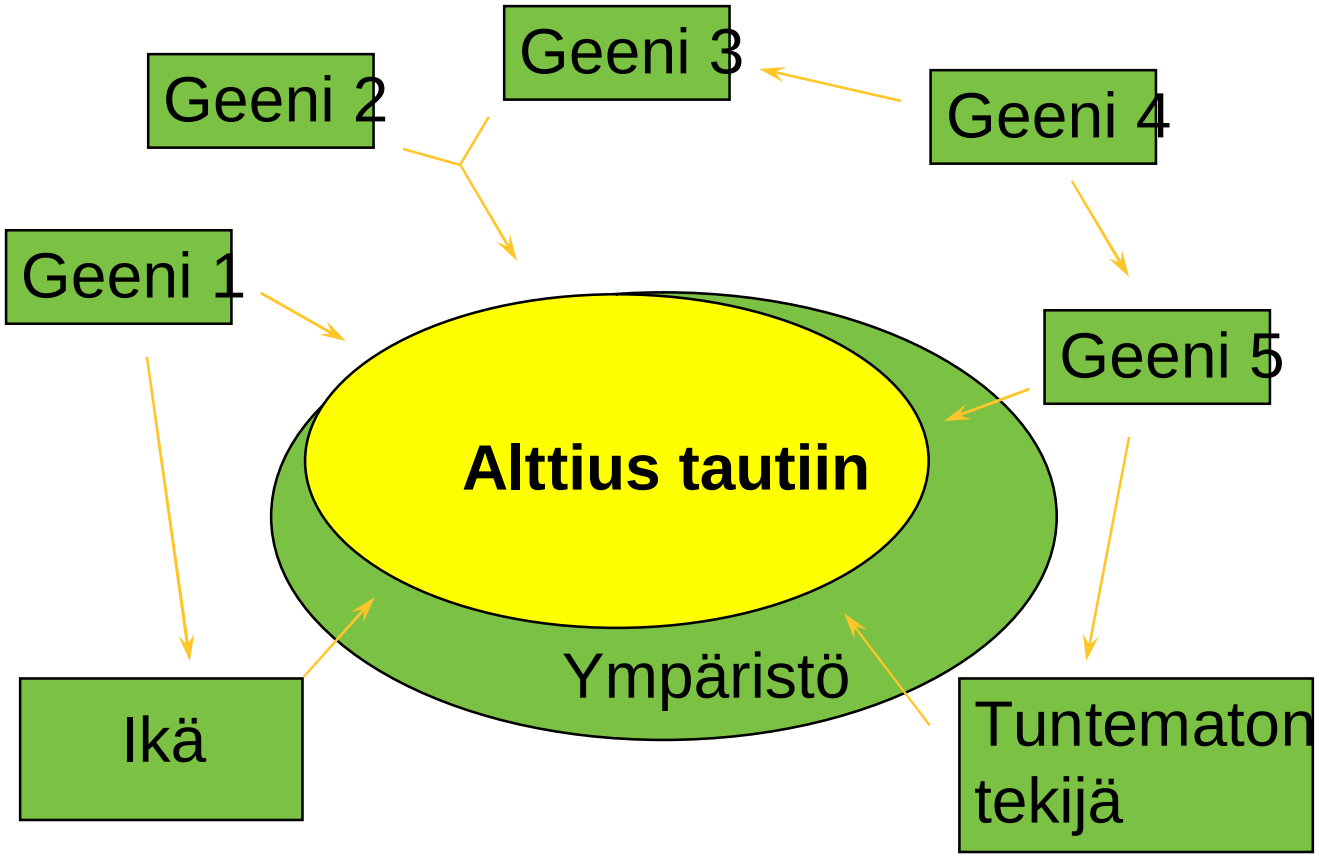
Monitekijäiset taudit (kompleksit)

- Tauteja (ominaisuuksia), joihin vaikuttavat ympäristö ja perimä yhdessä ja erikseen



Perinnöllinen tauti	Monitekijäinen tauti
Harvinainen	Yleinen
Oireet lapsuusiässä	Oireet aikuisiässä
Yhden geenin tauti	Useita geenejä
"Mutaatio"	"DNA vaihtelu"

Monta tietä tautiin



Suomi - Ehkä tautigeeneiltään maailman parhaiten tunnettu väestö

Perustajaväestö

Sattuma (Drift)

Isolaatio

Alueellinen väestön kasvu

- 30 harvinaisen taudin rikastuma
- Fin-Major mutaatio
- Väestörekisterit vuodesta1634
- Julkisen terveydenhuollon rekisterit
- Hyvät kliinikot
- Väestön myönteinen asenne geenitutkimukseen

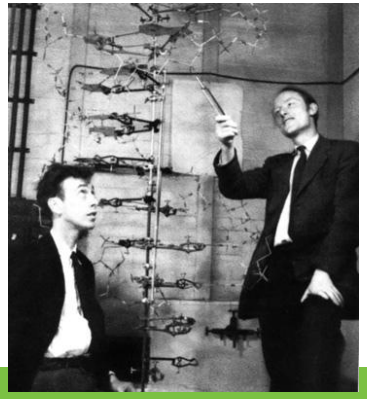
Suomen ja Euroopan etulyöntiasema

- Luotettava terveydenhuolto
- Korkeatasoinen ja tasa-arvoinen terveydenhuolto
- Huipputason asiantuntevuus genetiikassa, matematiikassa ja epidemiologiassa

Hyvä mahdollisuus tautien genomitason tutkimuksiin ja tulosten nopeaan soveltamiseen KANSALLISESSA terveydenhuollossa: hoidossa ja ennaltaehkäisyssä

Miksi on tärkeää löytää tautiin vaikuttavia geenimuotoja?

- Geenien tunnistus avaa tien:
  - lääkekehitykselle
  - hoidon kehittämiselle (preventio, hoitolinjat)
  - traditionaalinen riskitekijähoito kovin vaikeaa...
  - tautimekanismin paremmalle ymmärtämiselle
- Vastaukset herättävät uusia kysymyksiä



THE GENETIC ASPECTS OF CARDIOVASCULAR DISEASES *

By VICTOR A. MCKUSICK, M.D., *Baltimore, Maryland*

THERE is a clinical impression of long standing that heredity plays some role in the pathogenesis of all four major types of cardiovascular disease: atherosclerosis (including coronary artery disease), hypertension, susceptibility to rheumatic fever (and therefore to rheumatic heart disease), and congenital malformations of the cardiovascular system.

These are diseases of multifactorial causation. To point to a genetic factor in coronary artery disease does not deny the possible importance of diet, stress, cigarette smoking, etc. To point to a genetic factor in susceptibility to rheumatic fever does not deny the paramount importance of the streptococcus. If one demonstrates a hereditary influence in some cases of congenital malformation, the greater importance, in other cases, of factors operating in the intra-uterine environment is not excluded.

Study of genetic factors is important (1) because potentially it will permit recognition of genetic susceptibles, for more effective application of preventive measures, and (2) because from our understanding of the mechanism whereby the gene or genes operate in these disorders can come preventive or therapeutic measures for breaking the chain leading to disease.

Ann. Int. Med. 49:556-567, 1958

AUTHOR'S RESPONSE

On stones, wands, and promises

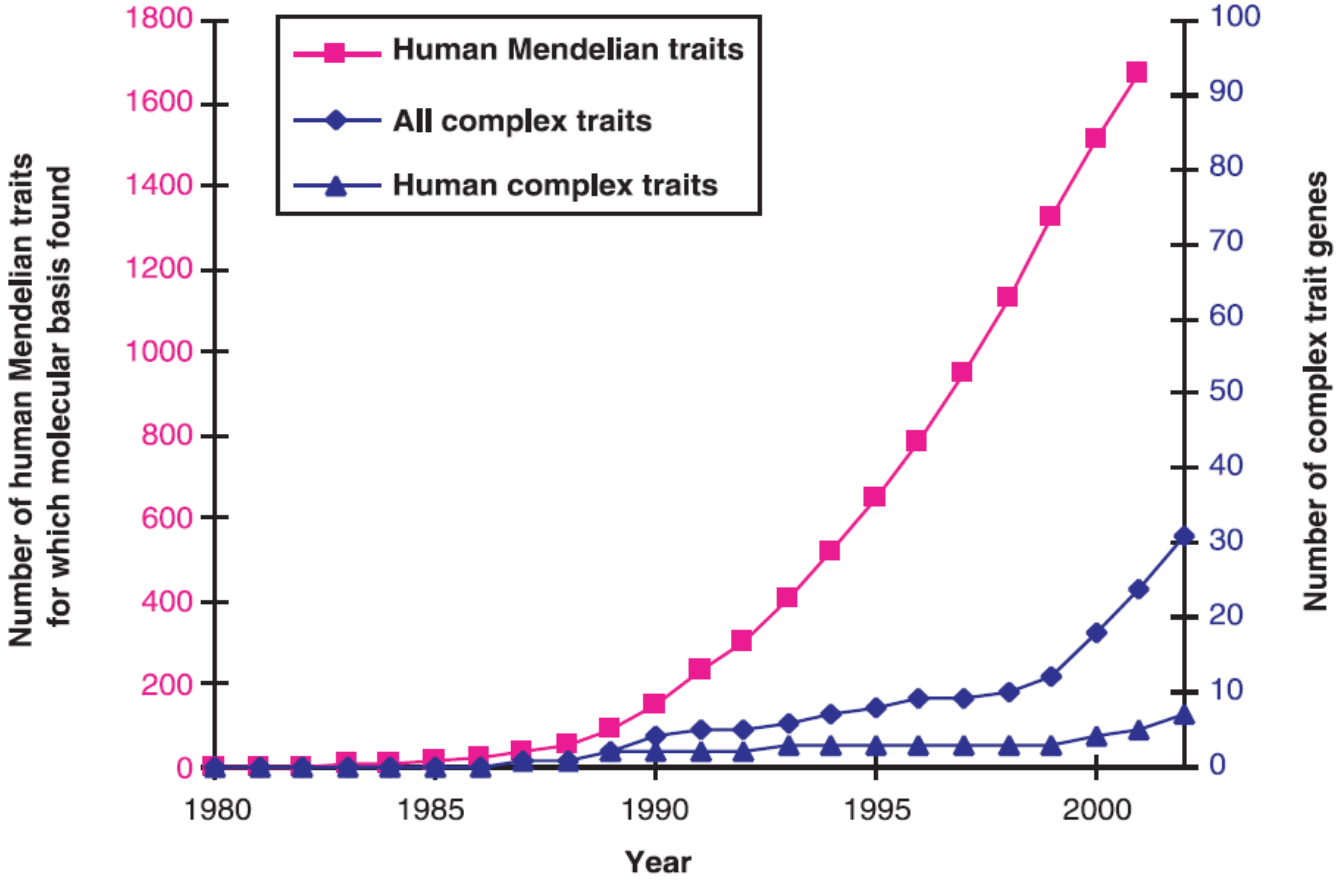
Anne V Buchanan,[1] Kenneth M Weiss[1,2]* and Stephanie M Fullerton[3]

The remarkable advances in molecular biology during the past two decades have given man an understanding of the basic processes that shape his life and have placed within the realm of possibility medical achievements undreamed of a scant few years ago.

The way is being opened not only for permanent cures of genetic disease but also for drastic changes in man's genetic makeup.

The New Genetics: Man into Superman April 17, 1971

Kompleksien tautien genetiikan tutkimus hidasta…



Glazier et al, Science, 2002

Miksi? – Lähtokohtaisesti riittämätön tutkimusasetelma

Matala lähtötodennäköisyys
+
Matala voima
+
Matalat rajat tilastolliselle
“merkittävyydelle”

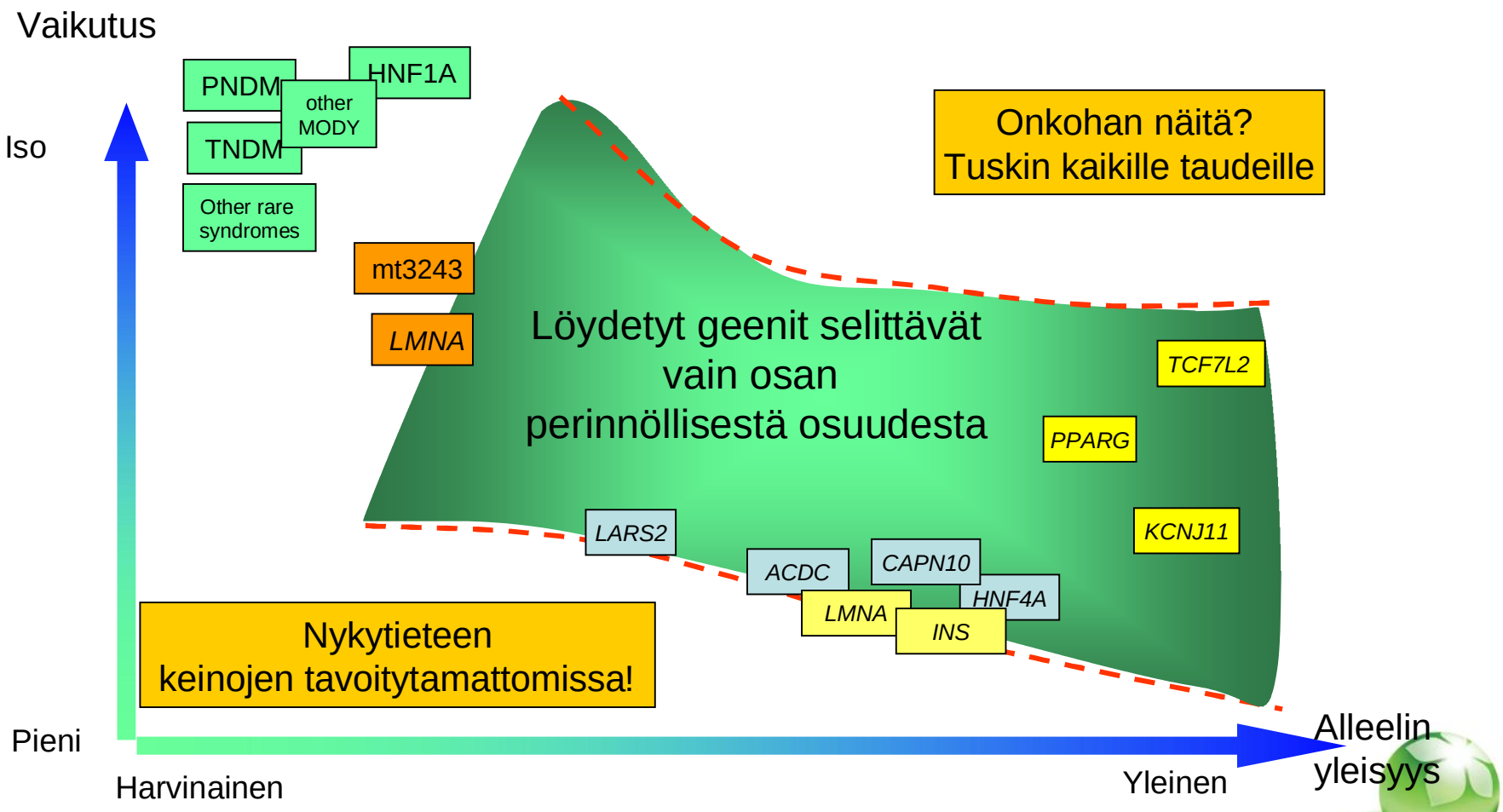
Vähän oikeita löydöksiä

Paljon vääriä löydöksiä

Suurin osa kirjallisuudessa raportoiduista assosiaatiosta “vääriä”

Kiitokset Mark McCarthy:lle

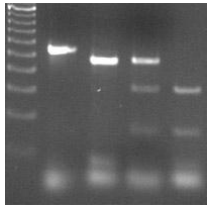
Aikuisiän sokeritaudin genetiikka esimerkkinä



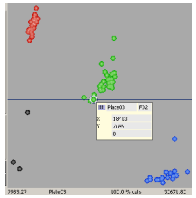
Kiitokset Mark McCarthy:lle

Teknologian riemuvoitto…

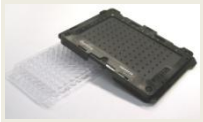
yksi variantti
(10^0 SNP; 10^3 genotyyppiä)



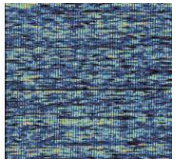
Yhden geenin tarkka läpikäynti
(10^2 SNPiä; 10^{5+} genotyyppiä)

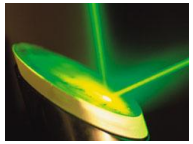


Alueen kattava tutkimus
(10^4 SNPiä; 10^8 genotyyppiä)



genome-wide association (GWA)
(10^6 SNPiä; 10^{10} genotyyppiä)



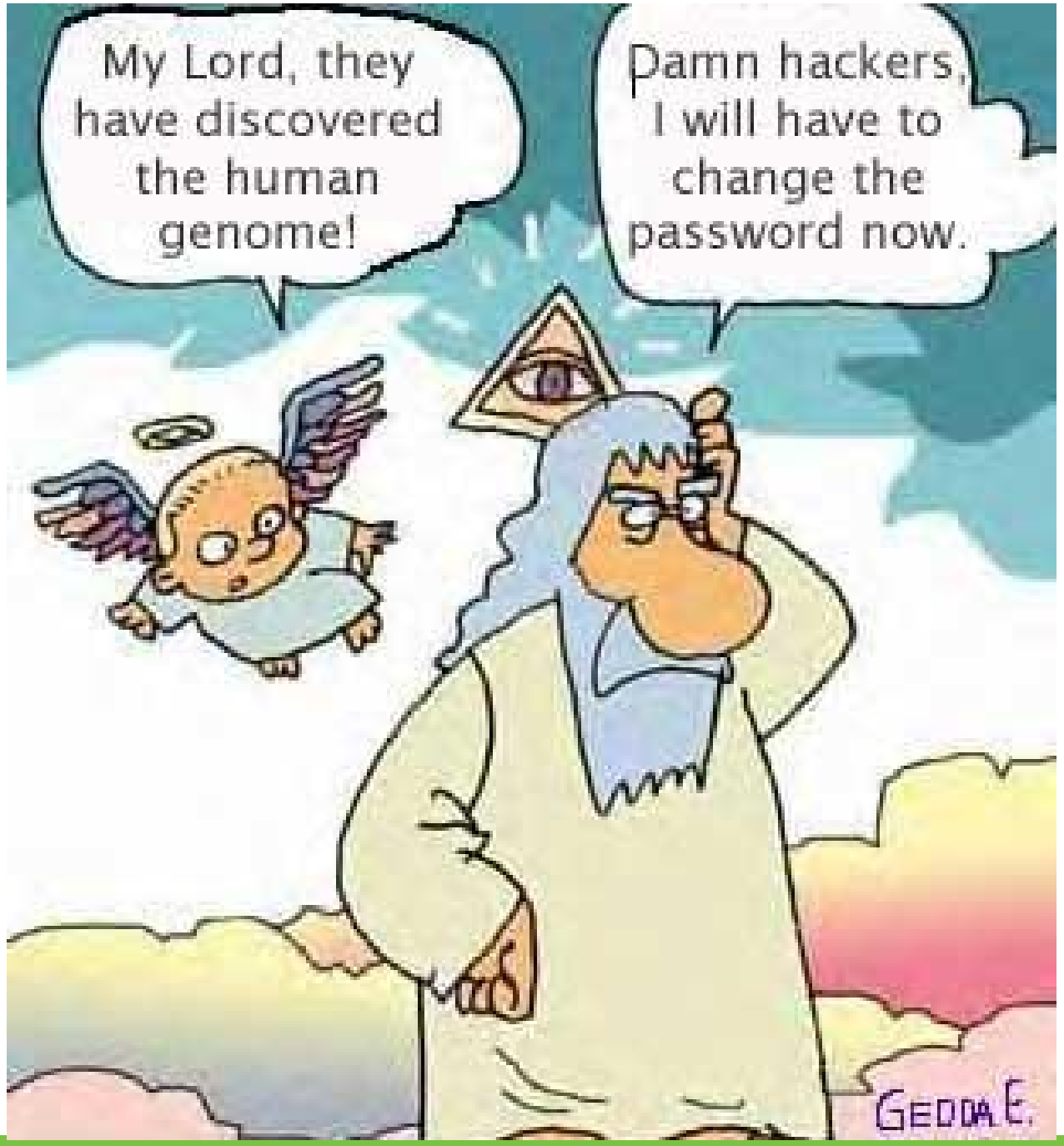


Genomin resekvensointi
(10^8 SNPiä / 10^{12} genotyyppiä)

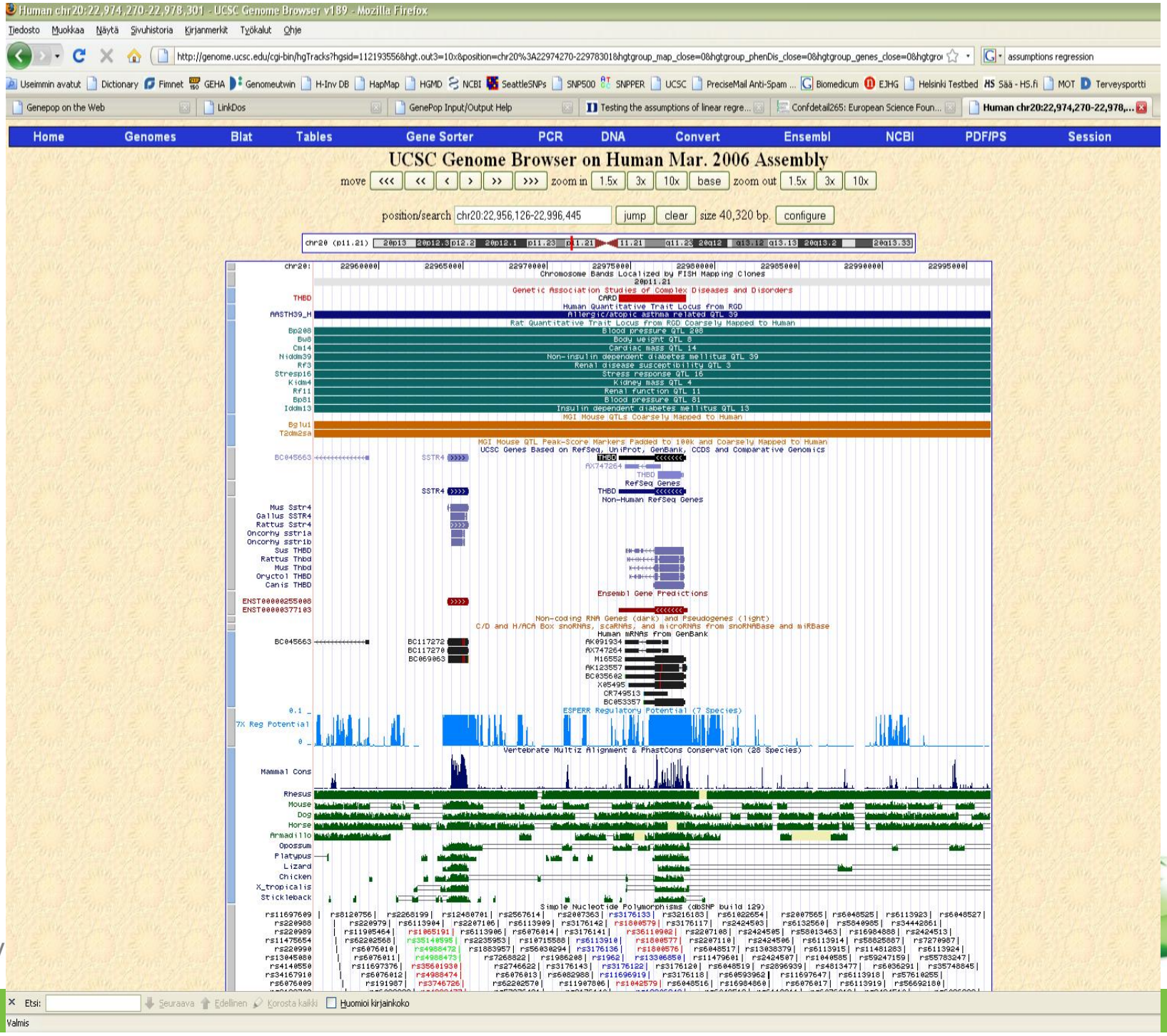
Kiitokset Mark McCarthy:lle

Human Genome Projektin tuottamat perimän kartoituksen työvälineet

- Kromosomeja paaluttavat toistojaksot, ensimmäinen tautigeenien paikannukseen sopiva kartta
- Yksilölliset kirjainvaihtelut, SNP:t, >6 miljoonaa
- Hapmap, SNP-kartat, joissa huomioitu kytkentäepätasapaino SNP:ien välillä (LD)

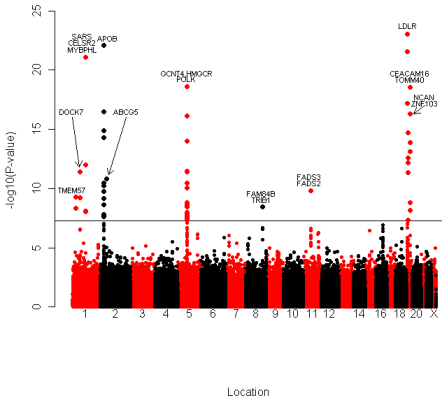


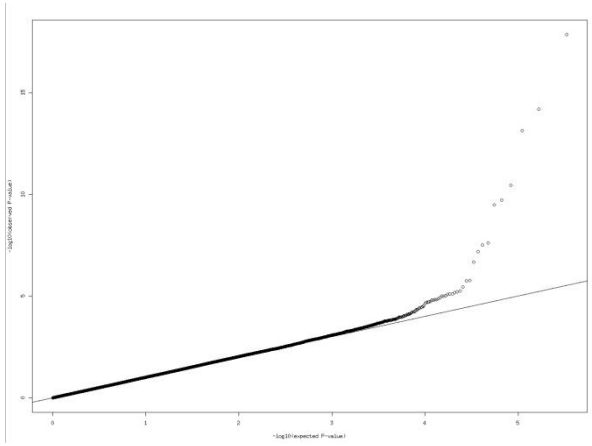
Genomiprojektin jälkeen
Perusvälineet
selvittää
tautien
takana olevaa biologiaa

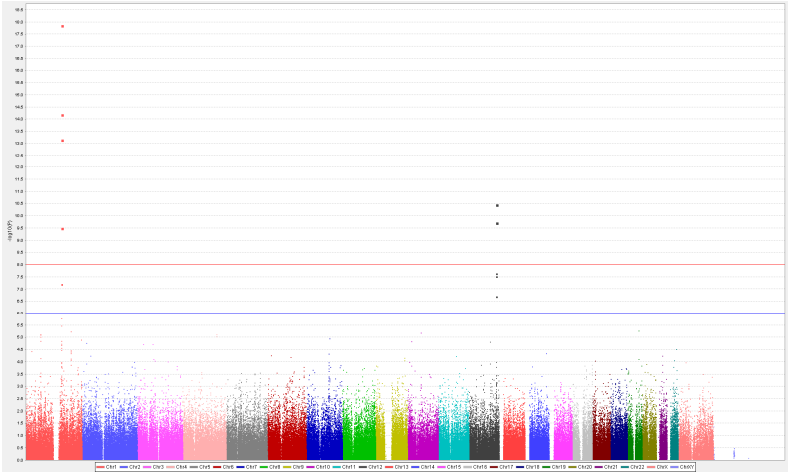

Human chr20:22,974,270-22,978,301 - UCSC Genome Browser v189 - Mozilla Firefox
Home
Genomes
Blat
Tables
Gene Sorter
PCR
DNA
Convert
Ensembl
NCBI
PDF/PS
Session
UCSC Genome Browser on Human Mar. 2006 Assembly
move
zoom in
zoom out
position/search
chr20:22,956,126-22,996,445
jump
clear
size 40,320 bp.
configure
THBD
SSTR4
RefSeq Genes
Non-Human RefSeq Genes
Ensembl Gene Predictions
Mammal Cons
Rhesus
Mouse
Dog
Horse
Armadillo
Opossum
Platypus
Lizard
Chicken
X_tropicalis
Stickleback

TERV

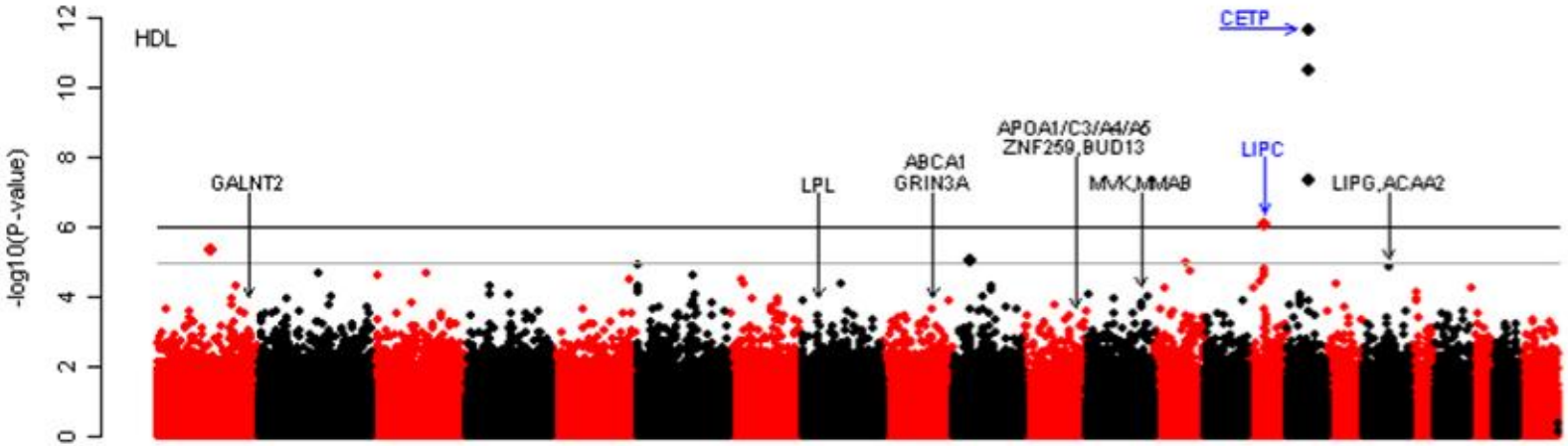
This is so exiting right now!

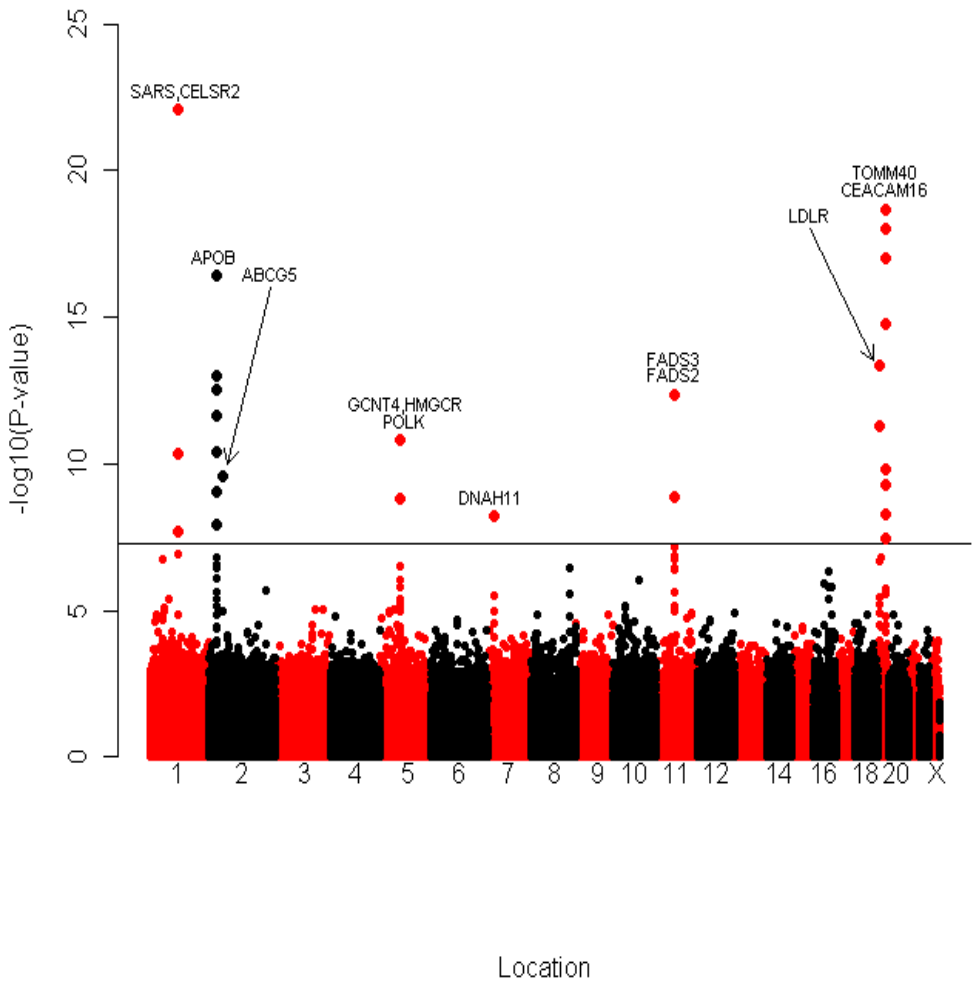


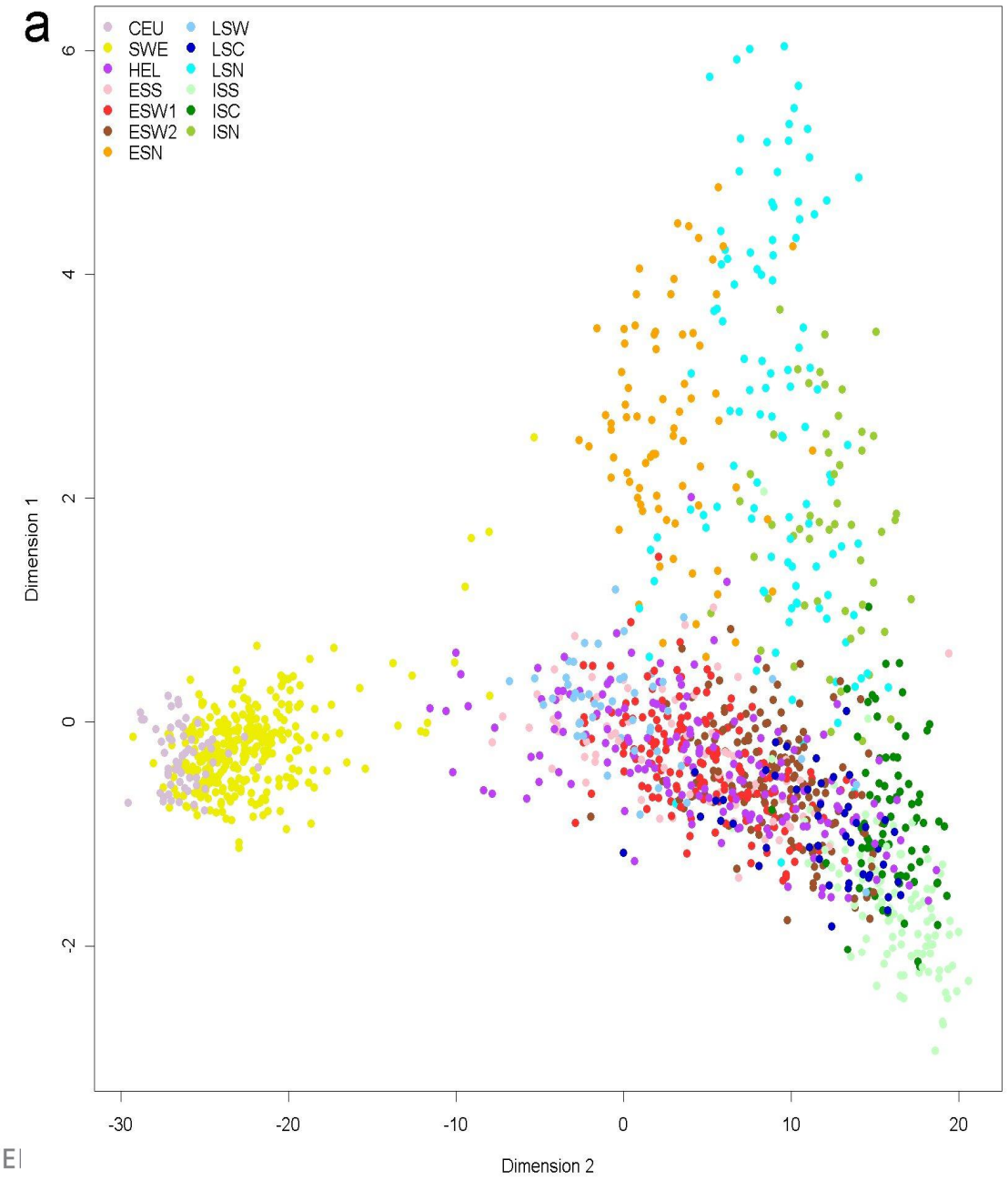


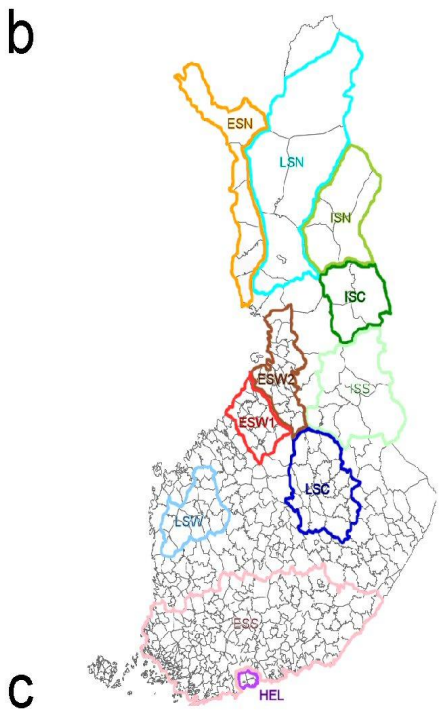


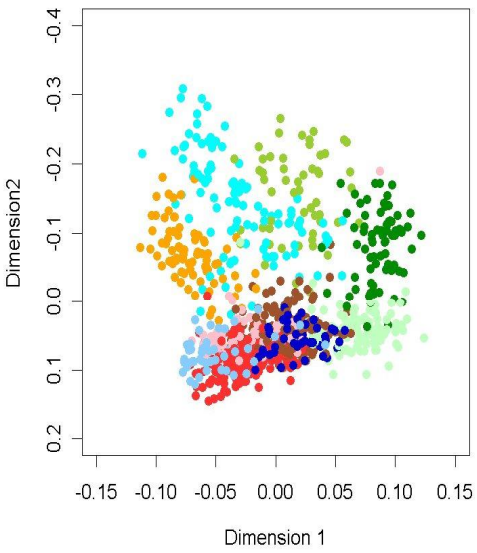
HDL


HDL
-log10(P-value)
0
2
4
6
8
10
12
GALNT2
LPL
ABCA1
GRIN3A
APOA1/C3/A4/A5
ZNF259,BUD13
MVK,MMAB
LIPC
CETP
LIPG,ACAA2

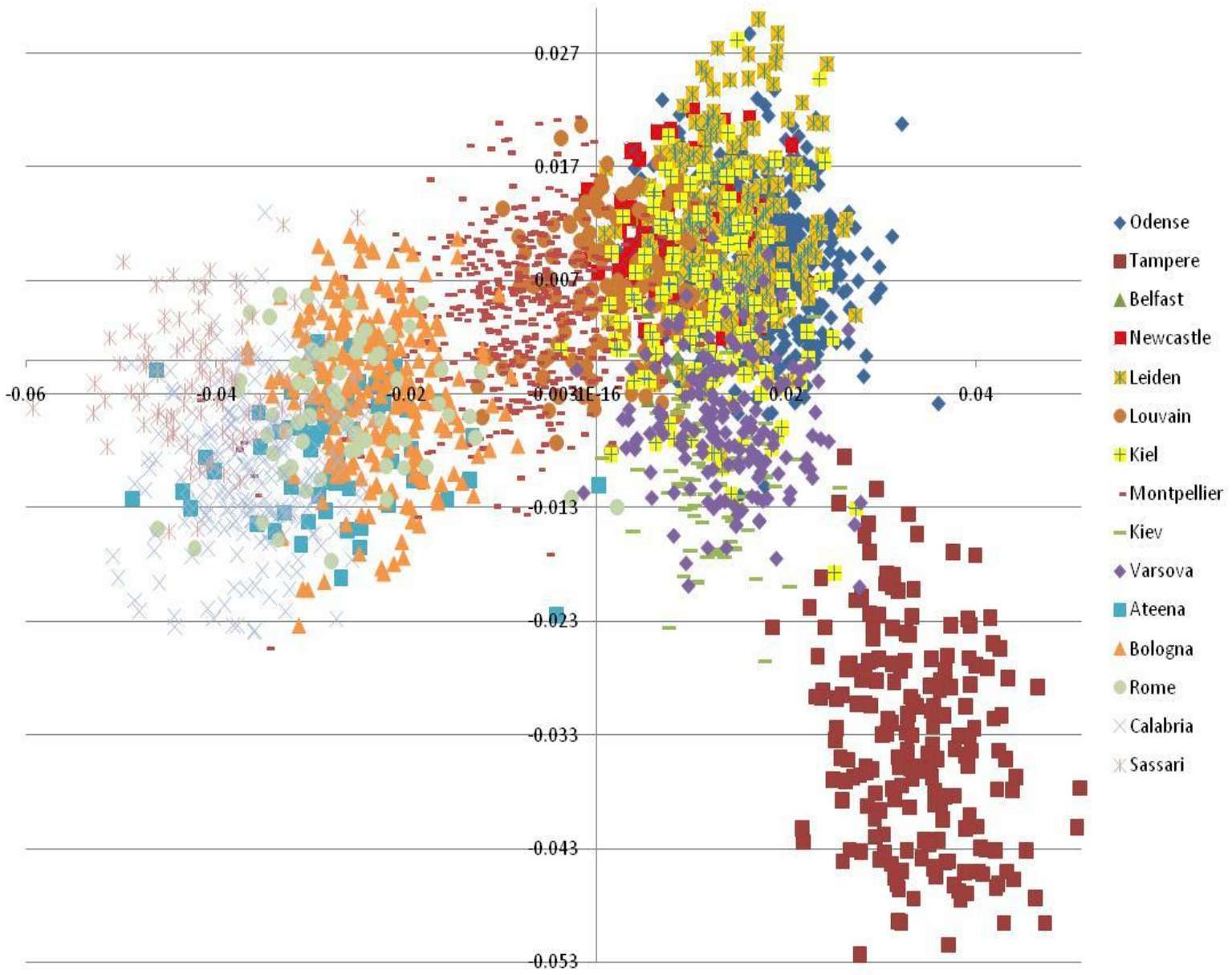

-log10(P-value)
0
5
10
15
20
25
SARS,CELSR2
APOB
ABCG5
GCNT4,HMGCR
POLK
DNAH11
FADS3
FADS2
LDLR
TOMM40
CEACAM16
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
14
16
18
20
X
Location


a
CEU
SWE
HEL
ESS
ESW1
ESW2
ESN
LSW
LSC
LSN
ISS
ISC
ISN
Dimension 1
Dimension 2
6
4
2
0
-2
-30
-20
-10
0
10
20

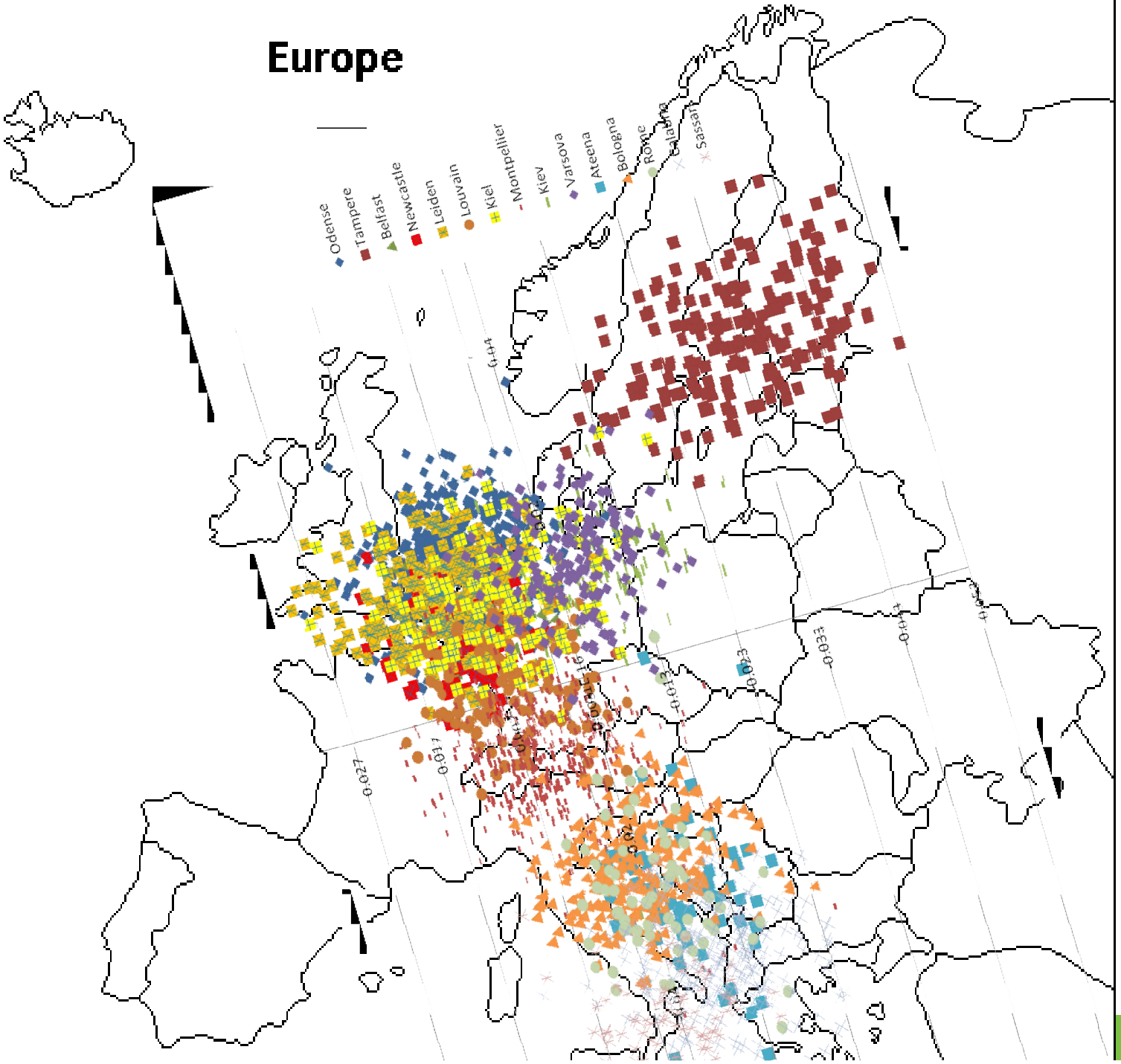

b
ESN
LSN
ISN
ISC
ESW2
ESW1
ISS
LSC
LSW
ESS
HEL


c
Dimension2
Dimension 1
-0.4
-0.3
-0.2
-0.1
0.0
0.1
0.2
-0.15
-0.10
-0.05
0.00
0.05
0.10
0.15

TE


0.027
0.017
0.007
-0.003
-0.013
-0.023
-0.033
-0.043
-0.053
-0.06
-0.04
-0.02
1E-16
0.02
0.04
Odense
Tampere
Belfast
Newcastle
Leiden
Louvain
Kiel
Montpellier
Kiev
Varsova
Ateena
Bologna
Rome
Calabria
Sassari

Europe

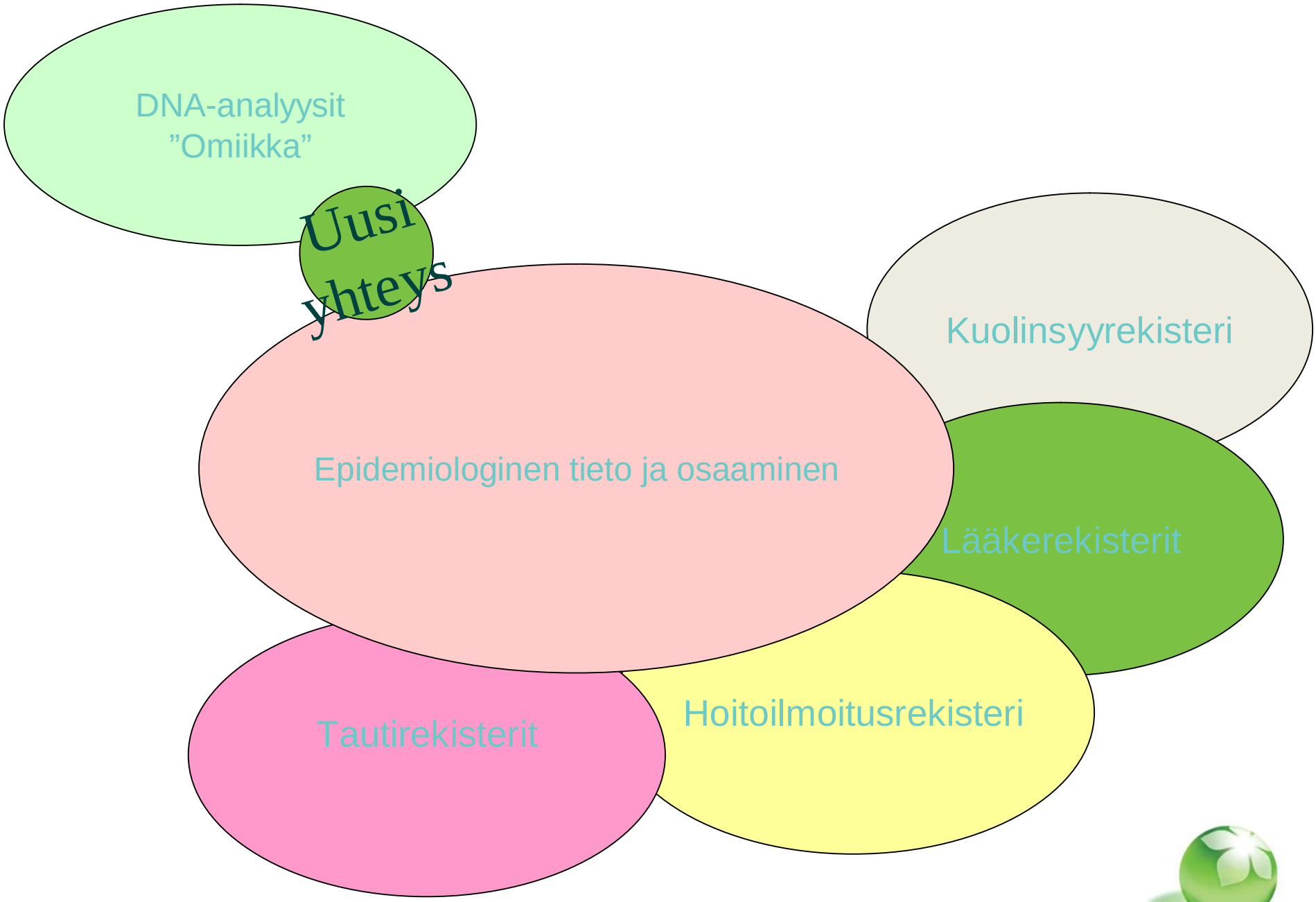

Odense
Tampere
Belfast
Newcastle
Leiden
Louvain
Kiel
Montpellier
Kiev
Varsova
Ateena
Bologna
Rome
Cagliari
Sassari

Seurantatutkimukset (geneettisten) riskitekijöiden haussa

- Seurantatutkimus epidemiologian ”Gold Standard”
  - riskitekijä mitataan valikoimattomalta otokselta ihmisiä tutkimuksen aluksi
  - otosta seurataan aikansa ja rekisteröidään tapahtumat
  - verrataan riskitekijöiden jakaumaa sairastuneiden ja ei-sairastuneiden välillä
    - riskitekijä voi olla myös tietty geenimuoto

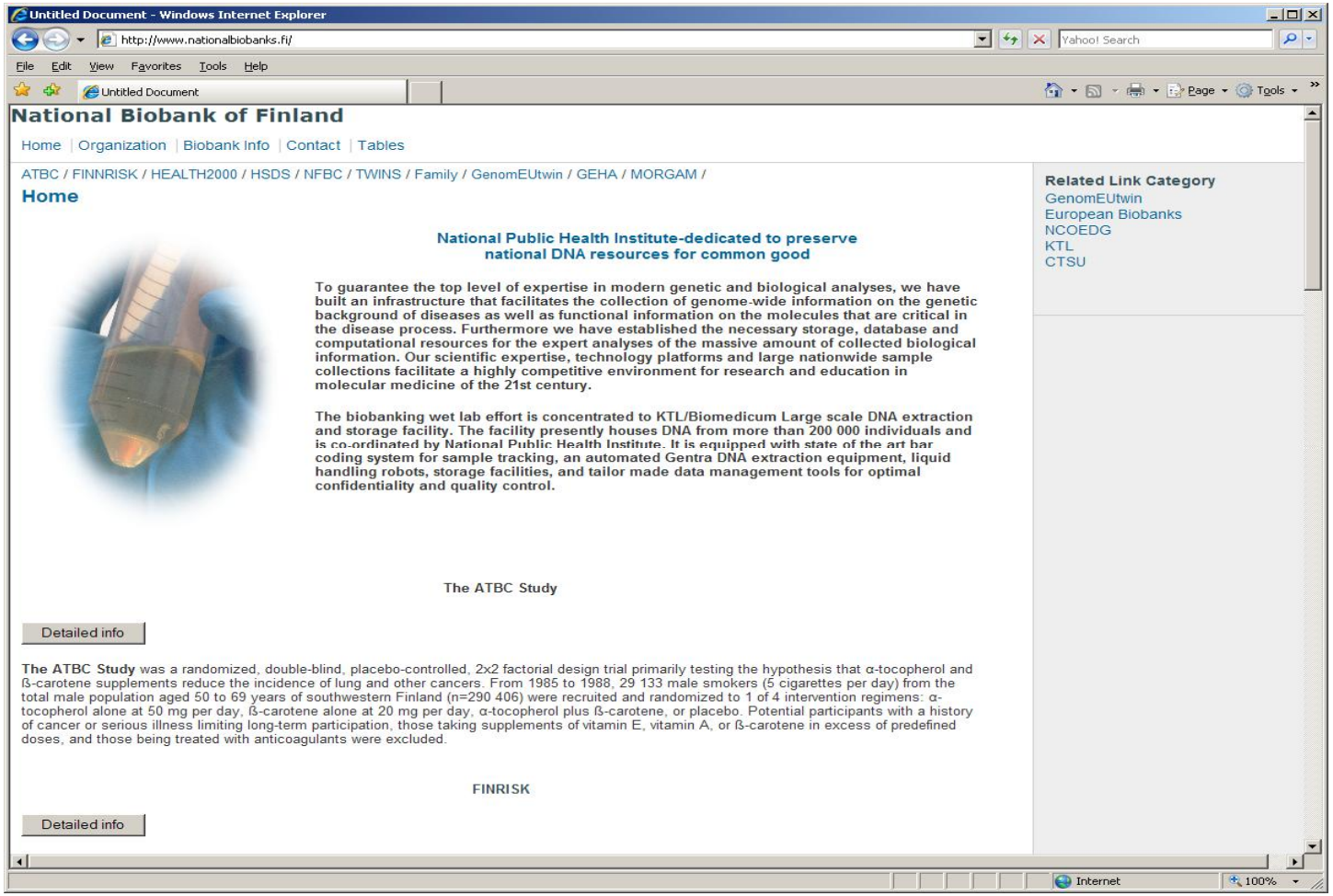
Biobankit ja Suomi

- Tieteellisessä mielessä biopankki ilman huolellisesti kerättyä riskitekijä, elintapa ja sairastumistietoa on ”roskapankki”
- Useat nyt perustettavat biopankit ovat hyödyllisiä vasta vuosien kuluttua
  - seurantaa tarvitaan tautitapausten kertymiseen
- Suomen kansa, tiedeyhteisö ja valtio ovat jo investoineet valtavasti aikaa ja rahaa asiaan, joka on vasta perusteilla maailmalla
  - vapaaehtoinen osallistuminen
  - huolellinen ”state of the art” tiedonkeruu ja –validointi
  - verovaroin tuettu terveys- ja sairastavuusmonitorointi



TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS

www.nationalbiobanks.fi



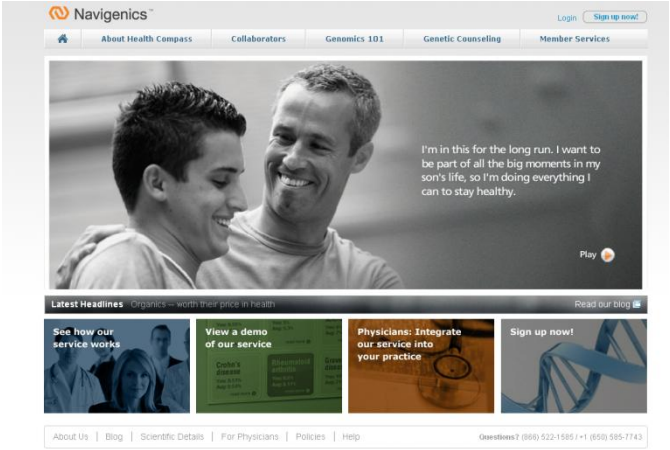
Tutkimuskokoelmat vs. diagnostiset näytteet

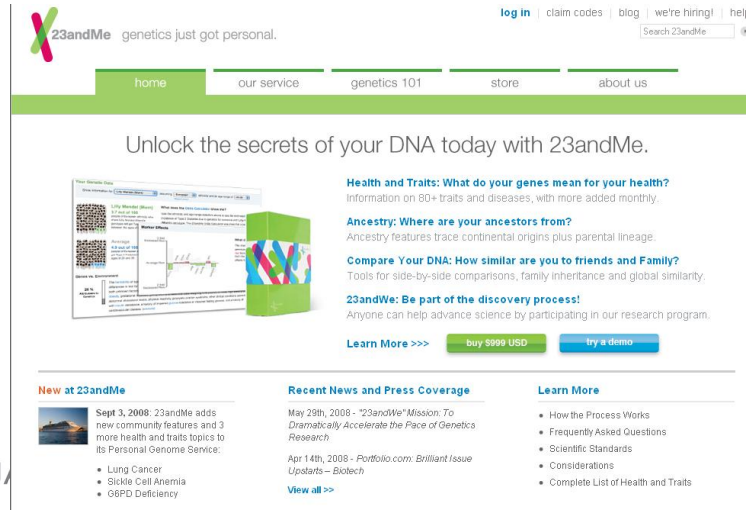
- Tutkimustarkoituksiin kerättyjä näytteitä ja niiden tuloksia ei voida käyttää diagnostisessa mielessä!
  - tutkimuslaboratoriot eivät ole diagnostisia laboratorioita
  - tutkittavat eivät ole sitoutuneet ja valmistautuneet siihen, että heidän tietojaan käytetään heidän hoitoonsa, ehkä vasta vuosien päästä saatavien tulosten selkiinnyttyä
- Suuret geneettisepidemiologiset hankkeet ovat massiivista tilastollista tietojen käsittelyä. Niissä kerättävät geenianalyysien tulokset eivät tarjoa diagnostista informaatiota yksilötasolla.

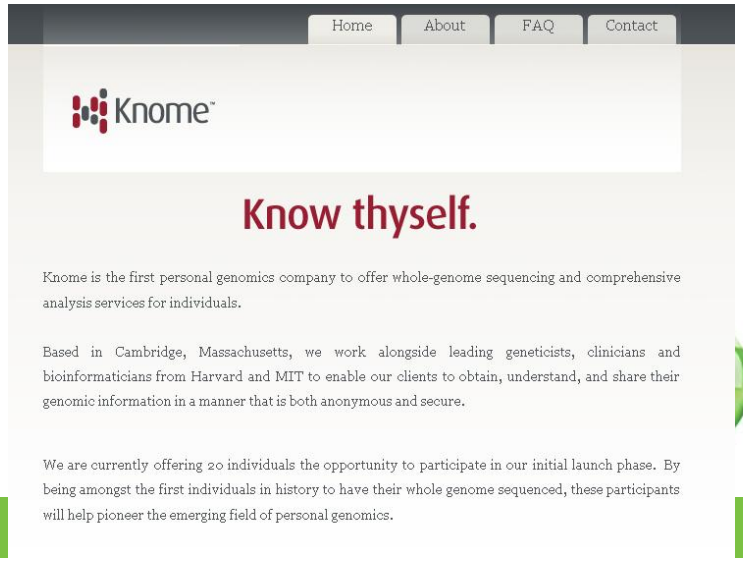
Tietosuoja ja sitoumus

- Alkuperäinen tutkimussuostumus sitoo, mahdollisuus laajoihin sitoumuksiin tulisi taata Suomen kaltaisessa järjestelmässä
  - re-consent monissa maissa todettu yksilöä enemmän häiritseväksi kuin suojaavaksi
- Huoli ”geenitietopankeista”
  - Vielä ei juuri tieteellistä perustaa huolelle, yksilötasolla hyödyllistä tietoa ei suurissa epidemiologisissa hankkeissa kerry
  - Alkuperäisten rekisterien aukoton tietosuoja taattava, kaupallisten yritysten access vain analyysien tuloksiin, ei itse rekistereihin
  - Moderni tietotekniikka tarjoaa välineet huipputason tietosuojalle
- Public/Private Partnership
  - ei millään lailla uusi asia tieteellisen yhteistyön merkeissä
  - näytteiden ja/tai tietojen myynti tai hallinnan luovutus julkisin varoin kerätyistä otoksista ei tule kyseeseen

Yleisten tautien geenitestit?







Mitä geenitestit kertovat

- Lääkäreiden vastaanotoille tulee varmasti jatkossa ihmisiä, joilla on genotyyppitietoa, ja haluavat siitä kysyä tai sitä tarjota hoidon avuksi
- Kyseessä voi olla kliinisesti erittäin merkittävä (FH, FV Leiden) tai turha (ApoE4) tai jotain siltä väliltä (LCT)
- Kaikkia tulee varmasti nopeasti lisää tarjolle

Mikä on hyvä (geeni)testi

- Pelkkä tieto ei riitä vaan jotta testillä on vaikuttavuutta tulee tiedon hyödyttää myös kliinisesti, tarjota parempaa hoitoa, tarkempaa diagnostiikkaa, ennustetta yms
  - Osoitus vaikuttavuudesta puuttuu useimmilta geenitesteiltä
- Turha tieto luo turhaa tuskaa tai valheellista suojauskoa

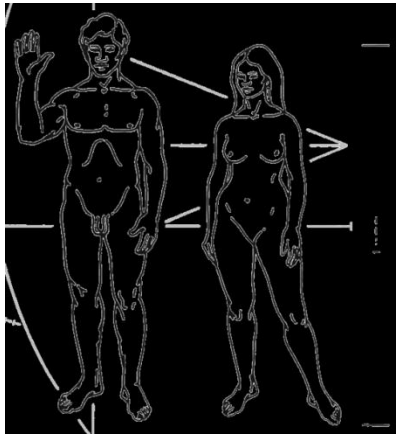
Riskin suhteellisuus

Sepelvaltimotaudille useita riskitekijöitä:

Riskitekijä	Riskikerroin
Ikä / 10v	1,6
Tupakointi	2,4
Systolinen RR / 10mmHg	1,2
Kolesteroli / mmol/l	1,4
Sukupuoli	4,6
Alle 50-v. I asteen sukulainen sairas	5-10
Yli 50-v. I asteen sukulainen sairas	~1
Kromosomin 9 CHD-lokus	1.4

Hoidamme ihmisiä, emme populaatioita!

- Muut riskitekijät vaikuttavat potilaan henkilökohtaiseen riskiin
- Tutkimukset tehty pääasiassa ei-suomalaisissa väestöissä
  - Kausatiivinen variantti puuttuu
- Näyttö vaikuttavuudesta puuttuu
- Negatiivinen tulos ei estä tautia!



Satojen perimätiedostojen perusteella on mahdollista:

- Päätellä myös geenien välisten perimän alueiden toiminnallinen merkitys

- Ymmärtää elimistön toimintaa “kokonaisuutena”, tarkastelemalla muutoksia koko perimässä, perimän luennassa ja geenien yhteistoiminnassa

- Ymmärtää solujen poikkeavia reaktioita ihmisen sairauksissa uudella tavalla

Lopulta pitäisi olla mahdollista

- Selvittää yksilön geeniprofiili

↓

- Päätellä toiminnalliset seuraamukset

↓

- Tehdä paremmin informoituja päätöksiä lääketieteellisistä toimista

Mitä yritetään tuottaa?

Tarkentunut ymmärrys sairauksien biologisista syistä:

Kansantautien tarkentunut diagnostinen luokittelu

Yksilöllisten tautiriskien tunnistus ja hoitovasteen arviointi (myös haitalliset lääkevasteet)

Selkeyttää geneettisen riskin ja elämäntapariskien suhdetta (kansanterveyden tehokkaammat interventiot)

MY GENOME MADE ME DO IT!
STAYSKAL
2000 TAMPA TRIBUNE

Henkilökohtainen riskitekijäprofilointi

EI

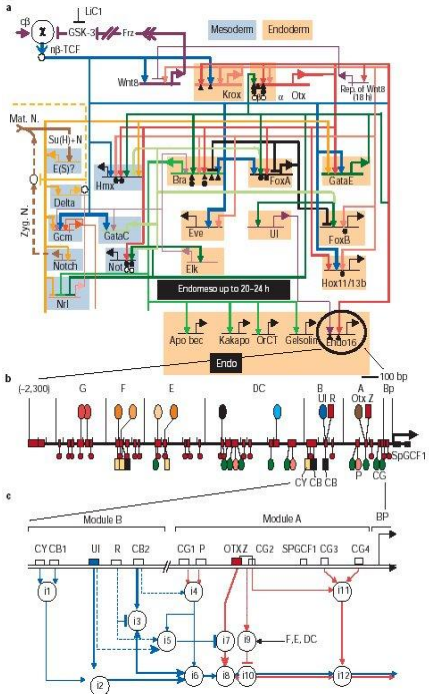
tarkoita ennaltamäärättyä elämän ohjeistoa

Olemme syntyneet paperi ja kynä hallussamme

MUTTA

Me itse kirjoitamme oman elämämme tarinan

”We finished the genome map but we don't know how to fold it”



TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS