

# Algoritmi määrittää sopivan lääkkeen

Professori Mikko Niemen tavoitteena on laatia tulkinta-algoritmi, joka auttaa lääkäreitä määrittämään potilaalle sopivan lääkkeen ja oikean annostuksen. Hoidot tehostuvat ja haittavaikutukset vähenevät, jolloin myös kustannukset pienenevät.



Ihmiset reagoivat lääkkeisiin eri tavoin, osalla lääkehoidon teho jää puutteelliseksi ja osalle se aiheuttaa haittavaikutuksia. Syynä poikkeavaan vasteeseen voivat olla fyysiset ominaisuutemme, muu lääkitys ja geneettinen perimämme. Lääkkeen annostarpeen tai haittavaikutusten ennakoimiseen saataisiin apua algoritmilta, kun käytössä on potilaasta saatujen fysiologisten tietojen lisäksi tietoa potilaan perimästä. Geenitesti voidaan tehdä yksinkertaisen verinäytteen perusteella.

Ihmisten geeniperimästä saadaan koko ajan uutta tietoa. Samalla geenitutkimusten ja bioinformatiikan kustannukset ovat laskeneet tuntuvasti. Dataa kertyy ja

sen hyödyntämiselle on paljon uusia mahdollisuuksia. Farmakogenetiikka tutkii perintötekijöiden vaikutusta lääkeaineiden tehoon ja turvallisuuteen. Jos potilaiden

**“Geenitesti voidaan tehdä yksinkertaisen verinäytteen perusteella.”**

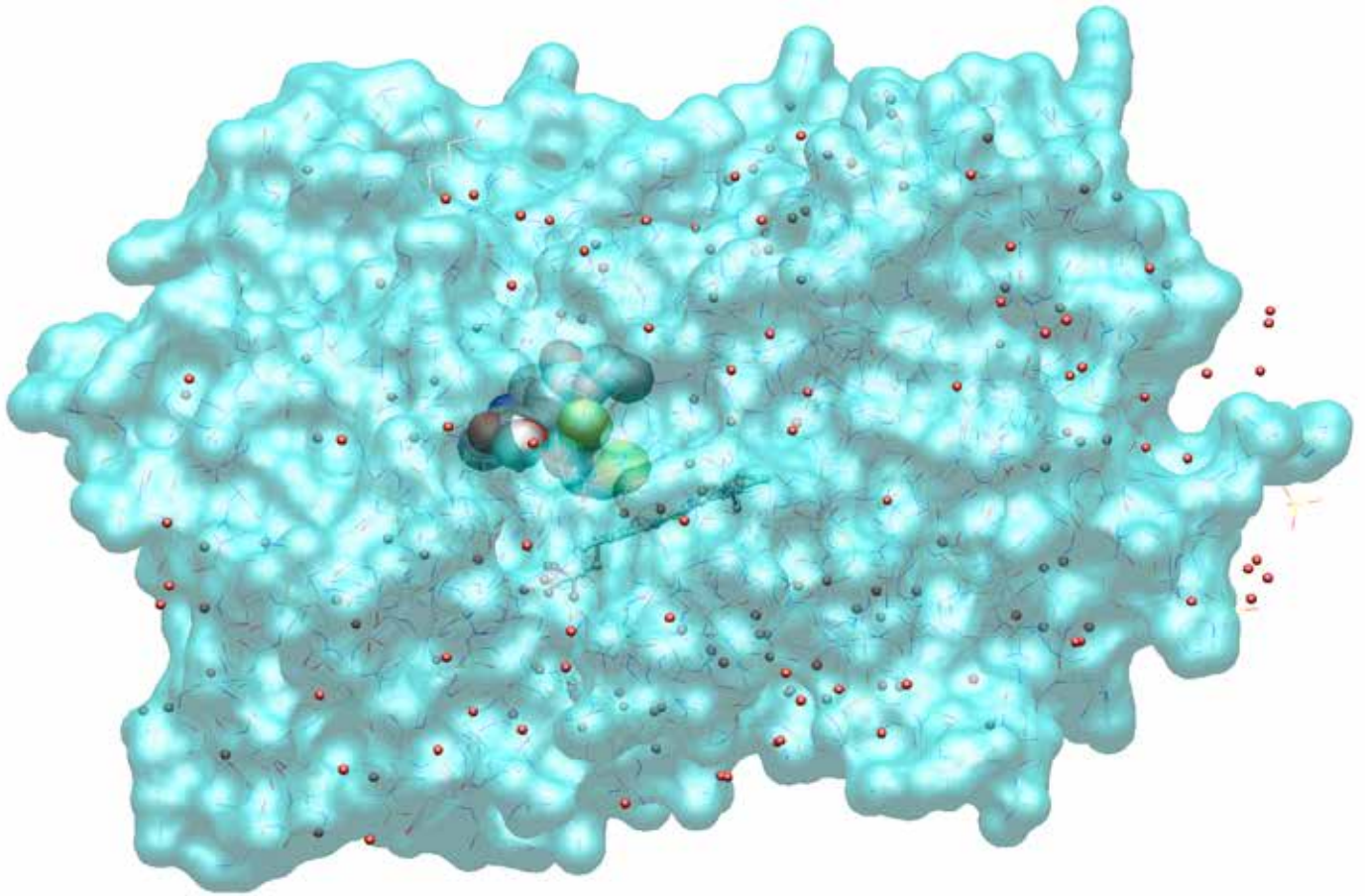
perimästä saatu tieto olisi lääkäreiden saatavilla, lääkekulut ja merkittävät haittavaikutukset usein vähentyisivät. Myös sairaalahoitopäivien määrä vähenisi.

”Jos potilaiden perimä testattaisiin systemaattisesti, lääkähoidot voitaisiin pa-

remmin räätälöidä ja annostella yksilöllisemmin”, sanoo farmakogenetiikan professori, ylilääkäri **Mikko Niemi**.

Niemi johtaa Helsingin yliopistossa tutkimusryhmää, joka tutkii miten perintötekijät vaikuttavat lääkeaineiden pitoisuuksiin, turvallisuuteen ja tehoon. Lisäksi hän selvittää, milloin kannattaa lääkeaineen valinnassa harkita geenitestejä.

”Tieto geenitestin tuloksista tulisi olla käytettävissä silloin kun lääkettä määrätään, mutta yleensä tulosta joudutaan odottamaan viikko-pari. Voisi siis olla järkevää tutkia tärkeimmät lääkehoitoihin vaikuttavat geenimuunnokset ennakoivasti. Pyrimme tutkimustemme avulla tunnistamaan ne



Sytokromi P450 (CYP) -entsyymit ovat tärkeimpiä lääkeaineita hajottavia entsyymejä. Kuvassa CYP2C8-entsyymin kolmiulotteinen rakenne.

potilaat, jotka eniten hyötyisivät tällaisesta ennakoivasta testaamisesta.”

Niemen tutkimusryhmä kehittää myös farmakogenetiikkaan liittyviä päätöksenteon tukijärjestelmiä. Tavoitteena on laatia sydän- ja verisuonitautipotilaita hoitaville lääkäreille tulkinta-algoritmi, joka auttaisi löytämään kullekin potilaalle mahdollisimman tehokkaan ja turvallisen kolesterolilääkityksen. Algoritmi hyödyntää tietoa potilaan ominaisuuksista, sairauksista, muista lääkityksistä ja perimästä.

Sydän- ja verisuonitauteihin tarkoitettut statiinilääkkeet vähentävät veren LDL-kolesterolin ja lisäävät hyvän HDL-kolesterolin pitoisuutta. Ne aiheuttavat kuitenkin joillakin potilailla lihaskipua. Alttius lihasoireille on osittain perinnöllinen.

### Lääkeaineen aineenvaihdunta yksilöllistä

Yksittäisten lääkeaineiden annostarve saattaa vaihdella eri yksilöillä jopa yli

### “Algoritmi hyödyntää tietoja potilaan ominaisuuksista, sairauksista, muista lääkityksistä ja perimästä..”

10-kertaisesti. Se voi johtua siitä, miten nopeasti tai hitaasti lääkeaine poistuu elimistöstä. Sytokromi-entsyymit (CYP) ovat keskeisiä monien elimistölle vieraiden aineiden, kuten lääkkeiden, pilkkomisessa ja poistamisessa elimistöstä. CYP-entsyymejä on erityisesti maksassa.

Kun Mikko Niemi teki väitöskirjansa diabeteslääkkeiden yhteisvaikutuksista, hän epäili, että lääkeaineiden aineenvaihdunnan vaihtelu eri yksilöillä oli perinnöllistä. Erityisen kiinnostavia ovat kolme CYP-entsyymiä (CYP2D6, CYP2C9 ja CYP2C19), sillä ne vaikuttavat jopa kolmannekseen kaikista kliinisesti käytetyistä lääkeaineista. CYP-entsyymien aktiivisuuden geneettinen vaihtelu on suurta. Vaihtelu voi johtaa eri lääkeaineen pitoisuuksien ja vasteiden moninkertaiseen eroihin eri yksilöissä.

telu voi johtaa eri lääkeaineen pitoisuuksien ja vasteiden moninkertaiseen eroihin eri yksilöissä.

### Lääkehoitoihin vaikuttajat perintötekijät.

Geenitestiä avulla ihmiset voidaan lääkeaineesta riippuen luokitella jopa neljään eri ryhmään sillä perusteella, miten nopeasti elimistö poistaa tiettyjä lääkeaineita: erittäin nopea, normaali, hidastunut ja hidas. Tämä ns. metabolanopeus voi vaikuttaa lääkkeen annostarpeeseen, tehoon ja haittavaikutusriskiä.

Erittäin nopeilla metaboloijilla lääkeaine poistuu elimistöstä tavallista nopeammin ja sen teho voi jäädä puutteelliseksi. Hitailta metaboloijilla lääke poistuu tavallista hitaammin ja sen vaikutukset voivat korostua. Sama lääkeannos siis voi olla toisilla liian pieni ja toisilla liian suuri.

Jotkut lääkkeet muuttuvat aktiiviseen muotoon CYP-entsyymien välityk-



Lääkehoitoihin vaikuttajat perintötekijät.

sellä. Tällaisiin lääkkeisiin perinnöllisen metabolianopeuden vaikutus on päinvastainen. Esimerkiksi kolmanneksella väestöstä veren hyytymistä estävä klopido-greeli-lääke tehoaa tavallista heikommin, mikä johtuu perinnöllisesti hidastuneesta CYP2C19-metaboliasta. Tällaisille potilaille kannattaa siksi yleensä valita vaihtoehtoinen lääkitys.

**“Geenitestien avulla ihmiset voidaan lääkeaineesta riippuen luokitella jopa neljään eri ryhmään sillä perusteella, miten nopeasti elimistö poistaa tiettyjä lääkeaineita”**

CYP2D6-entsyymin vaihtelu vaikuttaa puolestaan hyvin merkittävästi mm. kodeiiniin. Kodeiini on yleinen resepti-kivulääke, josta tavallisesti osa muuttuu maksassa CYP2D6-entsyymin välityksellä morfiiniksi. Hitailta metaboloijilla kodeiinin teho voi jäädä riittämättömäksi. Erittäin nopeilla metaboloijilla morfiinin mää-

rä elimistössä voi nousta liian suureksi.

”Jos lääkäri tietäisi jo hoidon alussa, että potilaan CYP2D6-aineenvaihdunta on hidasta, potilaan ei tarvitsisi kärsiä riittämättömästä kivunhoidosta.”

Myös muilla kuin CYP-entsyymeillä on merkitystä. Esimerkiksi TPMT on entsyymi, joka vaikuttaa tiopuriinilääkkeiden aineenvaihduntaan. Tiopuriineja käytetään mm. autoimmuunitautien, tulehduksellisten suolistosairauksien sekä leukemioiden hoidossa.

”TPMT:n perinnöllinen puutos altistaa tiopuriinilääkkeiden vakaville verisoluihin kohdistuville haittavaikutuksille. Perinnöllisen puutoksen tunnistava geenitesti on ollut kliinisessä käytössä Suomessa jo vuodesta 2005”, sanoo Mikko Niemi.

Suomessa on tällä hetkellä saatavilla kymmenkunta lääkehoitoihin liittyvää geenitestiä.

### Päätöksenteon tukialgoritmi lääkäreille

Lääkeaineen sopivuus kullekin yksilölle riippuu hyvin monista tekijöistä. Siihen eivät vaikuta pelkästään lääkkeitä hajot-

tavat entsyymit. Solukalvon kuljetusproteiinit vaikuttavat lääkeaineiden kulkeutumiseen vaikutuspaikkaansa. Kohdekudoksessa lääkeaine vuorovaikuttaa vaikutuskohteensa kanssa.

”Tästä seuraa tapahtumaketju, joka aikaansaa toivotun lääkevaikutuksen. Kaikissa näissä tekijöissä on yksilöiden välisiä, osin perinnöllisiä eroja.

Olisi tärkeää, että kaikki nämä yksilötekijät, perimä mukaan lukien, otettaisiin huomioon lääkehoitoa valittaessa.”

Mikko Niemi sai vuonna 2017 mittavan rahoituksen Euroopan tutkimusneuvostolta hankkeeseen, jossa kehitetään kolesterolilääkityksen valintaa helpottava algoritmi. Tätä varten Niemen tutkimusryhmä rakentaa niin kutsutun systeemifarmakologisen mallin.

”Se on tavallaan virtuaalinen potilas, jonka avulla voidaan yksilöllisesti ennakoida kunkin vaihtoehtoisen kolesterolilääkityksen vaikutukset.”

Vastaavanlaista algoritmia ei ole toistaiseksi yritetty kehittää.

”Mikäli algoritmi toimii kolesterolilääkityksen valinnassa, voisi samanlaista ajat-





telutapaa laajentaa myös muihin lääkehoitoihin.”

Alogoritmia ei luonnollisesti voida rakentaa, jos käytettävissä ei ole riittävästi luotettavaa tutkimustietoa. Tätä Niemen tutkimusryhmä on kerännyt jo vuosien ajan tutkimushankkeissaan. Suomeen perustetut biopankit ja tuleva genomikeskus nopeuttavat myös tällaisessa tutkimuksessa tarvittavan tiedon keräämistä.

Geenitiedon parempaa hyödyntämistä haluaa myös Suomen valtio. Suomen poikkeuksellisen asutushistorian vuoksi väestön geneettinen rakenne antaa erityisiä mahdollisuuksia yhdistää genomi- ja terveystietoja. Farmakogenetiikka on yksi kansallisen genomistrategian neljästä kärkihankkeesta. Strategian tavoitteena on, että geenitieto on tehokkaassa, terveyttä edistävässä käytössä jo vuonna 2020.

### **Pilottiprojekti: genomitiedon hyödyntäminen terveydenhuollossa**

Tällä hetkellä merkittävästi lääkehoidon tehoon ja turvallisuuteen vaikuttavia geneejiä on suhteellisen pieni joukko: alle 20 ihmisen kaikkiaan noin 20 000 geenistä.

Koska kyseessä on näin pieni määrä geneejiä, laajojenkin potilasmäärien testaus olisi Mikko Niemen mukaan teknisesti mahdollista.

”Seuraava askel on, että ennakoivasti testattaisiin kaikki lääkehoitoihin vaikuttavat geenimuunnokset.”

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL), HUSLABin Kliinisen farmakologian yksikkö ja CSC ovat aloittaneet pilottiprojektin, joka toteutetaan THL Biopankin geenitietoja ja HUS:n potilasasiakirjatietoja yhdistämällä. Aineistoista kartoitetaan lääkkeitä hoitoihin vaikuttavien geenimuunnosten yleisyyksiä suomalaisilla. Lisäksi tutkitaan, kuinka moni potilasotoksesta sai hoitojakson aikana tai sen jälkeen lääkehoitoa, jonka valintaan tai annosteluun geenitiedolla olisi voinut olla vaikutusta.

Tutkimusta varten HUS ja THL saavat omat yksityiset ja tietoturvalliset verkkoyhteytensä CSC:n datakeskukseen. Näin HUS ja THL voivat prosessoida dataa nopeasti ja tehokkaasti.

Projektissa varaudutaan riittävään pitkäaikaistallennustilaan, tiedonsiirtoon vähintään 10 Gbit/s nopeudella HUS:n ja THL:n järjestelmiin, sekä tarjotaan farma-

kogenetiikan ohjelmistoympäristölle tiedon prosessointiin tarvittava määrä virtuaalipalvelimia.

**Ari Turunen**

### **LISÄTIETOJA:**

#### **CSC – Tieteen tietotekniikan keskus Oy**

on valtion omistama, opetus- ja kulttuuriministeriön hallinnoima, voittoa tavoittelematon osakeyhtiö. CSC ylläpitää ja kehittää valtion omistamaa keskitettyä tietotekniikkainfrastruktuuria.

<http://www.csc.fi>

<https://research.csc.fi/cloud-computing>

#### **ELIXIR**

rakentaa infrastruktuurin bioalan tutkimuksen tueksi. Se yhdistää 21 Euroopan maan ja Euroopan molekyylibiologian laboratorion EMBL:n johtavat organisaatiot yhteiseksi biologisen informaation infrastruktuuriksi. Sen Suomen keskus on CSC – Tieteen tietotekniikan keskus Oy.

<http://www.elixir-finland.org>

<http://www.elixir-europe.org>

SUOMEN ELIXIR

Puh. +358 9 457 2821 • e-mail: [servicedesk@csc.fi](mailto:servicedesk@csc.fi)

[www.elixir-europe.org/about-us/who-we-are/nodes/finland](http://www.elixir-europe.org/about-us/who-we-are/nodes/finland)

[www.elixir-finland.org](http://www.elixir-finland.org)

ELIXIR PÄÄMAJA

EMBL-European Bioinformatics Institute

[www.elixir-europe.org](http://www.elixir-europe.org)