

## Mihin genomiprojekti johtaa?

Leena Palotie

Vuoden 2000 aikana valmistuvasta ihmisen perimän alustavasta sekvenssistä on jo varmasti käytetty kaikki asian historiallista merkitystä kuvaavat laatusanat. Ehkä Winston Churchillin kuolemattoman lauseen siteeraaminen genomihankkeen maalisuoran auetessa olisi paikallaan: »Tämä ei ole loppu, ei edes lopun alku, tämä on alun loppu.»

Perimän sekvenssi ei sinänsä auta ymmärtämään ihmisen biologiaa, mutta se antaa hyvin tarkat välineet elimistön toiminnan ymmärtämiseen. Ensimmäistä kertaa on mahdollista seurata yksilöllisiä vaihteluita geenien rakenteessa ja muutoksia geenien ilmentymisessä yksilön kasvun, vanhenemisen ja erilaisten tautiprosessien aikana. Perimän viestin tulkinta, sekvenssi-informaation muuttaminen tiedoksi, on valtava haaste biologian ja biolääketieteen tutkijoille. Olemme siirtymässä perimän anatomian aikakaudesta perimän fysiologian aikakauteen, kohti perimän toiminnan ymmärtämistä ja geenien yhteispelin analysointia. Biologinen olemuksemme ei avaudu heti. Cambridgessa Englannissa sijaitsevan genomikeskuksen Sanger Centerin johtajan John Sulstonin mukaan: perimän sekvenssi muodostaa biologian perustan seuraavien vuosikymmenien, vuosisatojen ja jopa vuosituhsien tutkimukselle.

Perimän kartoitushanke on jo nyt osoittanut, miten yksilöllisiä olemme geenitasolla. Perimämme nukleotideista noin yksi tuhannesta vaihtelee yksilöittäin. Perimän vaihteluiden systemaattinen analysointi yksilötasolla onkin yksi »post-genomiajan» suuria haasteita. Onneksi geenien sekvensointi on merkittävästi helpompaa ensimmäisen sekvenssin valmistuttua. Saman geenin sekvensointi vaikkapa kaikilta verenpainetautia

sairastavilta on teknisesti suhteellisen yksinkertaista ja voidaan tulevaisuudessa suorittaa esimerkiksi spesifisen DNA-sirun avulla.

DNA-sirut on kehitetty tunnistamaan tuhansien – jopa kymmenientuhansien – geenien yksilöllisiä muutoksia tai niiden ilmentymistasoja eri kudoksissa tai eri kehitysvaiheissa (ekspressiosirut). Molemmissa vaihtoehdoissa käytetään analyysivälineenä tyyppillisesti piisirun pinnalle ryhmitettyjä DNA-jaksoja. Nämä toimivat sekvenssispesifisinä tunnistimina (Pastinen ja Perola 1998). Yksi DNA-siru voi monitoroida esimerkiksi kaikkia rintasyöpägeenien nukleotideja ja näin tunnistaa DNA-näytteestä kaikki kyseisen geenin muutokset.

Myös geeniluennan seurannassa mikrosirut ovat avainasemassa. Tarkka tieto geneistä, joiden luenta on lisääntynyt tai kokonaan sammunut esimerkiksi leukemiasoluissa, johtaa tutkijat uusien häiriintyneiden aineenvaihduntareitien jäljille ja antaa johtolankoja uusien lääkkeitöiden kehittämiseksi (DeRisi ym. 1997). Koko perimän kattavien analyysien myötä on tullut mahdolliseksi selvittää yhdessä analyysissä lukuisten geenien osuutta monitekijäisten sairauksien synnyssä (Kontula, tässä numerossa). Usealle taudille, esimerkkinä vaikkapa syövät, sydän- ja verisuonitaudit, verenpainetauti tai erilaiset allergian muodot, voidaan tulevaisuudessa tuottaa »riskiprofileja», tietoja usean geenin muutoksista, jotka yhdessä muodostavat taudin geneettisen alttiuden. Tulevaisuuden kliinikon työväline DNA-siru voi esimerkiksi kertoa samanaikaisesti syöpäalttiudesta, infektioherkkyydestä ja lääkeaineenvaihdunnasta, päämääränä syövän yksilöllinen ja tehokas varhaisdiagnostiikka ja hoito (Evans ja Relling 1999).

Geenit säilyttävät biologisen informaatiomme sukupolvesta toiseen. Varsinaisia elimistön työhevosiä ovat kuitenkin proteiinit. Kun kaikki geenit tunnetaan, tulee mahdolliseksi myös selvittää kaikkien elimistön valkuaisien rakenne ja merkitys. Genomihankkeiden rinnalla onkin käynnissä suuria kansainvälisiä »proteomiikka»-hankkeita, joissa pyritään määrittämään kolmiulotteinen kiderakenne esimerkiksi jokaiselle yhden bakteerin perimän koodittamista 3 000 valkuaisesta. Tällaisten hankkeiden tuloksena tullaan selvittämään valkuaisien täysin uusia toiminnallisia rakenteita ja laskeutumismuotoja. Eri lajien proteiinirakenteiden samankaltaisuuden vuoksi tämä tieto on suoraan hyödynnettävissä myös ihmisen proteiinimolekyylien rakenteen selvittämisessä.

Vaikka ihmisellä on ehkä 80 000 geeniä, kooditetuilla valkuaisilla on oletettavasti vain 1 000–5 000 erilaista toiminnallista rakennetta. Kun kaikki toiminnalliset rakenteet saadaan selville, voidaan kaikkien elimistön valkuaisien rakenteet mallintaa hyvin tarkasti ja ennustaa niiden toiminta (Burley ym. 1999). On selvää, että perimän selvittämisen jälkeen käytössämme on proteiinien ja proteiinien perusrakenteiden tiedosto, jonka merkitys on erityisen tärkeä mm. uusien lääkeaineiden suunnittelussa. Myös saman geenituotteen eri muodoista, erilaisten silmukointien tai translaation jälkeisten muuntelejen avulla tuotetuista proteiineista syntyy oma tietokantansa, jonka avulla ymmärrämme esimerkiksi kudosten toimintoja entistä paremmin (Vihinen ja Lehväsaho, tässä numerossa).

Proteiinien rakenteen lisäksi myös niiden tarkka paikka ja määrä soluissa ja kudoksissa on tunnettava elinten kehityksen ja tautiprosessien selvittämiseksi. Sirutekniikkaa kehitetään parhaillaan proteiinien vaivattomaan mittaamiseen solu- ja kudoksenäytteistä. Kudossirujen avulla voidaan jo nyt analysoida jopa tuhansia patologioiden kudoksenäytteitä yhdellä mikroskooppilasilla (Kononen ym. 1998).

Suuret sekvenssimäärät eri lajeista ja yksilöistä sekä mikrosiruilla kerätty geneettinen informaatio edellyttävät erinomaisia valmiuksia suurten tietokantojen perustamiseen ja käyttöön. Vuoden 2000 loppuun mennessä on tuotettu tie-

dostot jo 100 lajin perimän täydellisistä sekvensseistä. Nämä erilaiset tietokannat täytyy tulevaisuudessa saada kommunikoimaan keskenään käyttäjän kannalta vaivattomasti. Lääketieteellisen tutkimuksen alalla tarvitaan lisäksi geenitiedon, tautien fenotyypitiedon ja epidemiologisten tietokantojen vaivatonta vuoropuhelua. Erilaisten perimän tietoja varastoivien tietokantojen kehittäminen onkin monien bioinformatiikkapohjaisten yritysten liikeidea ja tärkeä kehityskohde (Nylund ja Sibakov, tässä numerossa).

Geenitietoa analyysoiva bioinformatiikka on tulevaisuuden ala, jonka asiantuntijoista on huutava pula kaikkialla. Perimän tietokantojen hyödyntäminen toiminnallisesti tärkeiden rakenteiden tunnistamiseksi, aineenvaihduntatien komponenttien löytämiseksi ja useiden geenien yhteisvaikutuksen mallintamiseksi vaatii täysin uusien matemaattisten algoritmien kehittämistä. Hyvä esimerkki »tietokonelaboratorion» mahdollisuuksista on hiljattain löydetty uusi malaria lääke. Tutkijat lukivat malariaparasitiin (*Plasmodium falciparum*) sekvenssiä ja löysivät bioinformatiikan välinein, ilman ainoatakaan laboratorionkoetta, täysin uuden, loisen elinkaarelle välttämättömän aineenvaihduntareitin. Tämän reitin estämiseen perustuva aine osoittautui tehokkaaksi hiiren malarian hoidossa ja on jo ehtinyt klinisiin kokeisiin (Jomaa ym. 1999).

Suuri yleisö on ainakin kehittyneissä maissa hyvin tietoinen genomihankkeen kilpajuoksusta ja ihmisen perimän ensimmäisen luennan loppuun saamisesta. Merkittävästi vaikeampaa on kouluttaa suurta yleisöä tai yhteiskunnan päättäjiä geenitiedon merkityksen ymmärtämiseen ja hyödyntämiseen liittyvissä kysymyksissä. Kuka omistaa yksilön perimän tiedot, ja kuinka laajalti tämän tiedon tulisi olla saatavilla yksilölle itselleen, hänen perheelleen, hoitojärjestelmälle, työnantajalle tai vakuutusyhtiölle? Näiden kysymysten viisaaseen ratkaisuun tarvitaan paitsi yhteiskunnallista keskustelua myös kansallisia ja kansainvälisiä sopimuksia ja lakeja, joiden säätämisen taustalla tulisi olla vilpittömä pyrkimys yksilön – ei yhteiskunnan – parhaaseen. Riittävän geneettisen tietämyksen takaaminen tuleville lääkärisukupolville on melkoinen haaste

lääkärikoulutuksesta vastaaville tiedekunnille (Kere, tässä numerossa). Geenianalyysiin liitetään usein mystisiä, tämän tiedon muusta lääketieteellisestä tiedosta erottavia mielikuvia. Lisääntyvä tieto perimästämme erilaisissa tautitiloissa ei vaikuta tärkeimpään eli luottamukselliseen suhteeseen potilaan ja lääkärin välillä. Perimän tiedon sovellukset asettavat tälle suhteel-

le kuitenkin entistä suuremmat vaatimukset geenitiedon mahdollistaman »yksilöllisen» diagnostiikan ja hoidon profiloinnin vuoksi. Jos suomalaisessa terveydenhuollossa säilytetään tasarvoisen saatavuuden ja yhteisvastuullisuuden periaatteet, monet uhkakuvat tiedon vaikutuksesta vakuutus- tai hoitokäytäntöihin eivät toteudu.

## Kirjallisuutta

- Burley KS, Almo SC, Bonanno JB, ym. Structural genomics: beyond the human genome project. *Nature Genetics* 1999;23:151–7.
- Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487–91.
- Jomaa H, Wiesner J, Sanderbrand S, ym. Inhibitors of the nonmevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis as antimalarial drugs. *Science* 1999;285:1573–6.
- Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, ym. Tissue microarray for high throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nature Medicine* 1998;4: 844–7.
- Owens K, King M-C. Genomic views of human history. *Science* 1999; 286:451–3.
- Pastinen T, Perola M. DNA-lastut – uusi diagnostinen vallankumous, *Duodecim* 1998;9:5–6.
- DeRisi JL, Vishwanath RI, Brown P. Exposing the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. *Science* 1997; 278:680–6.
- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, ym. Large scale identification, mapping and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 1998;280:1077–82.

**LEENA PALOTIE, M.D., Ph.D., professori**  
**UCLA Department of Human Genetics**  
**Gonda Neuroscience and Genetics Research Center, Rm, 6506**  
**695 Charles E. Young Drive South, Box 708822**  
**Los Angeles, California 90095-7088**