

Asia: Lausuntopyyntö luonnoksesta hallituksen esitykseksi eduskunnalle laiksi Genomikeskuksesta ja terveyteen liittyvän geneettisen analyysin suorittamisen edellytyksistä

Lausuntopyynnön diaarinumero: VN/24821/2021

Säädösvalmisteluhankkeen tunniste: STM071:00/2018

Lausunto yllämainitussa asiassa

Professori Juha Kere

Tukholma, Ruotsi

Lakiehdotuksen lausuntopyynnössä mainitaan, että ”Myös muut kuin jakelussa mainitut tahot voivat antaa asiassa lausuntonsa”. Koska asia on kansalaisten ja Suomen terveydenhuollon kannalta tärkeä, ja koskettaa läheisesti osaamisalaani molekyyli-genetiikan professorina ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkärinä, katson sopivaksi antaa seuraavan lausunnon ministeriön työn tueksi:

Yhteenveto

Kokonaisuutena ottaen lakiehdotus on heikosti valmisteltu eikä anna mahdollisuutta lakikokonaisuuden toimivuuden eikä sen vaikutusten arviointiin. Aiemmat lausuntokierroksilla vv. 2018 ja 2019 olleet lakiehdotukset sisälsivät paitsi Genomikeskuksen, myös erityisen genomirekisterin (genomitietorekisterin) perustamisen. Nyt esillä olevassa lakiehdotuksessa nämä on irrotettu toisistaan niin, että kokonaisuuden ja sen toimivuuden arviointi ei enää ole mahdollista. Saatekirjeestä kuitenkin ilmenee, että genomitietorekisteriä koskeva sääntelyehdotus sisältyy myöhemmin tehtävään lakiesitykseen. Siten nämä kaksi lakia muodostaisivat yhden toiminnallisen ja yhdessä sovellettavan kokonaisuuden.

Ministeriö on 14.10.2021 asettanut erityisen Genomikeskuksen seurantaryhmän (VN/15390/2021-STM-19), jonka toimikausi päättyy 30.6.2022. Lakiehdotuksen kannalta olisi sopivaa odottaa, että tämä asiantuntijatyöryhmä saisi työnsä päätökseen ennen lakiehdotuksen antamista, kun työryhmän ensimmäinen tavoite on ”Genomikeskusta ja genomitietojen käsittelyn edellytyksiä koskevan lainsäädännön valmistelu ja toimeenpano”. Uuden viranomaisen, Genomikeskuksen, perustaminen ensisijaisesti jaetun lakiesityksen toisen osan valmistelun tarpeisiin on erikoista, kun ministeriöllä on muutenkin käytettävissään tarvittava asiantuntemus.

Näiden selvien lainvalmistelun heikkouksien lisäksi esitän huomioitaviksi alla olevat sisällölliset näkökohdat lakiehdotusta koskien.

Genomistrategia on kaikilta osiltaan vanhentunut ja terveysalan kasvustrategia on kyseenalainen perustelu Genomikeskukselle ja genomitietorekisterille

Lakiehdotuksen valmistelusta kerrotaan kohdassa 1.2 (sivu 6) sekä mainitaan ehdotus kansalliseksi genomistrategiaksi (Raportteja ja muistioita (STM): 2015:24), joka valmistui vuonna 2015 ja sisälsi vision ”Vuonna 2020 hyödynämme genomitietoa tehokkaasti ihmisten terveyden hyväksi”. Genomistrategia-dokumentissa esitetyn aikataulun mukaisesti yksikään tämän strategian tavoitteista ei ole toteutunut. Sen lisäksi voidaan todeta, kuten seuraavassa kappaleessa esitän yksityiskohtaisemmin, että strategiassa esitetyt visiot eivät ole enää viime vuosien tieteellisten tutkimustulosten tukemia.

Toinen selvitys, johon lakiesityksen valmisteluosassa vedotaan, on Owal Groupin ”Terveysalan kasvustrategian väliarviointi”, raportti 17.1.2019. Selvityksen keskeisenä johtopäätöksenä todettiin, että ”Suomessa on terveysalalla vahvaa osaamista, jota voitaisiin hyödyntää huomattavasti nykyistä tehokkaammin kasvun ja kilpailukyvn vahvistamiseksi. Selvityksen mukaan alan yksityinen tutkimustoiminta olisi kasvatettavissa 2,5-kertaiseksi vuoteen 2020 mennessä yhteistyötä tiivistämällä ja yhteisen toimintaohjelman luomisella.”

Pidän arveluttavana, että kansalaisten ja yleisemmin Suomen terveydenhuoltoa käyttävien yksityisten ihmisten genomitietoa katsotaan voitavan kerätä terveysalan kasvustrategian olennaiseksi raaka-aineeksi, kun Genomikeskusta ja siihen myöhemmin liitettävää genomitietorekisteriä perustellaan lakiesityksessä tämän kautta. Näkemykseni mukaan tämä useamman ministeriön yhteinen tavoite on lähtökohtaisesti epäonnistunut pyrkiessään erityisen vahvasti yksilöllisen ja henkilökohtaisen tiedon kaupalliseen hyödyntämiseen. Genomitieto on GDPR:n mukaan erityisen arkaluontoista ja sisältää olemuksensa mukaisesti mm. tietoja yksilöiden etnisestä taustasta ja tarkoista biologisista sukulaisuussuhteista.

Toisin kuin yleisesti usein ajatellaan, genomitietoa tai edes osaa siitä ei voida anonymisoida tai pseudonymisoida tunnistamattomaksi. Tämä perustuu siihen tosiseikkaan, että kaupallisten sukulaisuustietokantojen avulla (esimerkkeinä 23andMe, MyHeritage, FamilyTreeDNA) yksilön alkuperän tunnistaminen on mahdollista Suomessakin jo vähintään maakunnan tarkkuudella ja sukulaisia on löydettävissä säännönmukaisesti jo nyt 2.-3. serkun tarkkuudella (Erlich Y ym. Science 2018;362:690-4; Kerminen S ym. G3 2017;7:3459-68; Kere J. Suom Lääkäril 2018;47:2766-7; Milan S ym. Lääkäril 2021;76:106-7).

Yksityisyydensuojaa käsitellään lakiehdotuksen perusteluissa laajasti ss. 10-16. Ei ole kuitenkaan selvää, että yksityisyydensuojan osalta genomitiedon erityislaatuisuus sekä anonymisoinnin ja pseudonymisoinnin käsitteellinen mahdottomuus yksilöntunnistuksen estämiseksi olisi tullut riittävän kattavasti huomioitua.

Genomitiedon käytölle kansanterveyden edistämiseksi tavallisten tautien ehkäisyssä ei ole riittäviä tieteellisiä perusteita

Lakiesityksen perusteluissa mainitaan väestön terveyden edistäminen omassa kappaleessaan (s. 18 alkaen). Tässä yhteydessä mainitaan myös syrjinnän kielto. Edelleen s.

36 mainitaan Geenitestausta koskevan biolääketiedesopimuksen lisäpöytäkirja, ja siteerataan sen 6. artiklaa edellytetystä kliinisestä hyödystä: “Clinical utility of a genetic test shall be an essential criterion for deciding to offer this test to a person or a group of persons.”

Tässä suhteessa lakiesitys on olennaisesti ajastaan jäljessä. Viime aikoina olemme saaneet käyttöömmemme mm. kansalliseen Finngen-tutkimukseen perustuvaa tietoa tavallisten tautien riskiarvioinneista geneettisen profiloinnin avulla. Olennainen käsite on ns. polygeeninen riskiluku, PRS (engl. polygenic risk score), joka voidaan laskea yksilökohtaisesti perustuen tuhansiin, jopa satoihin tuhansiin geneettisiin merkkijaksoihin. Tällaisia aineistoja on julkaistu jo useita viime vuosina (hakusana “Finngen” tuottaa nyt 96 julkaisua PubMed-tietokannassa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=finngen>). Näiden käsittely tyhjentävästi ei ole tässä tarpeen eikä mahdollista.

Esimerkinomaisesti voidaan kuitenkin mainita, että Mars ym. (Nature Medic 2020; 26:549-57) tutkivat 135,000 osanottajan Finngen-aineistoon pohjautuen viiden kansanterveydellisesti merkittävän, tavallisen sairauden ennakointia tavanomaisten kliinisten arviointitapojen ja PRS-lukujen avulla. Tuloksista ilmenee (artikkelin taulukko 1), että sepelvaltimotaudissa kliinisen arvion tarkkuus (C-indeksi) oli 0.82, kun taas PRS siihen yhdistettynä antoi hieman heikomman tuloksen 0.80. Tyypin 2 diabeteksen osalta genomitiedon tuottama parannus oli vain 1% (kliininen 0.835, PRS:llä lisättynä 0.845). Suurin parannus nähtiin rintasyövässä, siinäkin vain vajaat 4% (kliininen 0.711, PRS:llä lisättynä 0.750). Tutkijat päättävät artikkelinsa toteamukseen “The practical applications of polygenic risk information for stratified screening or for guiding lifestyle and medical interventions in the clinical setting remain to be defined in further studies.” Tutkimustulokset eivät siten anna aiheutta todeta niiden käytöstä kliinisen toiminnan tueksi vielä mitään, tai ne merkitsevät korkeintaan hyvin vähäistä käytännön arvoa.

On syytä huomauttaa tässä yhteydessä, että juuri rintasyövän osalta maassamme on jo käytössä kansallinen mammografiaseulonta. Sen suhteen geneettinen priorisointi melko hampaattomien riskilukujen valossa aiheuttaisi toisaalta geneettistä syrjintää, mikäli testien kokonaisuus pysyy muuttumattomana. Tämä ei vastaa genomilain toivottuja tavoitteita.

Toisessa, laajassa kolmen väestön (Iso-Britannia, Japani ja Suomi, yhteensä 676,000 osanottajaa) tutkimuksessa, jossa kohteena oli odotettavissa olevan eliniän määrittäminen (Sakaue S ym. Nature Medic 2020;26:542-8) todettiin, että eliniän ennustamisessa käytettyjen tavanomaisten kliinisten mittausten ja niitä vastaavien PRS-ennusteiden välillä ei ollut ollenkaan korrelaatiota (artikkelin kuva 2). Tämän voi tulkita johtuvan osittain siitä, että elämänaikaiset muutokset elimistön toiminnassa (joita perinteiset laboratoriotutkimukset mittaavat) eivät tule huomioiduiksi yksilöllisen genomien muodostuttua hedelmöityshetkellä.

Eräät alaa lähellä olevat henkilöt ovat keskusteluissa ehdottaneet myös, että farmakogeneettisesti tärkeiden, muutaman kymmenen lääkeaineiden aineenvaihdunnan kannalta olennaisen geenin tutkiminen olisi perusteltua ehkä jopa lapsiin kohdistuvana seulontatutkimuksena. Tätäkään ei voi pitää taloudellisesti järkevänä toimintana, koska

nämä testit voidaan täysin riittävästi suunnata niille, joille tiettyjen lääkkeiden käyttö (esimerkiksi syövän hoidossa) voi olla aikuisiällä ajankohtaista.

Huolimatta usein toistetuista visioista, tällä hetkellä ei ole tieteellisiä perusteita minkään geneettisen riskilukuprofiloinnin käyttämiseksi kansanterveystyössä, jossa kulmakivenä on koko väestölle suunnattava terveysneuvonta ja perusterveydenhuollon palvelut kliinisten riskitekijöiden (tupakointi, verenpainetauti, voimakas ylipaino, liikkumattomuus, ravintotottumukset jne.) huomioimiseksi. WHO:n kriteerien geneettisen seulonnan toteuttamiseksi (esim. Hall WD ym. PLOS Medicine 2010;7: e1000347) ei ole osoitettu toteutuvan missään eikä miltään osin yhdenkään kansanterveydellisesti merkityksellisen sairauden suhteen.

Kehittyvä tutkimustieto kyseenalaistaa genomitiedon merkityksen

On huomattava, että vasta usean kymmenen vuoden päähän mahdollisesti ajoittuva tiedon käyttötarve saattaa aikanaan joka tapauksessa edellyttää ajankohtaisemman ja muuhun kuin genomitietoon perustuvan testin käyttöä. Genomitieto on vain yksi, hedelmöityshetkellä syntyneen geeniyhdistelmän luonnehdinta, joka ei ota huomioon elämän aikana ympäristö-, elintapa- tai sattumanvaraisten tapahtumien (mutaatiot esim. syövässä) vaikutuksia, jotka toimivat sekoittavina tekijöinä perimän vaikutukselle.

On kyseenalaista, onko genomitieto jo lähitulevaisuudessa niin merkityksellistä kuin nyt ajatellaan. Esimerkiksi uusien deCode Genetics/Amgen -yhtiön tutkimus veren valkuaisaineiden profiloinnista modernilla menetelmällä (4684 valkuaisainetta) osoitti huomattavasti paljon paremman arvion kokonaiskuolleisuuden ennustamisessa kuin tavanomaiset kliiniset menetelmät (Eiriksdottir T ym. Communic Biol 2021;4:758). Siten on kaiken kaikkiaan syytä kysyä, onko genomitiedon kaltaisella varannolla ollenkaan muuta kuin tilapäinen, pian ohimenevä käyttötarve nopeasti etenevällä lääketieteen tieteellisellä tutkimuskentällä. Genomikeskuksen ja genomitietorekisterin perustaminen lakiin nojaten olisi kansainvälisesti erikoinen eikä välttämättä edes vuosikymmenen tarkastelujaksolla kestävä ratkaisu, mihin viittaa esimerkiksi genomistrategian uusimistarve vain 6 vuotta sen laatimisen jälkeen.

Seulontatietojen käyttöön väestötasolla liittyy yhä huonosti ymmärrettyjä ongelmia

Kuten alla harvinaisten periytyvien sairauksien osalta todetaan, niiden diagnostiikkaan on aina liitettävä asianmukainen perinnöllisyysneuvonta, josta huolehtivat perinnöllisyyslääketieteen yksiköt. Mikäli koko väestöön suunnattaisiin genomitietoon pohjaavia seulontatutkimuksia PRS-lukuihin nojaten, nämä tulokset tulisi palauttaa tutkituille. Tämä edellyttäisi perinnöllisyysneuvontaa, josta nykyisen sairaanhoitojärjestelmän puitteissa voisivat huolehtia perinnöllisyysklinikat. Uuden ammattiryhmän luominen tämän jo olemassa olevan lääketieteen erikoisanalyytikko-ammattiryhmän ulkopuolelle on tuskin perusteltavissa.

Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin viitanneet siihen, että genomitiedon vastaanottamisella voi olla voimakkaita ja kielteisiä psykologisia vaikutuksia jopa täysin terveille ihmisille. Turnwaldin ym. tutkimuksessa (Nature Hum Behav 2019;3:48-56)

osoitettiin, että tieto geneettisestä riskistä vaikutti kielteisesti sellaisten yksilöiden fysiologiseen suorituskykyyn, joille oli kerrottu sen olevan geenitestin perusteella keskimääräistä heikompi, vaikka heidän ennen geenitestiä mitattu suorituskykynsä oli parempi (nosebo-vaikutus).

Geenitestien tulosten palauttamista koskeva tutkimustieto on tällä hetkellä riittämätöntä, eikä väestötason genomitiedon käyttöön voida katsoa olevan perusteita. Erään kotimaisen, GeneRISK-hankkeen osanottaja-aineistoon perustuvan tutkimuksen mukaan (Snell K & Helen I, *Sociol Health Illn* 2020;42:496-509) geenitieto vastaanotettiin lähinnä selittäjänä terveydentilalle sen sijaan, että se olisi inspiroinut terveyskäyttäytymisen muutoksia. Geneettisen riskin kertomisen ei ole myöskään muissa tutkimuksissa todettu vaikuttavan myönteisesti elintapoihin. Siten nyt käytettävissä oleva tutkimustieto ei kiistattomasti puolla ennakoivien geenitestien käyttöä terveillä kansalaisilla.

Harvinaisten, selvästi perinnöllisten sairauksien tunnistus ja hoito ovat Suomessa jo toimivaa arkipäivää eikä niistä kertyvä geenitieto ole kasvustrategian kannalta olennaista

Suomen kaikissa yliopistosairaaloissa toimii perinnöllisyyslääketieteen yksikkö, ja niiden lisäksi erikoisalan palveluja tarjoavat Väestöliiton perinnöllisyysyksikön seuraaja, Harvinaiskeskus Norio sekä Folkhälsan, joka tarjoaa palveluja erityisesti ruotsin kielellä Helsingissä. Näiden yksikköjen toiminta on vakiintunutta, ja kohdennettujen geenitestien käyttö on niissä arkipäiväistä. Esimerkkeinä mainittakoon suomalaisen tautiperinnön ja lukuisien muiden perinnöllisten tautien tarkka diagnostiikka mutaatioiden tunnistamisella, kokonaisten sairausryhmien, kuten sydänlihassairauksien tarkka diagnostiikka geenitestipaneeleilla, sekä vaikeasti syntymästä saakka monivammaisten diagnostiikka genomilaajuisilla tutkimuksilla, kuten eksomisekvensoinnilla. Näissä syntyvät genomitiedot kuuluvat tavanomaisena osana tehtäviin diagnostisiin tutkimuksiin, joiden tulokset säilytetään asianmukaisesti sairaalayksiköissä ja tutkimuksiin liittyy aina asianmukainen perinnöllisyysneuvonta. Näiden keskittämisestä kansalliseen tietokantaan ei ole nähtävissä hyötyjä.

Mainittakoon, että suurin osa maassamme tällä hetkellä terveydenhuollossa syntyvästä genomitiedosta kertyy juuri tällaisten harvinaissairauksien tutkimusten kautta. Samalla on myös todettava, että näiden tietojen mahdollinen kaupallisesti kiinnostava terveydenhuollon kasvustrategiaa edistävä arvo on hyvin vähäinen.

Lakiehdotuksesta puuttuu kokonaan taloudellisten vaikutusten arviointi Genomikeskuksen ja genomitietorekisterin kustannuksista sekä realistinen arvio niiden hyödyistä

Yksi olennainen arvioinnin kohde vaikutuksiltaan laajan lakiesityksen tai lakikokonaisuuden kannalta (Genomikeskus ja genomitietorekisteri) on niiden taloudellisten toimintaedellytysten ja talousvaikutusten arviointi. Aiemmassa, v. 2018 lakiehdotuksessa, joka oli lausuntokierroksella 8.6.-3.8.2018 oli kirjattu, että ”Yhden henkilön koko genomi on suuruusluokaltaan 200 gigatavua (GB). Genomista johdetun yhden varianttitiedoston suuruus on noin 100 GB henkilöä kohden. Sadantuhannen henkilön varianttikuvaukset edellyttäisivät siten tilaa noin 10 petatavua (PB)” ja edelleen, että ”Kanta-järjestelmässä on

tällä hetkellä noin 1,5 PB tietoa, mikä on suuruusluokaltaan huomattavasti vähemmän kuin mitä genomitiedon tallennus edellyttäisi. Kantaan olisi kuitenkin mahdollista tallentaa myös genomitietoa, mutta tallennustekniikkaan tulisi käyttää eri teknologiaa kuin Kanta-palveluissa ja pakatun tiedon avaamiseen tarvittaisiin algoritmeja.” (lakiesitys STM/4454/2016, STM086:00/2016, s. 60-61).

Nyt käsillä olevassa lakiesityksessä ei näihin arvioihin ole palattu. Pidän erikoisena, että lakiesityksen kohteena oleva Genomikeskus saisi toimeksiannon valmistella genomitietorekisteriä, jonka sisältämä tietomäärä vain väestön kymmenyksen osalta vastaisi noin 30-kertaisesti nykyisen koko väestön Kanta-järjestelmän tallennustarvetta. On mahdollista, että tiedon pakkauksessa voidaan olla vielä taloudellisempia, mutta asia tulisi selvittää. Aiemman lakiesityksen tekstissä on viitattu siihen, että ”pakatun tiedon avaamiseen tarvittaisiin algoritmeja”, joka puolestaan vaatii huomattavaa laskentakapasiteettia puhtaan tallennuskapasiteetin lisäksi. Mitään näistä arvioista ei ole päivitetty ajankohtaisiksi eikä niiden hinnasta ole esitetty lukuja lakiesityksen tueksi.

Sen sijaan nyt käsillä olevan lakiesityksen s:lla 68 todetaan, että ”Ehdotus vaikuttaisi kotitalouksien käyttäytymiseen kuitenkin välillisesti terveydenhuollon pitkän aikavälin kustannusten laskemisen kautta, mikä heijastuisi myös palvelujen kehittämiseen, jossa painopiste tulee kasvavassa määrin olemaan ennaltaehkäisevissä toimenpiteissä. Genomitiedon tehokkaan käytön ennakoidaan pitkällä aikajänteellä laskevan diagnostiikan ja lääkehoidon hintaa.” Kuten yllä olen todennut, tälle ajatukselle ei ole nähtävissä eikä esitettävissä tieteellistä tukea.

Vaikutukset yritystoimintaan

Lakiehdotuksessa todetaan edelleen s:lla 69, että ”Lakiehdotuksella on todennäköisesti vaikutuksia pieniin ja keskisuuriin yrityksiin, uuden yritystoiminnan aloittamiseen sekä yritysten kasvumahdollisuuksiin siltä osin kuin yritykset toimivat kuluttajille suunnatuilla geneettisen analyysien markkinoilla.” ja edelleen, että ”Lakiehdotuksen vaikutukset yritysten investointeihin tai tutkimus- ja kehittämistoimintaan ja innovaatioihin on arvioitu positiivisiksi. Ehdotettu Genomikeskus kuuluisi toteutuessaan rakenteilla olevaan terveysalan ainutlaatuihin innovaatioekosysteemiin, jonka tarkoituksena on luoda yrityksille ja muille toimijoille uudenlaisia mahdollisuuksia ja kasvuedellytyksiä genomiikan alueella sekä koko terveysalalla.”... ja... ”Esimerkiksi genomitietorekisterin luominen sekä mahdollisuus yhdistää genomitietoja muihin terveystietoihin toisilaisissa tarkoitetun keskitetyn lupahallinnon kautta houkuttelee tieteellistä tutkimusta tekeviä yrityksiä ja luo samalla suomalaisille yrityksille uusia liiketoimintamahdollisuuksia yhteistyön kautta.”

Lakiehdotuksen s. 64 mainitaan Finngen-hanke. Se on ”noin 60 miljoonan euron kansainvälinen 6-vuotinen suurhanke, joka tuottaa genomitietoa 500 000 suomalaisesta eli 10% Suomen väestöstä. FinnGen-projektista biopankkeihin palautuvan genomitiedon avulla voidaan ensivaiheessa toteuttaa ensimmäisiä väestötasoisia tutkimuksia tulosten integroimisesta osaksi kliinistä päätöksentekoa ehdotetun genomilain tavoitteiden mukaisesti. Näiden ensivaiheen toteutusten on suunniteltu tapahtuvan Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen Helsingin toimintojen ohjaaman projektin kautta.”

Tiedossani on tällä hetkellä yksi genomiikan alalle perustettu start-up-yritys, joka sopii näihin liiketoimintamallin kuvauksiin. Tämä on v. 2019 San Fransiscossa 191 miljoonan dollarin peruspääomalla aloittanut Maze Therapeutics (<https://mazetx.com/>), joka on mukana Finngen-hankkeessa yhtenä yli kymmenestä lääketieteellisestä yrityksestä ([https://www.finngen.fi/fi/hankkeessa mukana](https://www.finngen.fi/fi/hankkeessa_mukana)) ja jonka viidestä perustajasta yksi toimii myös Finngen-projektin tutkijana. On siten ilmeistä, että visio genomitiedon hyödyllisyydestä kansainväliselle lääketieteellisyydelle ja yritystoiminnalle on toteutunut, mutta esimerkkejä vastaavaa kotimaista yritystoimintaa stimuloivasta vaikutuksesta on vielä niukasti ainakaan yleisessä tiedossa.

Lakiehdotuksen jatkovalmistelussa olisi paikallaan koota ja arvioida yksityiskohtaisemmin jo havaittuja mahdollisia myönteisiä vaikutuksia kasvustrategian suhteen, joita lain perusteluissa esimerkiksi nostetun Finngen-hankkeen osalta pitäisi olla olemassa sen edettyä jo yli puoleen väliin.