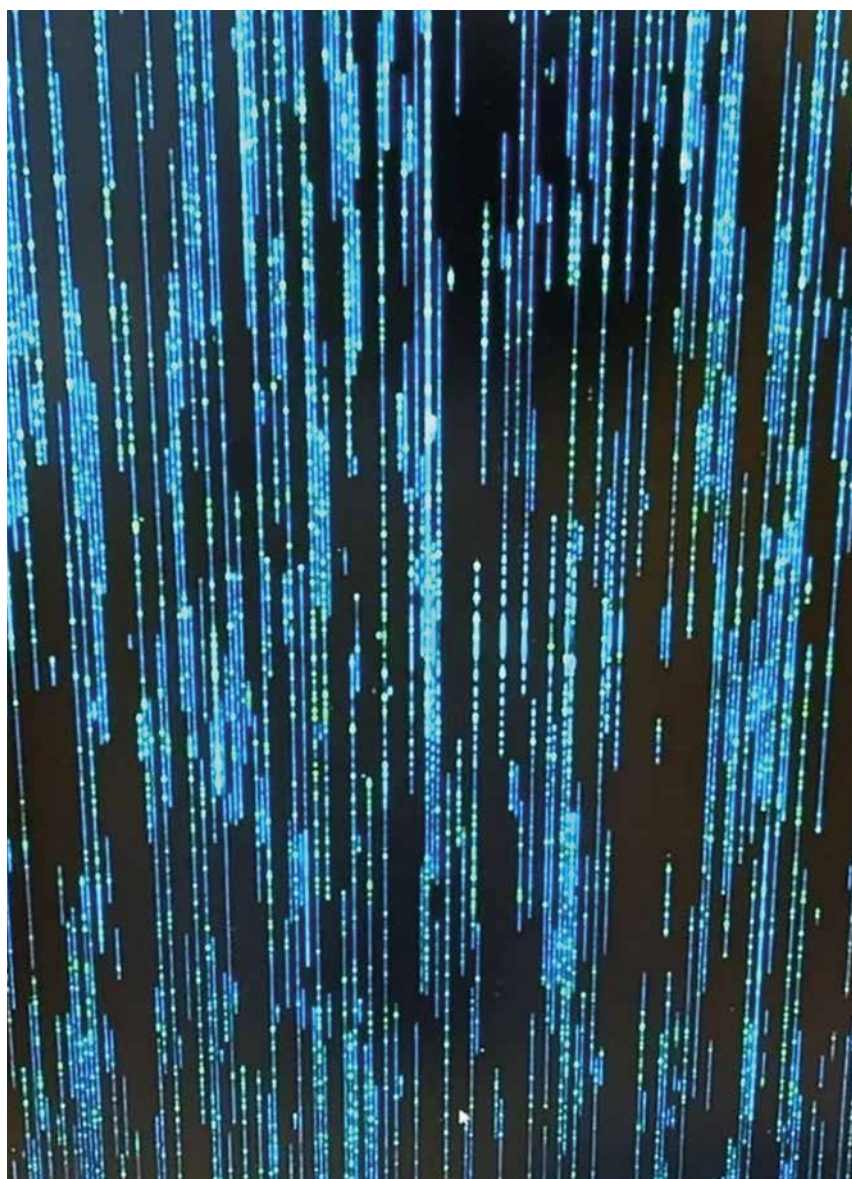


Finska Läkaresällskapets Handlingar



1/2023
Årg. 183

**Den medicinska
genetiken – nuläge
och vägval**



Etiska, sociala och
juridiska synpunkter

Gendiagnostik

Cancergenetik

Forskningsresultat
– klinisk och
kommersiell
användning

Nobelpriset 2022

Omslagsbilden visar enzymatiskt märkta långa DNA-molekyler visualiserade med en Saphyr-analysator (Bionano Genomics). De märkta DNA-molekylerna körs linjärt in i nanoporer med hjälp av elektrofores och analysatorn avbildar de enskilda DNA-molekylerna cykliskt. Här syns en liten del av en individs genetiska data.
Figur: forskardoktor Tuomo Mantere.

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årg. 183 Nr 1, 2023

Tema: Den medicinska genetiken – nuläge och vägval
Specialredaktörer Juha Kere och
Carina Wallgren-Pettersson

Tom Pettersson: Ledare	2
Juha Kere, Jukka Moilanen och Carina Wallgren-Pettersson: Introduktion: Medicinsk genetik i stillbild: kunskap och tillämpningar 2023	4
Carina Wallgren-Pettersson, Tanja Saarela och Jukka Moilanen: Bör etiken inom genetiken stöpas om för att passa in i en skön ny värld?	6
Heta Tarkkala och Karoliina Snell: Sociala synpunkter på användningen av genetiska data inom vården och i samhället	14
Marjut Salokannel: Lagarna bakom generna – genetiska uppgifter och det föränderliga europeiska regelverket	20
Eveliina Salminen: Nya möjligheter för diagnostik av monogena sjukdomar med genetiska analysmetoder	29
Tom Wiklund: Gendiagnostik inom klinisk onkologi	35
Päivi Peltomäki: Framgångshistorier och utmaningar inom cancertgenetiken	43
Aarno Palotie, Mari Kaunisto and Mark Daly: The FinnGen project, a unique resource for genetic discoveries	50
Juha Kere och Juhani Knuuti: Vad duger polygena riskestimat och sällsynta mutationer till?	56
Eevi Ahveninen och Juha Kere: Kommersiella gentest: en översikt över företag på marknaden i Finland	61
Alfabetisk minitesaurus över genetiska termer.....	67
Antti Sajantila: Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2022 till Svante Pääbo – pionjär inom paleogenomiken	69
Mardy Lindqvist: Jan Lindsten har hisnande perspektiv på den genetiska utvecklingen	74
Simon Granroth och Anna-Elina Lehesjoki: Folkhälsans Albert de la Chapelle-pris i medicinsk genetik delades ut för första gången	78
Kalevi Kairemo: Bokrecension: Markus Ahlskog: Katsaus Suomen varhaiseen atomihistoriaan	80
Pris	84
Finska Läkaresällskapets årsberättelse 2022	85
Skattmästarens berättelse 2022	86
Bibliotekskommitténs berättelse 2022	88
Finska Läkaresällskapets forskningsunderstöd 2023	89



Redaktion

Huvudredaktör

Tom Pettersson
Tfn 040 719 5375
E-post tom.pettersson@helsinki.fi

Redaktörer

Minna Kylmälä, Nina Linder,
Peter Nyberg, Patrik Schroeder
(översättning), Lena Sjöberg
och Victoria Webster

Språkgranskare

Margareta Gustafsson. E-post
margareta.gustafsson@kolumbus.fi

Finska Läkaresällskapet

Kanslissekreterare

Pamela Edgren
Johannesbergsvägen 8
00250 Helsingfors
Tfn 09 4776 8090
E-post kansliet@fls.fi
Hemsida www.fls.fi

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8
00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501 (tryckt)
ISSN 2242-4318 (webbsida)
Utgives av Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2023

Återanvändning av material

Finska Läkaresällskapets Handlingar har upphovsrätt till material som publiceras i tidskriften. Tillstånd att återanvända publicerat material för i första hand akademiskt och vetenskapligt syfte beviljas från fall till fall. Begäran ska först ställas till författaren som tillsammans med eventuella medförfattare ska ge sitt samtycke. Därefter ställs begäran och slutligt tillstånd till redaktionssekreteraren eller huvudredaktören.

Förändrat sjukdomspanorama ställer nya krav på hälso- och sjukvården

Albert de la Chapelle, Finlands första professor i medicinsk genetik och hedersmedlem i Finska Läkaresällskapet, publicerade 1975 en artikel med rubriken *Medicinsk genetik – forskarens eldorado?* i Medicinarklubben Thorax tidskrift *Meditriina*. I artikeln ingick ett schema som illustrerade den relativa betydelsen av genetiska och icke-genetiska faktorer vid uppkomsten av sjukdomar. Längst till vänster i schemat fanns de monogent betingade sjukdomarna och längst till höger fanns infektionssjukdomarna, där genetiska faktorer till synes spelade en underordnad roll. Författaren ansåg det möjligt att nya forskningsresultat kommer att leda till att infektionssjukdomarna flyttas ett stycke närmare de genetiskt betingade sjukdomarna. Hans förutsägelse har visat sig vara riktig: mottagligheten för mikroorganismer och i synnerhet den kliniska bilden vid infektioner bestäms i betydande utsträckning av genetiska faktorer.

Bland de forskningsområden som var aktuella på 1970-talet framhöll de la Chapelle Finlands säregna anrikning av genetiska sjukdomar som är sällsynta eller helt okända i andra länder, det vill säga de sjukdomar som går under namnet ”det finländska sjukdomsarvet”. Gruppen består av ett fyrtiotal ärftliga sjukdomar, vars fenotyp beskrevs i detalj under den senare hälften av 1900-talet och vars genetiska etiologi sedermera tack vare molekylärgenetiska metoder har kunnat identifieras. de la Chapelle tog också upp det faktum att vissa andra ärftliga sjukdomar, som i en del länder är vanliga eller anrikade, nästan helt saknas i Finland. Som exempel nämnde han

cystisk fibros och fenylketonuri. Anrikningen och bristen på anrikning har samma orsaker: det sätt på vilket landet koloniserades, det ringa antalet urinvånare, sammansättningen av deras genpool och isoleringen.

Under de senaste årtiondena har sjukdomspanoramat i vårt land förändrats till följd av globalisering och ökad invandring. Många infektionssjukdomar och en del ärftliga sjukdomar som tidigare varit ovanliga eller aldrig varit en del av vårt sjukdomspanorama träffar vi nu på i ökande omfattning. Till dem hör genetiskt betingade hemolytiska anemier och vissa inflammatoriska sjukdomar.

Importerade genetiskt betingade hemolytiska anemier kan bero på en störning i hemoglobinsyntesen eller på enzymbrist. Bland de förra märks talassemier och sickelcellanemi, vilka nedärvs recessivt, och bland de senare brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD), som är en X-kromosomal sjukdom. Alfatalassemier förekommer främst i Sydostasien och Västafrika, medan betatalasemiernas utbredningsområde sträcker sig från Medelhavsområdet över Arabiska halvön och Indien till Sydostasien. Sickelcellanemi förekommer framför allt i de malariaendemiska områdena i Afrika, vilket skulle tyda på att sjukdomen har en viss skyddande effekt mot malaria. Vid talassemier ses hemolys av varierande svårighetsgrad och ofta mikrocytär anemi, som måste skiljas från järnbristanemi. Sickelcellanemi orsakar ett brett spektrum av symtom, där de centrala fynden är kronisk hemolytisk anemi och hypoxi

i parenkymatösa organ till följd av försvagad perfusion.

Liksom sickelcellanemi påträffas brist på G6PD i de malariaendemiska områdena. Vid G6PD-brist orsakas hemolytiska episoder av faktorer som kan ge upphov till oxidativ stress. Sådana faktorer är infektioner och läkemedel, bland andra antimalariamedel, nitrofurantoin, sulfa och acetylsalicylsyra. Favism, det vill säga hemolys efter intag av bondbönor, har varit känd sedan antikens dagar.

Familjär medelhavsfeber är vanligast hos personer med ursprung i östra Medelhavsområdet. Sjukdomen, som i typfallet nedärvs recessivt, utmärks av återkommande kortvariga skov av hög feber i kombination med peritonit, pleurit, artrit, erysipelasliknande hudutslag och allmänna symtom på inflammation. Den kliniska bilden kan vara svår att skilja från akut appendicit. En multifaktoriell inflammatorisk sjukdom som sannolikt kommer att påträffas allt oftare hos oss är Behçets sjukdom, också känd redan under antiken. Sjukdomen är vanligast i östra Medelhavsområdet och längs den gamla Sidenvägen. Som orsak till feber och andra inflammationssymtom ska ändå möjligheten av smittsamma sjukdomar i första hand beaktas.

När sjukdomspanoramata förändras behöver de som arbetar inom vården anpassa sig till situationer där de förväntas ta hand om personer med sjukdomar, som endast ytligt behandlats i deras grundutbildning. Att bemöta patienter från andra kulturer ställer nya krav på läkare och sjukskö-

tare. Det är inte bara kunskapsluckor som måste fyllas och språkliga svårigheter som måste övervinnas, utan det gäller att inse att en människas kulturella bakgrund i hög grad bestämmer hennes uppfattning av och förhållningssätt till hälsa och sjukdom. I en del kulturer betraktas den västerländska medicinen med misstro, medan folkmedicinen och traditionella behandlingsmetoder har stor betydelse. Kvinnans och barnens ställning i familjen varierar mycket från kultur till kultur. Upplevelsen av smärta är som känt i hög grad kulturbunden. För patienter från andra kulturer kan det vara nödvändigt att reservera mera tid än vanligt på mottagningen för att de ska kunna ta till sig all information som meddelas och för att en förtroendefull relation ska kunna byggas upp. I fall av bristande läskunnighet måste all information också ges muntligt. När det gäller ärftliga sjukdomar ställs många frågor på sin spets. Här spelar faktorer som värderingar, trosuppfattningar, konsangvinitet och eventuella skuldkänslor hos föräldrar ofta en betydande roll.

Det skulle vara angeläget att yrkesverksamma inom hälso- och sjukvården redan under sin grundutbildning vid universitet och yrkeshögskolor bibringades färdigheter att respektfullt och fördomsfritt bemöta patienter från andra kulturer. Finska Läkaresällskapet och Medicinarklubben Thorax är värda en eloge för sitt initiativ att våren 2023 ordna en gemensam temakväll om mångkulturalitet på läkarmottagningen.

Tom Pettersson

Medicinsk genetik i stillbild: kunskap och tillämpningar 2023

Finska Läkaresällskapets Handlingar publicerade sitt andra temanummer om medicinsk genetik 2008, för femton år sedan. Det första utkom 1991 med Albert de la Chapelle som specialredaktör. År 2008 påpekade Johan Lundin i sin ledare att fem år hade förflutit sedan genomsekvensen första gången blev färdig (1). Förra året, 2022, publicerades sekvensen för det mänskliga genomet på nytt, denna gång utan några återstående luckor. Det var nu fråga om version T2T, telomere-to-telomere, alltså 3 055 miljarder baspar bestående av 23 hela autosomsekvenser och X-kromosomen (2). Nu är vi på sätt och vis framme.

Därför är det dags att återkomma till Johan Lundins sista mening i ledaren: Hur värdefull den genetiska informationen i grund och botten är, återstår att se. Vi har ställt frågan till både kliniker och grundforskare och fått aktuella svar från hela nitton författare i form av tolv artiklar. Artiklarna täcker in den kliniska användningen av gentester vid monogena sjukdomar, gendiagnostiken inom klinisk onkologi och tillämpningen i form av kommersiella gentester. Det stora finländska projektet FinnGen presenteras. I två artiklar diskuteras sociala synpunkter på användningen av genetiska uppgifter inom vården och i samhället samt juridiska aspekter på användningen och skyddet av genetiska uppgifter i förhållande till det europeiska regelverket. Etiska frågor, som pockar på uppmärksamhet i och med den alltmer omfattande användningen av personliga genetiska uppgifter, ställs och besvaras.

Framgångssagor och besvikelser inom cancerforskningen presenteras, och två artiklar diskuterar nyttan och användningen av polygena riskestimat och sällsynta mutationer. Vi tar med en intervju med en veteran inom medicinsk genetik i Sverige, Jan Lindsten, samt en presentation av Nobelpristagaren i fysiologi eller medicin 2022, Svante Pääbo.

Självklart kan innehållet i sin helhet bara bli ett ytskrap på allt som har hänt och allt som är på gång. Den kliniska genetiken, molekyलगenetiken och genomiken har utökats med ett antal nya -omiker som grundar sig på nya och känsliga metoder. Det går numera bra att sekvensera hela genomet hos enstaka individer till en mycket rimlig kostnad, under 1 000 euro. DNA-sekvensinformationen i databaser växer exponentiellt. Vi kan sekvensera de uttryckta generna – transkriptomet – i enstaka celler, även i vävnader med intakt struktur. Dessutom vet vi vilka gener som uttrycks under de första dagarna efter befruktningen, när det individuella genomet för första gången blir verksamt.

Vi vet att genuttrycket regleras av tidigare okända förstärkarelement (eng. enhancers), som samlokaliseras med de flesta varianter man konstaterat vara associerade med sjukdomar. Katalogen över helgenomtäckande associationsstudier (GWAS) listar nu över 6 000 publicerade studier som har identifierat över 400 000 associationer med över 5 000 olika egenskaper eller sjukdomar (3; <http://www.ebi.ac.uk/gwas/>).

Bioinformatiken har alltså blivit nyckelkunskap för unga forskare, allt medan maskininlärning och artificiell intelligens används som nya tolkningsmetoder.

Det går inte längre att greppa mera än en bråkdel av den oerhört breda forskningsfronten och det snabbt växande antalet utvecklingsprojekt inom läkemedelsindustrin. Den genetiska informationen har visat sitt värde på många sätt, men har också bjudit på överraskningar.

Förra året, 2022, publicerades även en annan grundläggande studie förutom den kompletta genomsekvensen. Kroppslängden, som alla känner till i och med barnens tillväxtkurvor, är i hög grad ärftlig – den genetiska komponenten är alltså stor. I en genetisk associationsstudie med 5,4 miljoner deltagare kunde forskarna identifiera 12 111 oberoende nukleotidpolymorfier (SNP), som tillsammans med de tätt associerade grannmarkörerna täcker 21 procent av hela genomet. Tillsammans förklarar dessa polymorfier i stort sett hela den teoretiska genetiska komponenten, sammanlagt 40 procent av kroppslängdsvariationen hos européer. En viktig slutsats var dock att dessa varianter kan förutse bara 10 till 20 procent av variationen i kroppslängden hos individer med ursprung i Asien och Afrika (4). Förklaringen måste vara att även om kroppslängden hos personer från dessa världsdelar troligen kontrolleras av i stort sett samma gener, har den genetiska driften förändrat den allmänna

profilen av associerade varianter. Slutsatsen är viktig med tanke på andra komplexa egenskaper och sjukdomsrisker.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har publicerats sedan 1841 och innehållet skapar en historisk bildserie av aktuella frågor inom medicinen och forskningens utveckling. Det är tanken på en dokumentation av nuläget, på många sätt ett brytningsskede, som har motiverat oss specialredaktörer. Vår strävan har varit att i detta nummer ge ett tvärsnitt av den snabba utvecklingen i och med vårt val av skribenter, var och en med sina respektive erfarenheter och visioner. Ingen kunde realistiskt förutse den utveckling som har skett under de femton år som förflutit sedan det senaste temanumret. Ännu svårare skulle det vara att nu förutspå var vi kommer stå i fråga om tillämpningar av gen- och genominformation 2038, femton år efter det att det här numret publiceras.

**Juha Kere, Jukka Moilanen och
Carina Wallgren-Pettersson**

Referenser

1. Lundin J. Bortom genomet. Finska Läkaresällskapets Handlingar 2008;168:2–3.
2. Nurk S, Koren S, Rhie A, Rautiainen M, Bizikadze AV, Mikheenko A, Vollger MR, et al. The complete sequence of a human genome. *Science* 2022;376: 44–53.
3. Sollis E, Mosaku A, Abid A, Buniello A, Cerezo M, Gil L, Groza T, et al. *Nucl Acids Res* 2023; 51: D977–D985.
4. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, Sidorenko J, Bartell E, Sakaue S, Graff M, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature* 2022;610:704–26.

Bör etiken inom genetiken stöpas om för att passa in i en skön ny värld?

CARINA WALLGREN-PETTERSSON, TANJA SAARELA OCH JUKKA MOILANEN

Närmar vi oss i dagens samhälle en dystopisk vision med Finland som ett land där individens rättigheter är underställda kollektivets intressen? I en sådan dystopi skulle invånarnas självbestämmanderätt, denna hörnsten i öppna demokratier, få ge vika för åtgärder "för det allmänna bästa". Detta bästa skulle definieras av statliga myndigheter. Ett exempel är att invånarnas genuppsättningar i kombination med deras personliga hälsouppgifter utan frivilligt eller informerat samtycke av personerna själva, redan nu används som material för forskning och innovation i Finland och utomlands. En närmare granskning av den nu aktuella, officiella genomstrategin och de bakomliggande visionerna visar i alla fall att hållbara motiveringar och vetenskaplig grund saknas för detta påstådda "allmänna bästa" – som trots det anses motivera kringgåendet av självbestämmanderätten.

Artikeln granskar denna hotbild utgående från de etiska principer som sedan efterkrigstiden varit rådande inom hälso- och sjukvården och särskilt inom genetiken, det vill säga principen om att inte skada, att generera nytta, att respektera patientens integritet och självbestämmanderätt och att värna om likaberättigande, diskuterar det framkastade behovet av en ny etik i ljuset av de officiella framtidsstrategier som lagts upp för Finland och uppmanar till en kollegial diskussion inom läkarskrået om hur en god tillämpning av genetiken bör se ut i framtiden.

Introduktion

Social- och hälsovårdsministeriets genomstrategi ("Bättre hälsa via genomdata", uppdaterad och publicerad 1.2.2023) och de utstakade målen och förslagen till åtgärder har väckt förvåning, bestörtning och misstro bland pro-

fessionella inom genetikens område. Exempelvis nämns ett behov av att få reda på hur genetiska undersökningar idag används inom den specialiserade sjukvården, trots att dessa siffror redan nu finns lätt tillgängliga på de genetiska klinikerna. En allvarigare sak är att man i strategin fortfarande lägger fram planen på en politiskt styrd myndighet, till vars uppgifter det skulle höra att locka internationell företagsverksamhet till den finländska marknaden och "utveckla, bedöma och uppdatera de etiska principerna inom området".

Strategin och ett flertal lagförslag under de senaste åren, såsom lagen om sekundär användning av personuppgifter inom social- och hälsovården, revideringen av biobankslagen och lagförslaget om inrättandet av ett genomcenter, kan läsas så att Finland med stöd av nya lagar och en stor satsning i form av skattepengar skulle generera genetiska sekvensdata om hundratusentals invånare och samla dessa data och andra hälsouppgifter hos en politiskt tillsatt och styrd myndighet – allt detta med

SKRIBENTERNA

Carina Wallgren-Pettersson, docent. Överläkare, Folkhälsans genetiska klinik 1995–2021, forskningsgruppsledare, Folkhälsans genetiska institut och Helsingfors universitet, Biomedicum Helsinki

Tanja Saarela, med.dr. T.f. överläkare och linjechef, genetiska polikliniken, Kuopio universitetssjukhus

Jukka Moilanen, professor i medicinsk genetik, Uleåborgs universitet och överläkare, ansvarsområdet genetik, Uleåborgs universitetssjukhus

hänvisning till ”det allmänna bästa”. Detta skulle göras utan personens samtycke till något annat än själva provtagningen och utan hänsyn till individens självbestämmanderätt. Uppgifterna skulle sedan överlätas till finländska och multinationella forskningsgrupper och bolag för forskning och innovation. I fråga om barn skulle föräldrarnas samtycke för provtagning gälla även när barnet blivit myndigt och samtycket skulle inte kunna återkallas genom en enkel anmälan.

Vidare föreslås en stor samhällelig satsning på prevention av multifaktoriellt orsakade sjukdomar. Trots att genetiska faktorer endast spelar en liten roll för uppkomsten av dessa sjukdomar (1), skulle de enligt strategin förebyggas genom att friska personer ända från barndomen screenas för genetiska markörer. Sedan skulle personliga riskestimater beräknas utifrån markörerna (polygena riskestimater).

Sitra bidrar med en vision om tillväxt och ökad konkurrenskraft inom vårdsektorn i Finland fram till 2030 (Suomen terveystalokasvuun ja kilpailukykyyn visio 2030). Enligt den ska hälften av vårdsektorns budget användas till förebyggande vård för att hålla 80 procent av befolkningen frisk, förslagsvis via användning av genomdata, hälsouppgifter, artificiell intelligens, appar och innovationer. Sitras vision målar upp omfattande genetisk screening av befolkningen, där ”invånarnas genetiska uppgifter kan liknas vid en omfattande nationell genomdatabas” (skribenternas översättning), som om det vore nödvändigt med tanke på screeningen att samla alla uppgifter i en nationell databas och som om screening vore det enda sättet att utföra presymtomatisk genetisk testning. Den befintliga hälso- och sjukvården inklusive de genetiska klinikerna förbigås, eftersom man föreställer sig att befolkningen blir friskare genom en omfattande ”preventiv” verksamhet utanför vårdsektorn. I visionen framhålls dessa hypotetiska hälsofördelar för befolkningen, men visionen lägger mindre tydligt fram vilka fördelar andra aktörer, särskilt industrin, förväntas få.

Kan stora hälsofördelar verkligen uppnås med hjälp av dessa appar och innovationer, som en biprodukt av denna tillväxtstrategi för hälso- och sjukvården? Behövs den vedertagna medicinen inte längre? Ska beslut om satsningar på denna typ av hälsostategi faktiskt fattas utan att det finns en vetenskaplig grund? Om en genomdatabas ändå ska inrättas kunde man, enligt Sitra, använda det

befintliga FinnGen-materialet, trots att dess användbarhet inom genetisk diagnostik är begränsad vad gäller de sällsynta genetiska varianterna. Det är de som orsakar största delen av de genetiskt betingade sjukdomarna (2).

Det bör även noteras att många, i samma veva som riskestimaten tas fram, utan att ha bett om det skulle få kännedom om någon allvarlig monogen sjukdom som de löper risk att insjukna i. Dessutom skulle släktingar kontaktas, och rätten att inte veta vore ett minne blott. Registren med genetiska och andra data i kombination med artificiell intelligens skulle också kunna användas för att dra många slags slutsatser om invånarna, även otippade sådana. Människans genomiska sekvensdata kan inte anonymiseras (3). De innefattar alla individuella egenskaper som bestäms av gener, även biologiskt släktskap, vilket innebär att en befolkningsdatabas med sådana uppgifter även skulle kunna fungera som faderskapstest för hela befolkningen.

I strategin föreslås det också att den föreslagna myndigheten ska ansvara för att främja och samordna forskningen på området och backa upp industriell innovation.

Närmar vi oss här sådana dystopier som tidigare skissats upp i filmen *Gattaca* eller i böckerna *Du sköna nya värld* (*Brave New World*), 1984 och *Kallocain?* Den världen känns inte så avlägsen nu när den föga uppdaterade versionen av ministeriets tidigare strategi har publicerats. Den fäster så gott som obefintligt avseende vid enskilda människor och deras rättigheter och behov och fokuserar främst på hur deras genetiska uppgifter bäst och effektivast kan användas och utnyttjas.

Både Sitras vision och den uppdaterade genomstrategin talar visserligen om etikens etik. Enligt Sitra innebär etik i detta fall att man ser till att social- och hälsovårdsuppgifter är säkerställda och att datasäkerheten upprätthålls samtidigt som man förverkligar möjligheten att använda dessa data inom vården och i förebyggande syfte samt inom forskning och innovation. Allt medan aktörer inom vården styrs av juste dataekonomi. I genomstrategin å sin sida förs det fram att etiska principer bör upprättas för nationell användning av genetiska uppgifter. Principerna skulle bedömas och uppdateras av en myndighet, till vars uppgifter det också skulle höra att stödja företag och locka dem till den finländska marknaden för hälsouppgifter.

Etiken inom genetiken – ”gen-etiken”

Den etiska grunden för vård och forskning inom medicinen och genetiken lades vid tiden strax efter andra världskriget.

Under tiden mellan världskrigen, eugenikens tid, gjordes steriliseringar av ”undermåliga individer” i syfte att förbättra folkhälsan och ”rasen” även i de nordiska länderna, inklusive Finland, hos oss så sent som 1970. I Nazityskland utfördes skadliga försök på människor och systematiska massmord, delvis med samma grundtanke.

Mot denna bakgrund upprättades i samband med rättegången i Nürnberg den så kallade Nürnbergkoden för hur personer som deltar i forskningsprojekt ska behandlas. Dessa tankegångar genomsyrar också de etiska principer som under efterkrigstiden sammanställdes för medicinsk verksamhet i allmänhet, baserade på respekt för individens integritet och okränkbarhet och på samtycke efter adekvat information om alla risker, även potentiella risker, som deltagarna i forskningsprojekt kan utsättas för (Helsingforsdeklarationen 1965, uppdaterad 2017). Både medicinsk verksamhet och forskning ska bygga på respekt för individens självbestämmanderätt, skydd för privatlivet och likaberättigande. De anställda inom medicinska verksamheter ska tillämpa konfidentialitet, icke-direktivitet (eng. non-directiveness) och vägande av nytta mot skada för varje individ; *primum est nil nocere* (4). Dagens genetiska kliniker har sina rötter i eugeniken och alla som arbetar där bör därför vara särskilt observanta på riskerna med tankegångar som hotar att prioritera samhällets eller kollektivets bästa på bekostnad av individens rättigheter (5).

De efterkrigstida principerna och deras tillämplighet är vid det här laget väl undersökta och beprövade (6). De är desamma inom den medicinska genetiken som inom andra specialiteter, men eftersom genetiken tar sig an särskilt känsliga frågor ställs det extra höga krav på att hålla sig strikt till de vedertagna principerna. Genetiken skiljer sig från andra specialiteter bland annat i och med att en diagnos direkt kan beröra även familjemedlemmar och andra släktingar, att insjuknande kan förutses (premorbid eller presymtomatisk testning) och att det sällan finns någon botande behandling. De här aspekterna väcker alltid känslor. För presymtomatisk testning finns det ett särskilt tillvägagångssätt i syfte att säkerställa frivillighet, medvetna val och

frihet från påtryckning, särskilt om testningen gäller ett tillstånd, där det inte finns vare sig profylax eller botande behandling (7).

På senare tid har det hävdats att genetiska uppgifter om individer har blivit all dagliga allteftersom kännedomen om våra gener har ökat. I denna anda föreslås alltså nu något som i praktiken innebär presymtomatisk testning utan föregående rådgivning för stora delar av befolkningen. Men vi som arbetar med personer som drabbats av genetiska sjukdomar har inte sett några tecken på en sådan trivialisering. Anonymisering av genetiska sekvensdata är heller inte möjlig (3, 8), i motsats till vad som ofta sagts på senare tid. Människan har inte förändrats i grunden. En person som har blivit diagnostiserad med en svår sjukdom behöver fortfarande specialiserad vård och professionellt omhändertagande baserade på konfidentialitet och tillit.

WHO har upprättat principer för medicinsk screening. Bedömningen av vilka screeningprojekt som är berättigade bör i stor utsträckning ske enligt samma kriterier som behandling och forskning: nytta versus skada, likaberättigande, självbestämmanderätt (Se tabell 1) (9, 10).

Behöver vi en ny etik?

Sett mot bakgrund av principerna ovan kan den officiella genomstrategin inte betraktas som något annat än ytterst problematisk. Kan invånarna i Finland verkligen godkänna att staten tar deras samtliga genetiska uppgifter och hälsouppgifter utan explicit samtycke och använder dem för det som den anser vara det allmänna bästa? Kan patienterna i så fall längre med förtroende vända sig till hälso- och sjukvården? Reduceras hälso- och sjukvårdens insatser till att genomföra det som politiska institutioner dikterar?

Finländarna har hittills haft ett stort förtroende för forskare och vetenskap. Inom forskningsprojekt är det därför onödigt att använda sig av prover och patientuppgifter utan ett aktivt samtycke från deltagarna. Det är dessutom oetiskt. Någon nytta som överträffar principen om frivilligt deltagande har inte påvisats i strategierna eller visionerna. Rätten till skydd av privatlivet, likaberättigande och självbestämmanderätt ska alltså ha företräde. Det är svårt att se hur WHO:s kriterier för screening skulle kunna uppfyllas av de nuvarande förslagen till omfattande genetisk screening av befolkningen.

Kanske är det just därför, för att en etiskt hållbar grund saknas, som man med lanseringen av den nya genomstrategin i offentligheten pläderar för en ny etik?

Genetiska analyser, inklusive helgenomanalyser, är medicinska diagnostiska metoder precis som alla andra metoder och resultaten kan hanteras enligt samma principer som inom medicinsk etik i allmänhet. De fyra principer som har myntats av Beauchamp och Childress (1979) (11) är ett allmänt omfattat synsätt: att visa respekt för individens självbestämmanderätt, att göra gott, att inte skada och att erkänna allas likaberättigande. – Det är principer som kan tillämpas vid handläggningen av vilken situation som helst. Genomförs principen om självbestämmanderätt, om människans genom och hälsouppgifter behandlas som registerdata, fritt tillgängliga för sekundär användning utan att personen själv kan påverka saken? Vad är det goda som sker, om screening för allvarliga monogena sjukdomar eller polygena riskestimat inleds på initiativ av forskare eller andra aktörer utan att screeningens medicinska relevans eller effektivitet har utvärderats adekvat? Hur är det om en genetisk screening inte utförs professionellt och orsakar psykisk och psykosocial skada och behov av vård? Eller om datasäkerheten är sårbar och centralt lagrade genetiska uppgifter läcker ut till offentligheten, utpressare eller statliga aktörer? Uppfylls kravet på likaberättigande om skyddet för människors privatliv kringskärs och skattemedel används för att förse vissa forskare och företag med genetiska uppgifter?

Dagens situation inom den medicinska genetiken

Hur ser situationen inom den medicinska genetiken ut i dag? Har dina och mina genetiska data blivit alldagligt och odramatiskt allmångods som kan jämföras med vilka som helst uppgifter i patientjournaler?

Universitetsklinikerna handhar den kliniska genetiken

Vid universitetssjukhusens enheter för klinisk genetik utförs specialistläkarledd diagnostik främst av sällsynta monogena sjukdomar, det vill säga sjukdomar som orsakas av mutationer i en enda gen. Sådana sjukdomar finns inom alla medicinska specialiteter. Vid de

genetiska klinikerna bedöms kliniska fynd, planeras undersökningar, tolkas testresultat och ges personlig genetisk rådgivning till patienter och deras anhöriga. Individuell uppföljning och vård planeras och remisser skrivs till relevanta enheter. Vidare ges vid behov information till släktingar med indexpatientens samtycke och på släktingars initiativ. Dessa anhöriga får hjälp med att reda ut sin situation och kan genomgå testning för den sjukdom som förekommer i släkten. Enligt internationellt överenskomna riktlinjer för presymtomatisk testning kan friska personer testas för en ärftlig sjukdom som finns i släkten och som bryter ut i senare i livet eller för ärftlig predisposition för cancer. Diagnostik och behandling skraddarsys särskilt för varje enskild person. Begreppet individanpassad medicin ("personalized medicine") är alltså inget nytt, utan individualiserad eller skraddarsydd behandling har redan länge tillämpats inom den kliniska genetiken.

För den som diagnostiseras med en sällsynt ärftlig sjukdom är beskedet ofta en riktigt dålig nyhet. Sjukdomen kan vara fortskridande, och för det mesta saknas botande behandling, trots alla de betydande framsteg som har gjorts inom genetiken de senaste årtiondena. Efter beskedet är den första reaktionen hos en patient som är förälder oftast oro för de efterkommande. Dessutom finns oron för den egna, ofta dystra prognosen.

Exempelvis kan det vara fråga om en svår, fortskridande neurodegenerativ sjukdom som bryter ut i vuxen ålder eller redan i barndomen. Föräldrar till barn som har diagnostiserats med en svår, ärftlig sjukdom drabbas ofta av skuld känslor redan av det faktum att sjukdomen är ärftlig, det vill säga av det att barnet ärvt den genetiska orsaken av dem. Till detta kommer den sorg och förtvivlan som barnets prognos väcker. Ett annat exempel är en predisponerande mutation som innebär en mycket hög risk för att drabbas av cancer.

Dessa personer och familjer behöver adekvat information, hjälp och stöd, ofta även medicinsk uppföljning. Situationen kräver all den kunskap och erfarenhet som samlats inom den specialistledda diagnostiken och vården. I bästa fall kan patienten få en känsla av att den nya klarheten med alla sina obehagliga sidor är bättre än ovetskap och att livet kommer att vara möjligt att hantera trots det svåra som han eller hon har drabbats av (12).

Multifaktoriella versus monogena sjukdomar

Sjukdomar och tillstånd som orsakas av många olika omgivningsfaktorer i kombination med ett antal genetiska faktorer, multifaktoriella sjukdomar, hör i nuläget inte till de genetiska klinikernas tyngdpunktsområden, men vid behov ger de konsultationer och även rådgivning inom området. Många av dessa sjukdomar hör hemma inom allmänmedicinen och internmedicinen och ett flertal av dem går helt eller delvis att förebygga med hjälp av en förnuftig livsföring. Ingen screening behövs alltså.

Trots det har tanken om genetisk testning av friska personer, i stort sett av hela befolkningen förts fram. Testningen skulle avslöja monogena sjukdomar som personerna skulle få senare i livet, alltså vara en form av presymtomatisk testning vid sidan av att ge estimat om de multifaktoriella sjukdomar som screeningen motiveras med. Det skulle då bortses från de etiska principer som hittills rått i fråga om presymtomatisk testning av friska personer. Om det ändå är den typen av screening vi går mot i vårt samhälle, varför skulle i så fall inte även dessa screeningfynd handhas av de genetiska klinikerna, där kunskapen och erfarenheten inom området redan finns samlade?

Den medicinska genetikens uppgifter i framtiden

Hur vill vi att framtiden inom specialiteten ska se ut? Vad har förändrats inom genetikerna och vad har inte förändrats? Vad är fortfarande ett problem?

Diagnostik och screening har utvecklats men det mänskliga dilemmat för den drabbade kvarstår.

Allt fler sjukdomsorsakande gener har upptäckts. Sedan gener som i muterad form predisponerar för cancer har identifierats består numera cirka hälften av klienterna på genetiska kliniker av personer med sådan predisposition i släkten. De diagnostiska metoderna har förbättrats och analyser av människors genuppsättning (genom) har blivit billigare och snabbare. Numera marknadsförs genetiska tester även kommersiellt, direkt till konsumenten (13). Varianter av okänd betydelse som uppdagas vid genetisk testning sysselsätter experterna och kräver samarbete mellan ett flertal olika professionella inom området.

Även i denna delvis förändrade situation kvarstår uppgifterna ovan för den kliniska genetikerna. De upplevs fortfarande som viktiga, till och med som avgörande av många personer och familjer som drabbats. En riktigt dålig nyhet är också i dag en riktigt dålig nyhet och alla framsteg till trots finns det än så länge ingen enkel lösning på samtliga problem som kommer fram vid genetisk testning.

Allt detta har inneburit att arbetsbördan på klinikerna har ökat utan att resurserna har utökats i den omfattning som arbetsbördan hade förutsatt. En klok strategi, om man vill öka användningen av genetiska data inom vården, vore att kanalisera större resurser till de befintliga genetiska klinikerna. Där finns kompetensen och erfarenheten redan samlade och den läkarledda vården tillämpar genomgående de etiska principer som är centrala inom genetikerna – som sig bör inom medicinen. Tanken att kollegerna inom primärvården skulle ta sig an att ge genetisk rådgivning efter det att utomstående aktörer har tagit fram genvarianter hos invånare inom deras upptagningsområde lär inte ha vunnit gehör bland allmänläkarna själva.

Hur ser framtiden ut om vi väljer att satsa på den officiella genomstrategin?

Vad för det med sig om staten får äganderätten till invånarnas genom? Ska vi sedan ta till artificiell intelligens för att alla invånare i landet ska bli friska, nyttiga och produktiva?

Även entusiaster för genetisk screening och övervakning bör vara medvetna om att svåra monogena sjukdomar existerar. Är det säkert att alla vill veta vilka sjukdomar de har, eller kommer att få, utöver att de får kännedom om sina personliga polygena riskestimater? Vill vi att den föreslagna statliga myndigheten och kommersiella aktörer, inklusive försäkringsbolag, ska få tillgång till uppgifter om vårt genom och till våra patientjournaler?

Måste lagstiftningen ändras om det ovanstående inte är möjligt med nuvarande lagar? Det låter sig inte göras om vi håller oss till beprövade internationella etiska rättesnören. Finns det därmed skäl att omformulera rättesnörena, rentav dra upp nya riktlinjer för en kommande framtid med nya värderingar? Behövs det nya principer i en ”ny” situation? Hur garderar vi oss i så fall mot den uppenbara risken för ojämlikhet och missbruk av de omfattande datasamlingarna i politiska eller andra syften?

Ska vi alltså satsa stora delar av de resurser som finns tillgängliga för hälso- och sjukvår-

den på att screena hela genomet hos en stor del av befolkningen, även hos friska, med allt vad det innebär? Ska biobankerna och kommersiella aktörer här hemma och utomlands utföra detta arbete? Ska screeningarna bekostas med skattemedel? Om de å andra sidan bekostas av kommersiella aktörer, ska vi ändra vår lagstiftning så att de kommer åt genetiska och andra hälsouppgifter för ett stort antal medborgare? Det skulle innebära en återgång till tiderna före andra världskriget, när individens självbestämmanderätt lades åt sidan till förmån för "det allmänna bästa". Samtidigt skulle det bryta mot Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin.

Eller vore det klokare att satsa på allmän förebyggande hälsovård för alla invånare i fråga om multifaktoriella sjukdomar och att i fråga om monogena sjukdomar satsa på de genetiska klinikerna, där sakkunskapen inom genetiken redan finns?

Vid närmare granskning av de officiella visionerna och strategierna är det nämligen mycket svårt att se hur det vagt definierade begreppet "det allmänna bästa", som i dessa framtidsvisioner saknar vetenskaplig underbyggnad, skulle vara orsak nog att förbigå invånarnas mänskliga rättigheter.

Hur kunde en god framtid inom den medicinska genetiken se ut?

För att vi i framtiden ska hålla oss till god användning av genetiska data inom hälso- och sjukvården behöver vi en aktiv diskussion inom läkarkåren. Orsaken till att en diskussion är nödvändig är det kontroversiella läge som uppstått i och med förslaget om att tillåta omfattande screening utanför hälso- och sjukvården av friska personer för genvarianter. Den nyligen reviderade biobankslagen kan tolkas så att biobankerna skulle kunna utföra opportunistisk screening av de prover de har tillgång till, alltså undersökning av genvarianter utan explicit samtycke. En diskussion behövs också eftersom det inom forskning och innovation har blivit allt vanligare att använda genetiska uppgifter om patienter, som tagits fram inom hälso- och sjukvården.

Vi behöver kolleger inom olika specialiteter och på olika poster för att debattera hur genetiska uppgifter kan och bör användas i framtiden. Hur kan vi använda uppgifterna på ett förnuftigt, rättvist och jämlikt sätt utan att livet medikaliseras och genetiseras? Hur kan vi bäst använda de resurser vi har att avsätta för hälso- och sjukvård och fördela dem rätt-

vist och jämbördigt inom vårt samhälle och i relation till andra samhällen? Hur ser vi till att i framtiden ha mångfacetterade samhällen där alla får födas och ha en plats? Återfinns svaret måhända hos Immanuel Kant: Behandla alltid människorna som mål, aldrig som medel?

Även i en god framtid fortsätter vi självklart att använda genetiska data i vetenskapligt syfte, till exempel för att förstå genetiska sjukdomars patogenes och ta fram behandlingsformer. Men användningen måste, liksom tidigare, följa gällande etiska riktlinjer och konventioner. Den ska alltså såsom tidigare bygga på frivilligt samtycke efter adekvat och fullständig information.

Däremot kan resultat från grundforskning inte i sig tillämpas direkt inom hälso- och sjukvården utan grundlig utvärdering av den potentiella användbarheten eller utan kontrollerade kliniska studier (14). Som exempel kan nämnas att tillförlitligheten av ett genetiskt resultat från ett forskningsprojekt måste verifieras genom undersökning av ett nytt prov i ett ackrediterat laboratorium, innan det kan användas som grund för kliniska beslut (2). Det händer också att den kliniska betydelsen av en variant behöver omtolkas senare i ljuset av nya, utökade data (15).

Tolkningen av varianter förutsätter ett gott, riksomfattande samarbete mellan laboratoriegenetiker, bioinformatiker och specialitläkare inom den kliniska genetiken, vilket i sin tur kräver att sjukhusens och laboratoriernas resurser dimensioneras enligt dagens verkliga behov. Däremot kräver pålitlig tolkning av genvarianter inte att ett nytt register upprättas. Med dagens teknik är det möjligt att pålitligt och med bibehållen sekretess jämföra varianter från samtliga sjukhuslaboratorier i landet utan att laboratoriernas data flyttas till en gemensam, ny databas.

Bara för ett fåtal sällsynta sjukdomar är det sannolikt att man kommer att kunna utveckla botande behandling inom de närmaste åren. Även detta måste vi beakta när vi överväger vilka genvarianter hos en person, identifierade inom forskningsprojekt, som ska användas medicinskt (16). Exempelvis kan vi tillhandahålla profylaktisk kirurgi för personer med en konstaterad genvariant som predisponerar för cancer eller erbjuda föräldrar fosterdiagnostik vid kommande graviditeter på grund av att en svår genetiskt orsakad sjukdom har diagnostiserats hos något av deras barn. I så fall ger vi dessa personer och familjer å ena sidan nytta och orsakar å andra sidan skada, eftersom

Tabell 1. Kriterier för införandet av screeningprogram (Wilson och Jungner 1968) (9).

<ul style="list-style-type: none">• Sjukdomen ska utgöra ett viktigt hälsoproblem.• Det ska finnas en accepterad behandling för patienter med igenkännbar sjukdom.• Resurser för diagnostik och behandling ska finnas tillgängliga.• Det ska finnas en igenkännbar latent eller tidig symtomgivande fas av sjukdomen.• Det ska finnas ett lämpligt test eller en undersökningsmetod.• Testet ska vara acceptabelt för befolkningen.	<ul style="list-style-type: none">• Sjukdomens naturalförlopp inklusive utveckling från latent till manifest sjukdom ska vara känd.• Det ska finnas en policy angående vilka som ska behandlas som patienter.• Kostnaden för att hitta ett fall (inkluderande diagnos och behandling) ska vara ekonomiskt balanserad i relation till möjliga utgifter för sjukvården i stort.• Sökandet efter fall av sjukdomen ska vara en kontinuerlig process och inte ett "en gång för alla"-projekt.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

åtgärderna för med sig komplikationsrisker och hälsorisker.

Liksom vid annan screening och såsom inom hälso- och sjukvården i allmänhet är det läkarna som bär ansvar även för kostnadseffektivitet och hälsoeffekter av införda screeningprogram som helhet. I en god framtid bedöms screeningprogrammen neutralt på förhand enligt WHO:s kriterier av personer med expertis inom den medicinska specialiteten i fråga. Då initieras inga onödiga, onyttiga eller skadliga program som saknar vetenskaplig grund.

Invånarna i landet bestämmer själva om och av vilka orsaker deras genom sekvenseras. Det är numera lätt att undersöka en människas genom när det finns skäl till det. Lagring av sekvensdata kräver ändå stor datorkapacitet och sådana data blir snabbt föråldrade. I en god framtid satsar vi därför inte på onödig lagring av personliga sekvensdata. Detta gäller särskilt om lagringen inte sker inom sjukvården utan hos en politiskt tillsatt myndighet.

Vi som arbetar inom hälso- och sjukvården bör i samråd överväga i vilken utsträckning det är möjligt och förnuftigt att använda vårdresurser på att behandla friska personer som konstaterats bära på genetiska varianter. Samtidigt bör vi se till att behandling är tillgänglig för alla som bär på varianterna via konsultationer med specialister inom den kliniska genetiken. Då satsar vi de tillgängliga resurserna på sådant som på grundval av beprövad kunskap kan bedömas vara till nytta, såsom bättre diagnostik av sällsynta sjukdomar, förbättrad tumörgenetik, vätskebiopsier med mera inom de befintliga genetiska enheterna. Resurser slösas inte på att aktörer utanför den etablerade medicinska specialiteten i genetik tar fram osäkra prognoser om multifaktoriella sjukdomar grundade på genetiska markörprofiler.

Forskningen inom området fortsätter med stark förankring i de internationellt överenskomna riktlinjerna och inom projekt som genomgått etisk bedömning i normal ordning och där fullt informerade personer deltar frivilligt.

Diagnostik av genetiskt betingade sjukdomar sker även i fortsättningen under sådana förhållanden att patienten med förtroende kan vända sig till en läkare utan att riskera att personliga genetiska uppgifter behandlas i andra och tredje hand i avsaknad av tillbörligt samtycke. Personer som berörs av svåra genetiskt orsakade sjukdomar ska få den medicinska service de behöver på genetiska kliniker med mångprofessionell kunskap och erfarenhet. Klinikerna ska ledas av läkare som är specialistutbildade inom området. Diagnostiker får bara ställas av läkare, såsom lagen föreskriver – och diagnoser genereras inte automatiskt inom screeningprogram utförda på andra håll.

Även framöver är vården således till för patienter och familjer – inte tvärtom. Allt vi gör inom genetiken gör vi för våra individuella patienters och familjers bästa, inte för samhällets, forskningens eller allmännyttans bästa, i enlighet med biomedicinkonventionen. Det är den grund som vi bygger en god framtid inom genetiken och inom våra samhällen på.

Carina Wallgren-Pettersson
carina.wallgren@helsinki.fi

Inga bindningar

Tanja Saarela
tanja.saarela@pshyvinvointialue.fi

Inga bindningar

Jukka Moilanen
jukka.moilanen@ppshp.fi

Inga bindningar

Referenser:

1. Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, Prevost AT, Sutton S, King S, Marteau TM. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2016 Mar 15;352:i1102.
2. Weedon M, Jackson L, Harrison J et al. Use of SNP chips to detect rare pathogenic variants: retrospective, population based diagnostic evaluation [published correction appears in *BMJ*. 2021 Mar 22;372:n792]. *BMJ*. 2021;372:n214.
3. Naveed M, Ayday E, Clayton EW, et al. Privacy in the Genomic Era. *ACM Comput Surv* 2015;48(1):6.
4. Rego S, Grove ME, Cho MK, Ormond KE. Informed Consent in the Genomics Era. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020 Aug 3;10(8):a036582
5. Clarke A, Wallgren-Petersson C: Ethics in Genetic Counseling. *J Community Genetics* 2019;10:3–33.
6. Elwyn G, Gray J, Clarke A. Shared decision making and non-directiveness in genetic counselling. *J Med Genet* 2000;37(2):135–8.
7. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Joes A, Martinez-Descales A, Roos RA (2013) Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet* 83(3):221–31.
8. Boonen K, Hens K, Menschaert G, Baggerman G, Valkenburg D, Ertaylan G. Beyond Genes: Re-Identifiability of Proteomic Data and Its Implications for Personalized Medicine. *Genes (Basel)* 2019;10(9):682. Published 2019 Sep 5.
9. Wilson JMG, Jungner G: Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation;1968.
10. Hakama M, Malila N: Millainen on hyvä seulonta? *Duodecim* 2008;124(19):2193–9.
11. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics. 1st edn. New York, Oxford: Oxford University Press, 1979.
12. Arribas-Ayllon M, Sarangi S, Clarke A. Professional ambivalence: accounts of ethical practice in childhood genetic testing. *J Genet Couns* 2009;18(2):173–84.
13. Martins MF, Murry LT, Telford L, Moriarty F. Direct-to-consumer genetic testing: an updated systematic review of healthcare professionals' knowledge and views, and ethical and legal concerns. *Eur J Hum Genet* 2022;30(12):1331–43.
14. Dewey FE, Grove ME, Pan C, et al. Clinical interpretation and implications of whole-genome sequencing. *JAMA* 2014;311(10):1035–45.
15. Schuler BA, Nelson ET, Koziura M, Cogan JD, Hamid R, Phillips JA 3rd. Lessons learned: next-generation sequencing applied to undiagnosed genetic diseases. *J Clin Invest* 2022 Apr 1;132(7):e154942.
16. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, Herman GE, Hufnagel SB, Klein TE, Korf BR, McKelvey KD, Ormond KE, Richards CS, Vlangos CN, Watson M, Martin CL, Miller DT. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017 Feb;19(2):249–255.

Summary

Should the ethics of genetics be adjusted to a brave new world?

Is Finland, in light of its official genome strategy and recent legislation, approaching a dystopia in which the individual's right to autonomy and self-determination, the cornerstones of open democracies, would have to give way for actions for "the common good"? This alleged good, however, fails to hold up to critical scrutiny; it appears illusory, the reasoning behind it obscure, and the goals vague.

The article examines this threatening picture in light of the ethical principles prevailing since the post-war era and calls upon a critical professional discussion on how to shape good practices for the future use of genetics.

Sociala synpunkter på användningen av genetiska data inom vården och i samhället

HETA TARKKALA OCH KAROLIINA SNELL

Den allt större mängden information om genomet väcker frågor inte bara om vår förståelse av oss själva, vår hälsa och våra rötter, utan också om rättvis användning, insamling och bevarande av informationen. Ur sociologisk synvinkel är medicin och genetik alltid sammanflätade med den övriga samhällsutvecklingen. Människor kan ge genetiska data olika, rentav motsägelsefulla, betydelser beroende på sin egen eller sina närståendes livssituation, sjukdomsbild eller tidigare erfarenheter av hälso- och sjukvården. Därför varierar också deras förväntningar om fördelarna med genetiska data i behandlingen av sig själva och andra. Användningen av genetiska data i behandlingen av sjukdomar framstår som motsägelsefull också för läkare. I läkararbetet kan nya analysmetoder vara användbara om de gör diagnostiken snabbare eller kanske underlättar valet av lämpligt läkemedel, men i alla situationer är nyttan inte lika tydlig. Frågor uppstår också om vilken typ av information det är meningsfullt för vården att stödja sig på och om vårt system har tillräckliga resurser för att använda genetiska data rättvist. Det är viktigt att förstå att också andra förväntningar ställs på de genetiska data som samlas in av vårt hälso- och sjukvårdssystem, beträffande både forskning och kommersiell verksamhet. Därför är det också ur ett vårdperspektiv viktigt att diskutera hur och under vilka förutsättningar genetisk information kan användas utanför vården. Det finns alltså en rad komplexa frågor angående insamling, hantering och användning av information som är en oskiljaktig del av praxis och arbetsmetoder i anslutning till människans genom.

Inledning

Sociologin studerar människors sociala aktiviteter och människor som medlemmar av samhället och dess delområden. Med andra ord är medicinen, hälso- och sjukvården och genomikerna också en del av detta forskningsområde. Men vad kan en sociolog säga om medicin eller gener? Inom alla livsområden lägger människor in mening i både sin egen och andras aktiviteter. Sociologer uppmärksammar detta givande och definition av mening och försöker se invanda tankemönster ur ett nytt perspektiv. Syftet är att förstå människor i relation till sitt eget samhälle, till sin kultur och dess normer. Till exempel inom medicinsk sociologi har patienters upplevelser av sjukvården, av att vara sjuk och av betydelsen av kamratstöd redan länge studerats. Sociologer har också väckt kritisk debatt om den paternalistiska läkare–patientrelationen (exempelvis 1) och medikaliseringen av olika livsområden (exempelvis 2–3).

SKRIBENTERNA

Heta Tarkkala, pol.dr är sociolog och postdoktoral forskare vid institutionen för sociala vetenskaper vid Helsingfors universitet. Hon har forskat dels i etablering av biobankverksamhet och förväntningar relaterade till personlig medicin, dels i frågor kring användning av hälsodata.

Karoliina Snell, pol.dr, docent är sociolog och arbetar som universitetslektor vid institutionen för sociala vetenskaper vid Helsingfors universitet. Hon är specialiserad på vetenskaps- och teknikstudier och på forskningsetiska frågor. Hennes senaste forskning gäller olika sätt att använda genomdata och hantering av och policy kring hälsoinformation.

Inom sociologin blev gener och genomik forskningsobjekt särskilt i och med det humana genomprojektet. Runt om i världen

ansågs det viktigt att studera och utvärdera genomikens sociala, etiska och juridiska följder. Många socialvetare tänkte sig att utvecklingen inom genomiken skulle innebära ett brytningskedje för vår förståelse av både hälsa och mänsklighet. Förutom att det skulle komma nya botemedel skulle också människors självförståelse, sociala relationer och gemenskapskänsla förändras. Till exempel började det talas om biosocialitet, vilket innebär att sammanhållningen mellan människor byggs upp kring alltmer förfinade biologiska eller genetiska egenskaper (exempelvis 4). Man frågade sig också hur ny information förändrar vår förståelse av identitet, medborgarskap, familjrelationer och etnicitet (exempelvis 5–6). Vikten av genetisk riskinformation har också diskuterats. Börjar vi bara förbereda oss för vårt eventuella eller rentav oundvikliga insjuknande någon gång i framtiden (7–8)?

Ur sociologisk synvinkel är medicin och genetik alltid sammanflätade med den övriga samhällsutvecklingen och med icke-medicinska tillämpningar av genetiska data. Därför sätts ljuset också på bredare sammanhang. Till exempel skapar vår offentliga hälso- och sjukvård och medborgarnas höga tilltro till experter och relativt positiva inställning till forskning unika möjligheter, men också yttre ramar och förväntningar på användningen av genetiska data (9–10). Sociologisk forskning har betonat att betydelsen av genetiska data läggs fast i relationerna mellan individer, grupper, organisationer och samhälle. De olika betydelser som genetiska data ges kan komplettera eller stå i konflikt med de uppfattningar som människor redan har i sina olika roller. Sociologisk forskning öppnar upp och reder ut dessa olika perspektiv, antaganden och uppfattningar om genetik och genominformation – den försöker alltså se deras bredare samband och bakgrunder och sätta dem i ett sammanhang. I denna artikel presenterar vi några viktiga forskningsrön och perspektiv på genomdata i hälso- och sjukvården baserat på såväl omfattande internationell forskning som på vår egen forskning.

Patienten och genetiska data

Information om hur man kan främja och bilda sig en uppfattning av sin hälsa finns nu för tiden tillgänglig via många olika tjänster och applikationer. Genetiska analyser görs inte längre bara på enheter för medicinsk genetik,

där patienten får förbereda sig för analysen och diskutera resultaten tillsammans med en specialistläkare. Privata hälsotjänster, finländska och internationella gentestningsföretag och ett stort antal mobilapplikationer erbjuder individuella riskbedömningar och hälsofrämjande tjänster. Därmed har människor allt fler möjligheter att använda och utnyttja sina egna genetiska data utanför den offentliga vården. Därför kan individens egen aktivitet, förmåga att tolka information och kunskaper om servicesystemet komma att spela en viktig roll. För vissa kan det vara en kraftkälla att verka i en sådan värld, medan andra inte har resurser för det.

Det har ibland framkastats att människor förhåller sig särskilt försiktiga eller ängsliga till genetiska data. Men de är inte mer rädda för gener, genetik eller genetiska data än för annan hälsoinformation. Däremot är de oroliga eller till och med rädda för att det inte finns tillräckligt med resurser i samhället och vården för att bearbeta och använda informationen korrekt och jämlikt (11). Människor förstår med andra ord att det inte bara är informationen i sig som är viktig, utan hur den används och vilken syn på människan eller på samhället som förs fram med hjälp av genetiska data. Det upplevs som särskilt viktigt att en person inte lämnas ensam med informationen, utan att hälso- och sjukvården är beredd att avsätta tillräckliga resurser och relevanta tjänster.

Sociologiska studier visar att människor reagerar på många olika sätt och till och med motsägelsefullt på genetiska data som de får eller på hur informationen används. Dessa resultat kan förklaras av kontextbundenhet – varierande livssituationer, sjukdomar och erfarenheter av hälso- och sjukvården återspeglas i människors förväntningar och attityder. Enligt en finländsk studie var personer som upplevde att de fick för lite stöd från samhället mer benägna att vara skeptiska till om genetiska data är till någon nytta för dem. De var också mer kritiska till att tillhandahålla information om sina gener för att användas i forskning och för att bidra till behandling av andra (11). Internationella studier har visat att motivationen att göra gentester för konsumenter kan ha samband med besvikelse över hur vården fungerar och upplevelse av att de egna hälsoproblemen inte har tagits på allvar i servicesystemet (12).

I vissa studier har genetiska data visat sig öka den osäkerhet som patienter och anhöriga

upplever (8). Detta är särskilt fallet i situationer där patienten lever utan symtom under lång tid, men är medveten om sin risk att bli allvarligt sjuk. Osäkerhet upplevs också i motsatt situation, när man med hjälp av genetisk information kan utesluta en diagnos, men symtomen fortsätter. I andra fall kan genetiska data upplevas som väldigt vardagliga och inte anses ge särskilt mycket ny information eller nya alternativ. Detta var fallet i en studie där ett antal personer fick en genetisk bedömning av risken att utveckla en kardiovaskulär händelse. Personerna sade sig redan mycket väl känna till sin ärftliga belastning, och då gav genriskinformation inga nya perspektiv på deras hälsa (13). Däremot kan det vara en stor lättnad i livet för patienter med sällsynta sjukdomar att få en diagnos med hjälp av genetiska data. Det kan till och med ge en bekräftelse av den egna identiteten. Genetiska data kan således vara avgörande för behandling och diagnostik av en enskild individ, men samtidigt kan de koppla en person till sina familjemedlemmar och släktingar på nya sätt. Svåra frågor kan uppkomma, till exempel vem som ska få information om sjukdomar eller sjukdomsgener eller vem som genetiskt sett är familjemedlemmar.

Sammantaget är det därför svårt att bestämma exempelvis finländarnas eller patienternas allmänna inställning till genetisk information, eftersom behovet av information och informationens relevans är sammanflätade med varje människas egen och de närståendes livssituation och sjukdomsbild samt deras erfarenheter av vården och samhällets tjänster. Inte heller påståendet att patienter alltid är villiga att göra vad som helst för att bli friska går att generalisera. Inte ens alla svårt sjuka människor har tilltro till att genetiska data och genetiska tillämpningar kommer att leda till ett bättre liv. I stället för en revolutionerande ny behandling kan man snarare hoppas att sjuka och funktionshindrade ska accepteras mer jämlikt som samhällsmedlemmar (14).

Läkarna och genetiska data

Inom den medicinska genetiken har patientens eget beslut att gå in för genetisk testning och utredning varit en central princip. Specialiteten har under decenniernas lopp utvecklat ansvarsfulla metoder för att hantera genetiska data tillsammans med patienter och familjer. Ny teknik har gjort diagnostiken av sällsynta sjukdomar snabbare och lättare. Helgenomanalys

kan beställas redan för en nyfödd, och stora datalager med referensdatabaser är tillgängliga för läkarna. Numera kan genetiska analyser dock användas och beställas även utanför specialiteten medicinsk genetik. Inom cancerbehandling kan klarläggande av tumörens genom öppna nya, välbehövliga behandlingsalternativ i svåra situationer. På liknande sätt förbättrar farmakogenetiska studier av de mest lämpliga läkemedelssubstanserna både kvaliteten och säkerheten i behandlingen.

Däremot kan nyttan av genetiska data för kliniskt arbete vara mer oklar vid vanligare multifaktoriella sjukdomar. Vad innebär till exempel en något ökad risk för en enskild patient och är det meningsfullt att agera utifrån sådan information? Ger det läkaren signifikant bättre information än tidigare för att stödja beslutsfattandet? Hur återförs informationen till patienten? I en intervjustudie (15) konstaterade internmedicinare och hälsocentralläkare att genomisk riskinformation kopplad till vanliga multifaktoriella sjukdomar på det stora hela inte skulle ge dem ett betydande mervärde för att stödja kliniskt beslutsfattande. Deras egen expertis om sjukdomens riskfaktorer, patientens fysiska gestalt och en kort genomgång av släktanamnes och livsstil ansågs ge tillräcklig information för att stödja beslutsfattandet. Däremot tänker sig en del läkare att genomisk information kunde fungera som bevismaterial eller som ytterligare bekräftelse för patienten, till exempel som en möjlighet att övertyga patienten om behovet av kolesterolmedicinering, om patienten annars inte skulle vara villig att börja med läkemedlen.

I sin vardag kan läkaren också stöta på genetiska data som patienten har skaffat på andra sätt. Det finns numera konsumentgentester som säljs direkt till allmänheten och är tänkta att ge mer information om släktskap, den egna arvmassan eller den egna hälsan. Dessa tester kan handla om till exempel släktforskning eller ren nyfikenhet och underhållning. Är jag 5 procent fransk och 80 procent finsk? Många gentester innehåller dock även hälsorelaterad information eller så kan personen lägga in sina rådata i en tjänst som ger information om kopplingar mellan gener och sjukdomsrisker. Läkaren måste vara beredd att diskutera betydelsen av genetiska risker med patienten, om patienten kommer till mottagningen med sådan information. Samtidigt kan frågor om etnicitet eller släktskapsförhållanden, som inte är direkt relaterade till läkarens arbete, dyka upp i diskussionen (16).

Precis som bland patienter varierar också sjukvårdspersonalens inställning till gentester för allmänheten. Det finns inte så mycket finländsk forskning, men internationellt sett varierar läkarnas förmåga att tolka genetisk riskinformation eller diskutera den med patienterna – liksom attityden till hur genetiska tester bör regleras (17).

Ansvarsfull användning av hälsoinformation som produceras både inom och utanför vården är en viktig fråga. Behandling av patienter ska bygga på evidensbaserad information och högkvalitativa data – och det handlar inte bara om genetiska data och deras kvalitet. Det handlar också om informationssystem, den information som samlas in i dem och systemets driftslogik som möjliggörare av god patientvård. Det finns exempel på att patienter har sett uppgifter om sin diagnos i hälso- och sjukvårdens centraliserade informationssystem Kanta innan de har fått en mottagningstid eller annars varit i kontakt med läkaren. Likaså har det den senaste tiden diskuterats i offentligheten om läkare och vårdpersonal i sitt arbete kan hitta information om patienten i datasystemet i rätt tid och så att informationssystemet stödjer god patientvård. När det gäller genetiska data handlar det också om korrekt tolkning. Hur kan man säkerställa att vården har tillräckligt kunskap om tolkning av information? Bör medicinska genetiker alltid konsulteras och har vårt system resurser för det?

Centrala samhällsfrågor i anslutning till genetiska data

Det vardagliga mötet mellan läkare och patient är ofrånkomligt kopplat till bredare frågor om genetiska data inom vården och forskningen. Utvecklingen under de senaste tjugo åren har framför allt präglats av en snabb ökning av informationsmängden, nätverkande och betydligt större möjligheter att utnyttja data. Kravet på strukturerad journalföring har slagit igenom inom både hälso- och socialvården, vilket skapar underlag för att använda informationen för en mängd olika ändamål. Man har gått in för att snabbt möjliggöra ett brett utnyttjande av hälsodata, när det har blivit klart att det finns en efterfrågan på hälsodata från Finland och Norden. Det har också i Finland stiftats lagar med bestämmelser om sammanställning och tillhandahållande av information. Och nya tjänster har etablerats, till exempel Findata samt biobankerna och

deras gemensamma kooperativ Finbb. Hanteringen och användningen av information om ärftlighet och hälsa är en väsentlig fråga. En av de mest långvariga problemställningarna rör datahanteringen: i vilken utsträckning är informationen och kontrollen av den i individens händer och vilka rättigheter har den offentliga sektorn?

Ur hälso- och sjukvårdens perspektiv är det väsentligt att förstå att genetiska data inte i första hand kommer att vara ett verktyg för enbart patientvård och diagnostik, utan de har och kommer att ha många andra politiska och samhällseliga betydelser. Människor kan inte bilda sig en uppfattning om alla användningsändamål eller alla aktörer som får använda informationen. Många vet inte ens att olika slag av hälsodata som samlas in inom vården redan nu också används till annat än patientvård. Enligt studier litar allmänheten visserligen på hälso- och sjukvårdens aktörer och på forskare, och deras expertis i etisk användning av genetiska data respekteras, men det anses fortfarande viktigt att de ber om samtycke för att samla in och använda sådana data (11). Detta medför ytterligare ansvar för läkare och vårdpersonal, eftersom det är de som i praktiken ber om patientens samtycke och ger närmare information om hur uppgifterna kommer att användas och vilka större kopplingar det finns i datainsamlingen.

Även om studier visar att finländarna har en positiv inställning till användningen av genetiska och genomiska data både för sin egen behandling och i medicinsk forskning (11, 18), har de också olika farhågor om användningen av dessa data. Många är oroade över kommersialiseringen av genomdata och dess diskriminerande effekter på såväl hälso- och sjukvården som på hela samhället. Även om folk alltså i princip har en positiv attityd till forskning, är inställningen inte okritisk och utmynnar inte nödvändigtvis direkt i en vilja att acceptera bredare användningsområden (9).

Det har förts en omfattande debatt om hur lämplig den praxis med informerat samtycke som skapades i världen efter andra världskriget är i dagens nya situation (exempelvis 19). Denna samtyckespraxis är starkt baserad på respekt för individens självbestämmanderätt och fysiska integritet. Den genetiska informationens väsen, de anknytande riskerna och möjligheterna såväl som nya institutionella sammanhang och riktlinjer testar gränserna för informerat samtycke. En studie är inte invasiv om ett nytt biologiskt prov inte ens

behöver tas, utan information som redan tidigare samlats in kan användas. Samtidigt kan olika framtida användningsändamål för informationen fortfarande vara öppna vid tidpunkten för beslutet att delta, vilket är fallet inom biobankverksamheten. Ansträngningar har gjorts för att utveckla fler samtyckesmodeller för den nya situationen, såsom "brett samtycke" och "dynamiskt samtycke" (exempelvis 20–21). Individens verkliga självbestämmanderätt verkar dock vara en besvärlig fråga för den finländska lagstiftningen, som i stället för att kräva samtycke ofta tillgriper insamling och behandling av uppgifter med hänvisning till allmänintresset.

Överföring av nyttan till vården är ett tema som har diskuterats länge. Det handlar inte bara om huruvida en persons deltagande i en studie någon gång kommer att återföras till patienter med samma sjukdom i form av bättre behandlingar eller läkemedel, utan också om vem som kammar hem vinsten när information som samlats i hela hälso- och sjukvården används för att utveckla kommersiella produkter. Det har framkastats att de etiska kommittéerna i dagsläget bör kunna bedöma helt nya slag av frågor, jämfört med de teman kring individens integritet och anonymitet som redan länge har ingått i deras ansvarsområde (se till exempel 22). Ärlighet och rättvisa bör då utvärderas också i termer av ekonomisk potential och utnyttjande av hälsoinformation. Vore det till exempel oetiskt att tillhandahålla hälsoinformation för vidare användning för billigt, och vad skulle vara för billigt? På vilket sätt skulle också finländska skattebetalare kunna dra nytta av den ekonomiska vinst som genereras via det utvecklingsarbete som görs med deras hälsodata? Ska vinsterna från sådant utvecklingsarbete beskattas på något nytt sätt?

Avslutning

Hälsa och genetiska data är förknippade med många positiva föreställningar. Till framtiden knyts förväntningar om ökade kunskaper, botade sjukdomar och bättre behandlingsresultat. Baksidan av detta är dock osäkerheten kring genetiska data, kommersialismen som ofta upplevs som svår, läkemedelsföretagens roll och ovissheten om hur genetiska data kommer att användas i framtiden. Samhällsvetenskaplig forskning kan bidra till att öppna upp de mångbottnade frågeställningarna kring sådana ämnen.

Frågan om förhållandet mellan individen och samhället kan beskrivas som det centrala spänningsmomentet i sociologin. En individ behöver sin grupp, men individens frihet att förverkliga sig själv kan ibland komma i konflikt med trycket och förväntningarna från samhället. Denna balansgång mellan samhörighet och individualism beskriver ofta också de frågor som uppstår i samhällsdebatten kring genetik. I vilken utsträckning kan en individ besluta om användningen av sin egen hälsoinformation, eller är individens självbestämmanderätt en felaktig princip eftersom genetiska data också ger information om andra människor? Människor är sinsemellan olika och deras livssituation, erfarenheter och förväntningar på framtiden påverkar deras uppfattningar och attityder kring genetik. Därför är det svårt att generalisera om vad finländarna anser om genetiska data och deras användningsområden.

Genetiska data blir allt lättare tillgängliga för vanliga människor, vilket ökar deras möjligheter att utnyttja information om sin ärlighet. Ett stort orosmoment i samband med användningen av genetiska data är att människor är ensamma med informationen och inte förstår innebörden av och riskerna med den. Gentester riktade till konsumenterna och olika analystjänster producerar genetiska data utanför vården. Det är därför viktigt att överväga vad som är läkarens skyldighet och sakkunskap vid hanteringen av sådan information. Det gäller inte bara gentester riktade till konsumenter, utan även andra nya steg inom genomiken.

Flera lagstiftningsreformer har beretts och genomförts i Finland under de senaste åren i syfte att dels möjliggöra, dels säkerställa ansvarsfull och omfattande användning av genetiska data och hälsoinformation. Man har frågat sig om genetiska data är annorlunda och särskild information jämfört med annan information som samlas in och lagras av hälso- och sjukvårdssystemet. Kan de ses som vilka registerdata som helst? Vi har själva förhållit oss kritiska till denna tanke. Genetiska data ska i första hand användas för behandling och främjande av patientens hälsa, och ingen annan användning får utgöra ett hinder för individen att söka vård. Förtroendet för vården kan urholkas om genetiska data som en följd av behandlingen automatiskt överförs till ett bredare utnyttjande av hälsoinformation. I våra egna artiklar och andra texter har vi velat uppmärksamma hur det i dagsläget inte bara

hela tiden samlas in rikligt med information, utan också hur möjligheterna att kombinera dessa olika databaser har ökat. Frågan om ett ansvarsfullt kombinerande av data för förnuftiga ändamål är dagens kärnfråga. Genetiska data om en individ och hans familj, som potentiellt kan innehålla känslig information, bör granskas uttryckligen i denna kontext av bredare användningsområden. Det är också viktigt att notera att människor har klara förväntningar på hur hälso- och sjukvården ska fungera och en uppfattning om dess grundläggande värderingar och de förväntar sig att användningen av genetisk information baserar sig på samma värderingar. Det kanske aldrig går att lösa alla samhällsliga utmaningar kring detta omfattande fenomen så entydigt att alla blir nöjda, men frågans många aspekter bör erkännas och tas på allvar när verksamheten planeras, organiseras och kommuniceras. Detta är särskilt viktigt med tanke på människors tillit, och det ger dem en grund för att själva bilda sig en uppfattning med beaktande av de många olika aspekterna.

Heta Tarkkala
heta.tarkkala@helsinki.fi

Inga bindningar

Karoliina Snell
karoliina.snell@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Buchanan A. Medical paternalism. *Philos Public Aff*. 1978 Summer;7(4):370–90. Tillgänglig på: <http://www.jstor.org/stable/2264963>
2. Zola IK. Medicine as an institution of social control. *Sociol Rev* [Internet]. 1972;20(4):487–504. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-954x.1972.tb00220.x>
3. Illich I. *Medical nemesis: The expropriation of health*. New York, NY: Pantheon Books; 1976.
4. Rabinow P. *Essays on the anthropology of reason*. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1996.
5. Gibbon S, Novas C, editors. *Biosocialities, genetics and the social sciences: Making biologies and identities*. London, England: Routledge; 2008.
6. Rose N, Novas C. *Biological Citizenship. I: Ong A, Collier SJ, redaktörer. Global assemblages: Technology, politics, and ethics as anthropological problems*. London, England: Blackwell Publishing; 2005. sid. 439–463.
7. Rose N. *The politics of life itself: Biomedicine, power, and subjectivity in the twenty-first century* [Internet]. Princeton, NJ: Princeton University Press; 2007. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1515/9781400827503>.
8. Timmermans S, Buchbinder M. Patients-in-waiting: Living between sickness and health in the genomics era. *J Health Soc Behav* [Internet]. 2010;51(4):408–23. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1177/0022146510386794>.
9. Snell K, Tarkkala H. Questioning the rhetoric of a “willing population” in Finnish biobanking. *Life Sci Soc Policy* [Internet]. 2019;15(1):4. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1186/s40504-019-0094-5>.
10. Snell K, Tarkkala H, Tupasela A. A solidarity paradox - welfare state data in global health data economy. *Health* (London) [Internet]. 2021;13634593211069320. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1177/13634593211069320>.
11. Snell K. Gruppsamtal om genomdata. Rapport för användning av arbetsgruppen för genomcentret. Social- och hälsovårdsministeriets rapporter och promemorior 37/2018. 2018.
12. Lowes K, Borle K, Folkersen L, Austin J. A qualitative study exploring the consumer experience of receiving self-initiated polygenic risk scores from a third-party website. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2022; Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-022-01203-w>.
13. Snell K, Helén I. “Well, I knew this already” - explaining personal genetic risk information through narrative meaning-making. *Sociol Health Illn* [Internet]. 2020;42(3):496–509. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1111/1467-9566.13018>.
14. Kato M. Genomics and cure: understanding narratives of patients with Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Anthropol Med* [Internet]. 2018;25(1):85–101. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1080/13648470.2018.1427695>.
15. Snell K, Helén I. Data systems, genomic data and expertise of doctors. *Duodecim*. 2017;133(8):801–7.
16. Milan S, Snell K, Sajantila A, Kere J. Geneettinen sukututkimus yleistyy nopeasti. *Finlands läkartidning*. 2021;76(3):106–7.
17. Kalokairinou L, Borry P, Howard HC. “It’s much more grey than black and white”: clinical geneticists’ views on the oversight of consumer genomics in Europe. *Per Med* [Internet]. 2020;17(2):129–40. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.2217/pme-2019-0064>.
18. Snell K. Mitä kansalaiset tietävät biopankeista? *Finlands läkartidning*. 2017;72(36):1944–5.
19. Tupasela A. Consent practices and biomedical knowledge production in tissue economies. [Helsingfors]: Helsingfors universitet; 2008.
20. Steinsbekk KS, Kåre Myskja B, Solberg B. Broad consent versus dynamic consent in biobank research: is passive participation an ethical problem? *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2013;21(9):897–902. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.282>.
21. Budin-Ljosne I, Teare HJA, Kaye J, Beck S, Bentzen HB, Caenazzo L, et al. Dynamic Consent: a potential solution to some of the challenges of modern biomedical research. *BMC Med Ethics* [Internet]. 2017;18(1):4. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1186/s12910-016-0162-9>.
22. Bradley SH, Hemphill S, Markham S, Sivakumar S. Health-care systems must get fair value for their data. *BMJ* [Internet]. 2022;377:e070876. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-070876>.

Summary

Social science perspectives on genetic data in health care and society

Medicine and genetics are always intertwined with the society in which they are located. People’s expectations of genetics hinge on their experiences and life situation – and involve complexity and contradictions. For doctors the benefits of genetic data in clinical work are not straightforward either, even though there may be new efficacy and accuracy for many. From the perspective of health care, it is essential to understand that genetic information is not only a tool for patient care and diagnostics but has many other political and social meanings. A patient’s genetic data has value for research and innovation too, which raises further ethical questions.

Lagarna bakom generna – genetiska uppgifter och det föränderliga europeiska regelverket

MARJUT SALOKANNEL

Genetisk information är känsligare än annan hälsoinformation. Den kan avslöja en persons släktförhållanden, etniska ursprung och latent sjukdomar, också efter döden. Det går inte att effektivt anonymisera genetiska uppgifter och uppgifterna kan inte ändras av personen själv. Om genetiska uppgifter läcker ut kan det leda till att personen identifieras och eventuellt diskrimineras på grund av exempelvis sjukdom, sjukdomsrisk eller etniskt ursprung. Europeiska domstolen för de mänskliga rättigheterna och EU:s dataskyddslagstiftning kräver hög skyddsnivå för genetiska uppgifter. I vår nationella lagstiftning ses genetiska uppgifter antingen som en integrerad del av patientuppgifter eller som personuppgifter som härrör från biobanksprover.

I artikeln betonas det att kraven på öppenhet vid behandling av personuppgifter och underlätad tillgång till rättigheter i EU:s allmänna dataskyddsförordning (GDPR) bör tillämpas effektivt vid behandling av genetiska uppgifter. Det är viktigt för att de registrerade ska veta när och i vilket syfte deras uppgifter används och vilka rättigheter de har beträffande användningen av dem. Dessutom måste de registrerades rättssäkerhet stärkas genom ytterligare skyddsåtgärder för behandlingen av genetiska uppgifter. Det kan till exempel vara en möjlighet för de registrerade att förbjuda sekundär användning av genetiska uppgifter (opt-out) eller alternativt en möjlighet att föreskriva att genetiska uppgifter som samlas in inom ramen för hälso- och sjukvård bara får användas för direkta terapeutiska ändamål som rör personen själv.

Inledning

I slutet av 2022 överlämnade regeringen de sista propositionerna till riksdagen, som skulle anpassa behandlingen av hälsouppgifter till EU:s allmänna dataskyddsförordning (GDPR) (1) och ta hänsyn till de ändringar som vårdreformen krävde. En revidering av biobankslagen (2) och en lag om behandling av kunduppgifter inom social- och hälsovården (3) antogs av riksdagen i februari

2023, medan propositionen om en lag om Genomcentret (4) förföll. Också EU håller för närvarande på att införa en omfattande datastrategi, med bland annat ett förslag om ett europeiskt hälsodataområde (EHDS) (5). I denna artikel analyseras det hur ändringarna i vår nationella lagstiftning om behandling av genetiska uppgifter ska ses i förhållande till de rättsliga förpliktelser som följer av den europeiska regleringen.

Inledningsvis undersöker jag de genetiska uppgifternas särart ur ett rättsligt regleringsperspektiv, särskilt mot bakgrund av konventionerna om mänskliga rättigheter, rättspraxis från Europeiska domstolen för de mänskliga rättigheterna, nedan Europadomstolen, och EU:s dataskyddsbestämmelser. Jag kommer sedan att analysera det nuvarande läget inom

SKRIBENTEN

Marjut Salokannel, juris doktor, docent
forskningsdirektör, Helsingfors universitet

den nationella lagstiftningen i förhållande till den bredare europeiska lagstiftning som håller på att ta form.

Genetiska uppgifters särskilda karaktär

Den tekniska utvecklingen har lett till en explosiv ökning i användningen av genetiska uppgifter inom vetenskaplig forskning, hälso- och sjukvård, läkemedelsutveckling och bekämpning av smittsamma sjukdomar, nu senast covid-19-pandemin. Tack vare den snabba tekniska utvecklingen får vi alltmer information om hur människors hälsa påverkas av det genetiska arvet. Människors DNA används också i stor omfattning vid identifiering av olycksoffer, kartläggning av släktskap och bekämpning av brott.

De expanderande möjligheterna att utnyttja genetiken har dock sina nackdelar: en människa kan identifieras utifrån sina genetiska uppgifter också när direkta och indirekta identifieringsuppgifter har avlägsnats. Identifierbarheten gäller inte bara personen själv utan också släktingar, inbegripet släktingar som personen inte nödvändigtvis känner till (6). Stora internationella genbanker möjliggör identifiering till och med på global nivå.

Genetiska uppgifter kan därför inte anonymiseras på ett effektivt sätt, utan möjligheten att identifiera individer måste alltid vägas in. Ju fler andra personuppgifter, bland annat patientuppgifter, som kombineras, desto större är möjligheten till identifiering också i fråga om pseudonymiserade uppgifter. I detta sammanhang bör det betonas att pseudonymiserade uppgifter alltid betraktas som personuppgifter enligt dataskyddsförordningen (GDPR artikel 4.1.5).

Det faktum att genetisk information samtidigt är unik och kollektiv gör den till ett särskilt skyddsobjekt också med avseende på integriteten och dataskyddet. Integritetsskyddet för genetiska uppgifter gäller förutom individen även släktingar i flera generationer och eventuellt också etnisk grupp och etniskt ursprung. Om dessa uppgifter avslöjas, är det risk för att individen och gruppen utsätts för diskriminering på flera olika grunder (7). I Finland kan detta komma fram till exempel i behandlingsrekommendationer, om de baserar sig på analyser som gjorts med finländska, fortfarande relativt homogena genetiska data.

Särdragen hos genetiska data och det europeiska regelverket

Integritetsskyddet tryggas genom Europeiska konventionen om skydd för de mänskliga rättigheterna och de grundläggande friheterna, även kallad Europakonventionen, (artikel 8) Enligt EU:s stadga om de grundläggande rättigheterna har var och en rätt till fysisk och mental integritet och inom medicinen ska den berörda personens fria och informerade samtycke respekteras (artikel 3). Respekten för privatlivet är skyddad i artikel 7 i EU-stadgan och i Finlands grundlag (10 §). I EU är dataskyddet en grundläggande rättighet som åtnjuter särskilt skydd (stadgan om de grundläggande rättigheterna, artikel 8). Nedan benämns skyddet av privatlivet inklusive dataskyddet integritetsskydd.

I artikel 21 förbjuder stadgan om de grundläggande rättigheterna uttryckligen diskriminering på grund av bland annat genetiska särdrag och etniskt ursprung. Dessutom avser Europarådets konvention om biomedicin (8) och dess tilläggsprotokoll om genetisk testning för hälsoändamål (9) särskilt de mänskliga rättigheterna i samband med behandling av genetiska uppgifter inom biomedicin.

Inom hälso- och sjukvården garanterar integritetsskyddet konfidentialitet för patientuppgifter och för de genetiska uppgifter som behandlas i det sammanhanget. Därför måste behandlingen av känsliga personuppgifter, såsom genetiska uppgifter, sett i ett integritets- och dataskyddsperspektiv, granskas med avseende på de grundläggande fri- och rättigheterna och med beaktande också av Europadomstolens praxis. Domstolen betonar att det inte kan uteslutas att skyddet av privatlivet angående genetiska uppgifter i framtiden kan påverkas negativt på nya sätt eller på ett sätt som inte kan förutses i dag (10). Behandling av genetiska uppgifter med AI är ett bra exempel på en sådan utveckling.

Därmed kan det anses att dataskyddet enligt artikel 8 i stadgan om de grundläggande rättigheterna medför en positiv skyldighet för medlemsstaterna att skydda konfidentialitet för patientuppgifter (11). I målet Z mot Finland konstaterar Europadomstolen följande: Respecting the confidentiality of health data is a vital principle in the legal systems of all the Contracting Parties to the Convention. It is crucial not only to respect the sense of privacy of a patient, but also to preserve his or her confidence in the medical profession

and in the health services in general. Without such protection, those in need of medical assistance may be deterred from revealing such information of a personal and intimate nature as may be necessary to receive appropriate treatment, and even from seeking such treatment, and thereby endangering their own health and in case of transmissible diseases, that of the community (12).

Det faktum att integritetsskyddet även har en stark koppling till en persons släktingar understryker i samband med genetiska uppgifter dels integritetsskyddets centrala ställning, dels vikten av att skydda genetiska uppgifter också som en del av patientuppgifterna.

EU:s dataskyddsförordning och genetiska uppgifter

I GDPR definieras genetiska uppgifter som ”alla personuppgifter som rör nedärvda eller förvärvade genetiska kännetecken för en fysisk person, vilka ger unik information om denna fysiska persons fysiologi eller hälsa och vilka framför allt härrör från en analys av ett biologiskt prov från den fysiska personen i fråga” (artikel 4.1.13).

Definitionen är teknikneutral, vilket innebär att exempelvis anteckningar i journalhandlingar om vissa genmutationer samt sekvenserade genetiska rådata betraktas som genetiska uppgifter. Med avseende på människors integritet och dataskydd är det av relevans att det i allmänhet alltid, antingen direkt eller indirekt, går att identifiera en människa med hjälp av genetiska uppgifter (GDPR, skäl 26, artikel 4.1.1). Ju fler data som finns tillgängliga, desto lättare är det att identifiera individer, och därför är det mycket svårt att anonymisera till exempel longitudinella patientuppgifter. Omvänt kan man säga att ju ovanligare ärftlig sjukdom det är fråga om, desto mindre andra data behövs för att identifiera personen.

Genetiska uppgifter är enligt dataskyddsförordningen uppgifter i en särskild kategori av personuppgifter som det är förbjudet att behandla, om inte någon undantagsbestämmelse enligt artikel 9 i förordningen är tillämplig. Dessutom utgör behandling av genetiska uppgifter oftast en sådan hög risk för fysiska personers rättigheter och friheter som avses i dataskyddsförordningens bestämmelser om konsekvensbedömning avseende behandling av särskilda kategorier av uppgifter, som genetiska uppgifter och uppgifter om hälsa, i stor omfattning (artikel 35). Dessutom har de

nationella dataskyddsmyndigheterna utfärdat sina egna bestämmelser om de fall där de kräver en konsekvensbedömning avseende dataskyddet. Bestämmelserna har antagits av Europeiska dataskyddsstyrelsen.

Enligt dataombudsmannen i Finland krävs det en bedömning av konsekvenserna avseende dataskyddet när genetiska uppgifter behandlas för minst ett av följande ändamål:

- genetiska uppgifter behandlas för att bedöma eller poängsätta en person
 - genetiska uppgifter behandlas i automatiserat beslutsfattande, med rättsverkningar eller motsvarande betydande konsekvenser
 - genetiska uppgifter behandlas i samband med systematisk övervakning
 - genetiska uppgifter behandlas i stor omfattning
 - genetiska data samordnas eller slås samman till datahelheter
 - genetiska uppgifter som gäller sårbara registrerade behandlas
 - i samband med användning eller tillämpning av nya tekniska och organisatoriska lösningar
 - behandlingen av genetiska uppgifter hindrar de registrerade från att utöva en rättighet eller att använda en tjänst.
- <https://tietosuoja.fi/sv/forteckningen-av-konsekvensbedomning>

Den risk för diskriminering som avslöjande av genetiska uppgifter medför för både den registrerade själv och hans eller hennes släktingar ska beaktas vid en konsekvensbedömning avseende dataskyddet. Vid ärftliga sjukdomar är risken uppenbar och kan leda till diskriminering exempelvis vid anställning eller möjlighet att teckna försäkring.

Före behandling ska den personuppgiftsansvarige samråda med tillsynsmyndigheten om en konsekvensbedömning avseende dataskydd om det visar sig att behandlingen skulle leda till en hög risk om inte den personuppgiftsansvarige vidtar åtgärder för att minska risken (GDPR, artikel 36.1). I detta sammanhang har den danska datatillsynsmyndigheten lämnat in en anmälan till polisen om brott mot dataskyddsförordningen och ålagt det danska genomcentret en administrativ påföljdsavgift, eftersom genomcentret har inlett behandlingen av genetiska uppgifter innan det samrått med datatillsynsmyndigheten (13).

Dataskyddsförordningen ger den nationella lagstiftaren möjlighet att utnyttja sitt

handlingsutrymme vid behandling av genetiska uppgifter, inbegripet begränsningar i behandlingen (artikel 9.4). Det bör dock noteras att Europadomstolens rättspraxis och EU-stadgan om grundläggande rättigheter sätter gränser för de nationella och europeiska lagstiftarnas möjligheter att utnyttja handlingsutrymmet. En sådan rättslig grund eller lagstiftningsåtgärd bör vara tydlig och precis och dess tillämpning bör vara förutsägbar för personer som omfattas av den, i enlighet med rättspraxis vid Europeiska unionens domstol och Europadomstolen (GDPR, skäl 41). Varje begränsning i utövandet av de grundläggande rättigheterna ska enligt EU-stadgan vara nödvändig i förhållande till ett godtagbart i mål i ett demokratiskt samhälle (artikel 52.1).

Finlands lagstiftning om genetiska uppgifter

I Finland regleras genetiska uppgifter som en del av patientuppgifter eller i samband med biobankslagen. Vi har haft flera förslag om att inrätta ett så kallat nationellt genocentrum, men jag går inte närmare in på dem här eftersom de inte har lett till några ytterligare åtgärder (3).

Behandlingen av genetiska uppgifter har av tradition byggts på frivilligt och informerat samtycke, vilket bland annat krävs enligt Oviedokonventionen om biomedicin och tilläggsprotokollen till den (8–9). Detta har också varit fallet hos oss. Till exempel de genetiska uppgifter som lagras i studien FinnGen kommer från biobanker, där de i sin tur samlats in antingen med brett samtycke eller genom retroaktiv överföring av prover.

Merparten av biobankernas data har förts över genom dessa retroaktiva överföringar som inte har meddelats personerna själva, utan endast tillkännagetts genom en tidningsannons med information om möjligheten att förbjuda överföring av prover till biobanken. Detta har skett trots att biobankslagen explicit kräver att provgivarna ska informeras om uppgiftsöverföringar (13 § 3 mom.). Information via tidningsannons är endast ett sekundärt medel. I samband med revideringen av biobankslagen lyfte riksdagens grundlagsutskott fram att skyddsåtgärderna i själva verket också ska skydda de registrerades rättigheter och friheter (15).

I sitt yttrande om ett europeiskt hälsodataområde uppmärksammade Europeiska dataskyddsstyrelsen också det faktum att den möj-

lighet som dataskyddsförordningen ger för att avvika från skyldigheten att informera den registrerade beträffande vetenskaplig forskning och arkivering, där personuppgifter samlas in från en annan källa än den registrerade, inte per automatik kan tolkas som att det, även för stora forskningsprojekt, automatiskt räcker med att göra basinformation om projektet tillgänglig på den personuppgiftsansvariges webbplats. I stället anser styrelsen att frågan bör övervägas från fall till fall (16).

Biobankslagen måste därför tillämpas så att utgångspunkten för en retroaktiv överföring av diagnostiska provsamlningar ska vara att personen informeras i enlighet med artiklarna 12–14 i dataskyddsförordningen (15). Överlag är tidningsannonser inte längre ett modernt informationsmedium. Sjukhusen och biobankerna samlar under alla omständigheter in tillhörande patientuppgifter i proverna och kan därmed informera provgivarna och underrätta dem om möjligheten att göra invändningar, eftersom de i vilket fall som helst behandlar unika personuppgifter. Tekniken för att behandla genetiska uppgifter har gjort enorma framsteg sedan 2013. Därför är det särskilt viktigt att provgivarna informeras om de nya formerna av genomsekvensering, om möjligheterna att utnyttja genetiska uppgifter och om de risker som det innebär för individens rättigheter.

I lagen om patientens ställning och rättigheter ingår de huvudsakliga principerna för behandling av journalhandlingar. Bestämmelserna gäller också genetiska uppgifter som samlats in i samband med behandlingen. Åtkomsten till genetiska uppgifter i patientdatasystemet har begränsats genom att uppgifterna har definierats som särskilt skyddade uppgifter. Enligt lagen om behandling av kunduppgifter inom social- och hälsovården (26 §) ska anteckningar i journalhandlingar i anslutning till medicinsk genetik och psykiatri och anteckningar i journalhandlingar i anslutning till motsvarande tjänster som kräver särskild konfidentialitet skyddas genom en separat begäran om bekräftelse eller ett motsvarande förfarande vid servicehändelser inom andra specialiteter eller tjänster än medicinsk genetik och psykiatri. Närmare bestämmelser om patientuppgifter med särskilt skydd ingår i en förordning från social- och hälsovårdsministeriet (26 §).

Datasäkerheten utgör en väsentlig del av dataskyddet och behandlingen av hälsouppgifter kräver i allt högre grad behandling i en

sluten teknisk driftmiljö, där endast data på aggregatnivå kan tas ut. Det är fallet med vår lag om sekundär användning av personuppgifter inom social- och hälsovården och förslaget till en förordning om ett europeiskt hälsodataområde. Att döma av regeringspropositionen verkar lagen om sekundär användning normalt tillämpas på sekundär användning av uppgifter med särskilt skydd, inbegripet genetiska uppgifter, men trots det så att användningen kräver separat bekräftelse (av den behandlande läkaren). Däremot kräver inte den reviderade biobankslagen någon sluten teknisk driftmiljö och förefaller rentav tillåta att identifierbara genetiska uppgifter lämnas ut från biobanken (28 § 2 mom.).

Om rätt att göra invändningar mot behandling av personuppgifter samt förbuds rätt (opt-out)

I den reviderade biobankslagen (671/2023) frångås samtycke som grund för behandling av personuppgifter och ersätts med samtycke till provtagning och överföring till en biobank. Samtycket kan återkallas innan provet har lämnats ut till en biobank (12 §). Konventionerna om mänskliga rättigheter och biomedicin och tilläggsprotokollet om gentester utgår dock från att samtycke när som helst ska kunna återkallas (17). För att personuppgifter ska kunna kopplas samman med ett prov krävs det särskilt godkännande (14 §). Den egentliga behandlingen av personuppgifter ska ske direkt på grundval av lag och provgivarens rättigheter ska regleras i enlighet med dataskyddsförordningen.

I den reviderade lagen ingår provgivarens möjlighet att i enlighet med artikel 21 i dataskyddsförordningen invända mot behandlingen av sina personuppgifter som ett slags skyddsåtgärd. Enligt lagen får prover eller tillhörande uppgifter, såsom genetiska uppgifter, inte längre användas eller lämnas ut för biobanksforskning i fråga om de prover eller uppgifter som rätten att göra invändningar gäller (12 a §). Provgivaren är skyldig att uppges ett personligt skäl till sina invändningar.

På de genetiska uppgifter som lagras i samband med sjukhusens patientuppgifter tillämpas inte biobankslagen utan lagen om patientens ställning och rättigheter och lagen om behandling av kunduppgifter inom social- och hälsovården, samt i fråga om sekundär användning lagen om sekundär användning av personuppgifter inom social- och

hälsovården. Då kan den registrerade göra invändningar mot sekundär användning av genetiska uppgifter på grundval av artikel 21 i dataskyddsförordningen. I Findatasystemet kan de registrerade göra invändningar mot all sekundär användning via Findata genom att ange ett personligt skäl.

För att provgivarna ska kunna utöva sin rätt att göra invändningar i efterhand måste de veta vad deras prover används till. De registrerades rätt att få veta för vilket ändamål deras personuppgifter används ingår i det relevanta innehållet i dataskyddet. Dataskyddsförordningen kräver att personen ges detaljerade uppgifter om behandlingen av personuppgifter i samband med provtagningen, innan personuppgifter samlas in från personen första gången, det vill säga i det här fallet innan provet tas (artikel 12 och 13). Detta inbegriper bland annat uppgifter om eventuell genomsekvensering av prover och fortsatt användning av genetiska uppgifter, inbegripet lagring och utlämnande av genetiska uppgifter till tredje part, om dessa är kända vid den tidpunkten (18). En liknande skyldighet att tillhandahålla information gäller också, med strikt begränsade undantag, när personuppgifter samlas in från en annan källa än provgivaren. Följaktligen måste provgivaren ha möjlighet att få veta till vem hans eller hennes genetiska uppgifter kommer att lämnas ut från en biobank. Den som lämnar ut provet måste därför ha möjlighet att få veta till vem provgivarens genetiska uppgifter lämnas ut från biobanken (19).

Den danska datatillsynsmyndigheten har prickat sjukvårdsregionen Södra Jylland eftersom regionen inte har informerat patienterna tillräckligt tydligt om att överblivet biologiskt material från diagnostiska prover överförs till regionens biobank och att patienterna har rätt att förbjuda att proven används för något annat ändamål än behandlingen av dem själva. Datatillsynsmyndigheten konstaterar explicit att det inte räcker med att hänvisa till ett allmänt meddelande om skydd för personuppgifter som kan läsas över en webblänk, även om länken ger den nödvändiga informationen. Dessutom ska det separat säkerställas att också särskilt utsatta patienter blir informerade om hur deras prover och personuppgifter används och om sina rättigheter avseende användningen. Informationen måste ges på ett begripligt sätt (20).

Med avseende på integritetsskyddet är det svårt att se det som en tillfredsställande lagstiftningslösning att det i samband med

sekundär användning av genetiska uppgifter inte har införts en förbuds rätt (opt-out) som från fall till fall kan gälla olika användnings sätt utan särskild motivering. **Det är problematiskt att man ska behöva avslöja något personligt och känsligt om sig själv för att kunna göra invändningar mot att en tredje part använder känslig information.** När det gäller genetiska uppgifter är läget ännu mer problematiskt, **eftersom en person eventuellt också måste avslöja uppgifter om andra.**

De registrerades rättigheter skulle säkerställas bättre av en rätt att förbjuda sekundär användning som ett medel för att trygga självbestämmanderätten. Det skulle också ge större rättslig förutsebarhet och underlätta den personuppgiftsansvariges administrativa börda. Också Europeiska kommissionens tidigare dataskyddsmyndighet har i ett yttrande om behandlingen av statistiska uppgifter konstaterat att möjligheten att göra undantag (opt-out) uppfyller principen om uppgiftsminimering vid behandling av personuppgifter (21).

Ändamålsbegränsning vid behandling av genetiska uppgifter och lagring av genetiska uppgifter

Den bärande principen i den allmänna dataskyddsförordningen är att användningen av personuppgifter ska vara beroende av ändamålet med behandlingen. Personuppgifter, i detta fall genetiska uppgifter och uppgifter om hälsa, får bara samlas in för ett särskilt ändamål och får inte förvaras längre än vad som krävs för att uppnå ändamålet (artikel 5). **Enligt Europadomstolen utgör redan insamling och bevarande för framtiden av genetiska data i en databas intrång i den enskildes personliga integritet** (22). Vad gäller lagring av genetisk information är det enligt domstolen extra viktigt att noggrant ange hur länge uppgifterna ska bevaras, eftersom biologiska släktingar påverkas också efter att den registrerade har avlidit.

Också Europeiska kommissionens dataskyddsmyndighet har i sitt preliminära ställningstagande om vetenskaplig forskning konstaterat att **dataskyddsförordningen förefaller att motverka varaktig lagring av personuppgifter också beträffande vetenskaplig forskning eller arkivering** (23).

Enligt lagen om patientens ställning och rättigheter ska de uppgifter som behövs för att ordna, planera, tillhandahålla och följa upp vården och behandlingen av en patient anteck-

nas i journalhandlingarna (12 §). Uppgifterna innehåller också information om eventuell genetisk testning och testresultaten. Journalhandlingar samt prover innehållande biologiskt material som uppkommer vid forskning och vård och modeller av organ ska förvaras den tid som behövs för att ordna och tillhandahålla vård och behandling för patienten, behandla eventuella ersättningsanspråk i anknytning till vården och behandlingen och bedriva vetenskaplig forskning. Journalhandlingar, prover och modeller ska utplånas omedelbart när grunden för förvaring inte längre finns.

Om man vill föreskriva om förvaring av journalhandlingar på ett sätt som avviker från lagen om patientens ställning och rättigheter, ska detta enligt grundlagsutskottet göras genom en bestämmelse på lagnivå, inte i en förordning av social- och hälsovårdsministeriet eller i en bilaga till en förordning. Enligt utskottet måste förvaringen begränsas till vad som är absolut nödvändigt (24). Enligt bilagan till den nya lagen om behandling av kunduppgifter inom social- och hälsovården ska handlingar som är viktiga med tanke på medicinsk genetik bevaras permanent och behovet av bevarande bedömas vart femte år. Dessa handlingar innehåller genetiska uppgifter som specificerar patienten. Också merparten av de övriga patientuppgifterna omfattas av en mycket lång bevaringstid: tolv år efter att patienten har avlidit.

Syftet med de genetiska uppgifter som samlas in inom hälso- och sjukvården är att behandla patienten. För att uppnå det syftet är det inte nödvändigt att bevara de genetiska uppgifterna för eftervärlden eller att bevara andra patientuppgifter i tolv år efter patientens död. Trots att genetiska uppgifter kan vara till nytta även för släktingar för att diagnostisera ärftliga sjukdomar, är det med tanke på den snabba tekniska utvecklingen och de sjunkande tekniska kostnaderna i vilket fall som helst lämpligt och rentav kostnadseffektivt att vid behov göra ett separat gentest på dem. Det tar till exempel mycket plats och energi att bevara data som innehåller helgenomsekvensering, och det är dessutom kostsamt. Bevarandetiderna bör således ses mot bakgrund av om det för vården och behandlingen av patienten och hans eller hennes släktingar verkligen är nödvändigt att bevara handlingar inom medicinsk genetik för eftervärlden. Detta om man ser till de risker som det innebär för de registrerades rättigheter och friheter, och framför allt riskerna för den personliga inte-

griteten, integritetsskyddet och dataskyddet samt beaktar att dessa personer och deras avkomlingar utsätts för diskriminering.

Hur Danmark har reglerat användning av genetiska uppgifter

Som jämförelse är det intressant att titta närmare på den danska lagstiftningen om det nationella genomcentret och behandlingen av hälsodata. Patienten har enligt dansk hälso- och sjukvårdslagstiftning självbestämmanderätt i användningen av biologiskt material och genetiska uppgifter. **Patienten kan meddela att det biologiska material som tas från honom eller henne eller en genetisk analys av ett biobanksprov i samband med vård eller behandling bara får användas för direkta ändamål inom ramen för vård och behandling.** Patientens anmälan **registreras i vävnadsregistret** och anmälan kan återkallas när som helst (Sundhedslov, 29 §). Patienten ska informeras om dessa rättigheter innan samtycke begärs för behandling som kräver genetisk analys (Sundhedslov, 29 a §).

Patienten har också rätt att när som helst begära att det biologiska material som tagits från honom eller henne vid behandling eller vård förstörs. Provtagaren eller den part som förvaltningen av provet har överfört till ska också informera de eventuella tredje parter som provet har överfört till om en sådan begäran. I vissa fall som anges närmare i lagen och som är av allmänt eller privat intresse behöver en begäran om utplåning inte bifallas (Sundhedslov, 33 §).

Enligt den danska lagen om vetenskapsetisk behandling av hälsovetenskapliga forskningsprojekt och hälsodatavetenskapliga forskningsprojekt **krävs det informerat samtycke till att ett biologiskt prov tas för lagring i en forskningsbiobank. Enligt lagen kan samtycket återkallas när som helst.** Lagen kräver att en etisk bedömning görs och ställer också en del andra krav för forskningsprojekt som innehåller gendata. Detsamma gäller när data från biobanksprover och bildiagnostiska undersökningar används i forskning, till skillnad från traditionell registerforskning.

Behandling av genetiska uppgifter inom det europeiska dataområdet

När vi reflekterar över hur behandlingen av genetiska uppgifter bör regleras måste vi ta hänsyn till den föreslagna förordningen om

ett europeiskt hälsodataområde (EHDS), som innebär en skyldighet för datainnehavarna att ge tillgång till bland annat en mycket omfattande sekundär behandling av genetiska uppgifter inom EES och i tredjeländer inom ramen för dataskyddsförordningen. Förslaget om EHDS omfattar biobanksprover och genetiska uppgifter samt andra elektroniska uppgifter om hälsa. Räckvidden för de föreslagna användningssätten är omfattande: utöver användningssätten enligt lagen om sekundär användning av personuppgifter inom social- och hälsovården innefattar förslaget användning av hälsodata för utbildning, testning och utvärdering av algoritmer. Tillämpningar baserade på artificiell intelligens bör bland annat avse medicintekniska produkter, AI-system och e-hälsoapplikationer, som bidrar till folkhälsan eller den sociala tryggheten eller säkerställer en hög kvalitets- och säkerhetsnivå för hälso- och sjukvård, läkemedel eller medicintekniska produkter. Användning av hälsodata för individanpassade medicinska behov är också ett särskilt angivet användningssätt.

När allmänintresse och nationell rätt är den rättsliga grunden för behandlingen, ska även den sekundära behandlingen ske enligt nationell rätt och med beaktande av kraven i förslaget till EHDS. När ett berättigat intresse enligt dataskyddsförordningen däremot är den rättsliga grunden för behandlingen, åsidosätter det enligt förslaget till och med det samtycke som krävs på nationell nivå, och en fortsatt behandling är möjlig direkt utifrån förordningen. Ett berättigat intresse är vanligen kriteriet för behandlingen när den sker i kommersiellt syfte. All behandling av personuppgifter ska enbart vara möjlig med anonymiserad eller pseudonymiserad information och ske i en sluten teknisk driftmiljö.

Omfattande sekundär användning av hälso-uppgifter är dock inte möjlig för alla ändamål, utan EHDS förslaget förbjuder sådan användning som är till stor skada för de registrerade eller för samhället. Det går inte att få tillstånd för att använda hälso-uppgifter för följande ändamål:

1. Fatta beslut som är till nackdel för en fysisk person på grundval av dennes e-hälsodata. För att kunna betraktas som "beslut" måste de få rättsverkningar eller på liknande sätt väsentligt påverka dessa fysiska personer.
2. Fatta beslut avseende en eller flera fysiska personer för att utesluta dem från förmånen av ett försäkringsavtal eller för att ändra deras avgifter och försäkringspremier.

3. Reklam eller marknadsföring riktad till hälso- och sjukvårdspersonal, hälso- och sjukvårdsorganisationer eller fysiska personer.
4. Ge tillgång till eller på annat sätt göra e-hälsodata tillgängliga för tredje parter som inte anges i datatillståndet.
5. Utveckling av produkter eller tjänster som kan skada enskilda personer och samhällen i stort, inklusive men inte begränsat till olaglig narkotika, alkoholhaltiga drycker, tobaksvaror eller varor eller tjänster som är utformade eller modifierade på ett sådant sätt att de strider mot allmän ordning eller moral.

Med undantag för den sista punkten är de förbjudna användningsändamålen relativt tydliga och genomförbara. Förbudet mot att använda hälsouppgifter för att utveckla produkter och tjänster som skadar enskilda personer och samhället är positivt, men det sätter i sin mångtydighet press på tillståndsmyndigheten och förutsätter en oberoende etisk eller liknande bedömning.

Sett ur finländsk synvinkel är det till fördel att tänka på att den redan nu gällande EU-dataförvaltningsakten (25) uppmanar offentliga myndigheter att i sin avgiftspolitik införa incitament för vidareutnyttjande av data för andra än kommersiella ändamål, exempelvis vetenskapliga undersökningar. Enligt rättsakten får offentliga myndigheter göra data tillgängliga till reducerat pris eller kostnadsfritt, särskilt för små och medelstora företag, uppstartföretag, civilsamhällsaktörer och utbildningsinstitutioner (artikel 6.4). Dataförvaltningsakten kommer att tillämpas också i kompletterande syfte tillsammans med EHDS.

Bestämmelserna om ett europeiskt hälsodataområde kommer förhoppningsvis att underlätta multinationella forskningsprojekt och öka rättssäkerheten i behandlingen av data. Bestämmelserna om sekundär användning bör dock ta hänsyn till patienternas och andra registrerades rättigheter i enlighet med Europeiska konventionen om skydd för de mänskliga rättigheterna (Europakonventionen) och EU:s stadga om de grundläggande rättigheterna. Förslaget till EHDS kan dock komma att ändras under förhandlingarna mellan EU:s institutioner.

Avslutningsvis

Den finländska lagstiftningen om behandling av genetiska uppgifter är stadd i förändring. Konfidentialiteten för patientuppgifter, inbe-

gripet särskilt skydd för genetiska uppgifter som en del av patientuppgifter, bör finnas kvar. Dessutom bör konfidentialiteten för genetiska uppgifter och vårdrelationer säkerställas genom att patienten ges rätt att bestämma att genetiska uppgifter bara får användas för ändamål som har direkt samband med hans eller hennes vård och behandling – som i den danska modellen. Det skulle utesluta omfattande sekundär användning och stärka patientens i övrigt obefintliga rätt att bestämma över information om sig själv. Ett annat alternativ är att införa möjligheter till undantag (opt-out) för olika eller alla sekundära användnings-sätt. Lagringen av genetiska uppgifter bör begränsas till vad som är nödvändigt i enlighet med riktlinjerna från riksdagens grundlagsutskott. I skyddet för genetiska uppgifter får respekten för människovärdet, respekten för människans integritet och förbudet mot diskriminering en framträdande roll vid sidan av integritets- och dataskyddet, och är dessutom förpliktande för den finländska lagstiftaren.

Översättning: Margareta Gustafsson

Marjut Salokannel
marjut.salokannel@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/679 av den 27 april 2016 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter och om upphävande av direktiv 95/46/EG (allmän dataskyddsförordning) (GDPR).
2. Regeringens propositionen till riksdagen med förslag till lag om ändring av biobankslagen (RP 247/2022 rd). Tillgänglig på: www.riksdagen.fi/SV/vaski/HallituksenEsitys/Documents/RP_247+2022.pdf.
3. Regeringens proposition till riksdagen med förslag till lag om behandling av kunduppgifter inom social- och hälsovården och till lagar som har samband med den (RP 246/2022 rd). Tillgänglig på: www.riksdagen.fi/SV/vaski/HallituksenEsitys/Documents/RP_246+2022.pdf.
4. Regeringens proposition om en lag om Genomcentret RP 110/2022 rd.
5. Förslag till Europarådets rådets förordning om ett europeiskt hälsodataområde, COM(2022) 197 final. Tillgänglig på: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/HTML/?uri=CELEX:52022PC0197> (EHDS).
6. Kuru, T. & de Miguel Beriain, I., Your genetic data is my genetic data: Unveiling another enforcement issue of the GDPR, *Computer Law and Security Review*, 47(2022) 105752.
7. Costello, R., Genetic Data and the Right to Privacy: Toward a Relational Theory of Privacy, *Human Rights Law Review*, 2022, 22, 1–23.
8. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164) (Europarådets konvention om mänskliga rättigheter och biomedicin ETS nr 164).
9. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Genetic Testing for Health Purposes (CETS No. 203). (Tilläggsprotokoll om genetisk testning till konvention om de mänskliga rättigheterna och biomedicinen).

-
10. S. and Marper v. the United Kingdom [GC], ECHR 2008, § 71 (11).
 11. M. Mostert, A.L. Bredenoord, B. van der Sloot and J.J.M. van Delden, From Privacy to Data Protection in the EU: Implications for Big Data Health Research, *European Journal of Health Law* 25 (2018) s. 49-50.
 12. Z v. FINLAND – 22009/93 [1997] ECHR 10 (25 February 1997).
 13. <https://www.datatilsynet.dk/afgoerelser/afgoerelser/2022/mar/nationalt-genom-center-indstilles-til-boede>.
 14. Salokannel, M., Tarkkala, H., & Snell, K., Legacy samples in Finnish biobanks – social and legal issues related to the transfer of old sample collections into biobanks, *Human Genetics*, 2019. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02070-0>.
 15. Grundlagsutskottets utlåtande om regeringens proposition till riksdagen med förslag till lag om ändring av biobankslagen (GrUU 95/2022 rd). Tillgänglig på: https://www.riksdagen.fi/SV/vaski/Lausunto/Documents/GrUU_95+2022.pdf. Punkt 11.
 16. Gemensamt yttrande 3/2022 från Europeiska dataskyddsstyrelsen och Europeiska datatillsynsmannen om förslaget till förordning om ett europeiskt hälsodataområde Tillgänglig på: https://edpb.europa.eu/system/files/2023-04/edpb_edps_jointopinion_202203_europeanhealthdataspace_sv.pdf.
 17. ETS 164, Explanatory Protocol, Explanatory Report to the Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine, punkt 38, och tilläggsprotokoll om gentester, CETS 203, punkt 88.
 18. European data protection supervisor, Opinion 19/2022 on the Proposal for a Regulation on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC.
 19. CJEU Case C154/21 "Österreichische Post", ECLI:EU:C:2023:3.
 20. Datatilsynet udtaler kritik af Region Hovedstaden, Journalnummer: 2021-432-0059 <https://www.datatilsynet.dk/afgoerelser/afgoerelser/2022/okt/datatilsynet-udtaler-kritik-af-region-hovedstaden>.
 21. EDPS Opinion (10/2017) on safeguards and derogations under Article 89 GDPR in the context of a proposal for a Regulation on integrated farm statistics. Tillgänglig på: https://edps.europa.eu/sites/edp/files/publication/17-11-20_opinion_farm_statistics_en_0.pdf.
 22. Gaughran v The United Kingdom Application No 45245/15, ECHR 13 June 2020.
 23. European data protection supervisor, Preliminary opinion on scientific research, 2020, s. 23, https://edps.europa.eu/data-protection/our-work/publications/opinions/preliminary-opinion-data-protection-and-scientific_en.
 24. Grundlagsutskottets utlåtande om regeringens proposition till riksdagen med förslag till lag om behandling av kunduppgifter inom social- och hälsovården och till lagar som har samband med den (GrUU 89/2022 rd). Tillgänglig på: www.riksdagen.fi/SV/vaski/Lausunto/Documents/GrUU_89+2022.pdf.
 25. Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2022/868 av den 30 maj 2022 om europeisk dataförvaltning och om ändring av förordning (EU) 2018/1724.

Summary

The laws behind the genes – genetic data and the changing legislative framework

Genetic data is more sensitive than other types of health data. It can identify the persons themselves as well as their relatives and possibly also their ethnic background. It can reveal hereditary diseases. Genetic data is also unique to an individual as it cannot be altered and its anonymisation is not possible. EU legislators and the European Court of Human Rights require a high level of protection for genetic data. Any processing of genetic data should be subject to the individual's control, and robust organizational and technological safeguards are necessary. In operationalizing new Finnish legislation these matters should also be taken into consideration.

Nya möjligheter för diagnostik av monogena sjukdomar med genetiska analysmetoder

EVELIINA SALMINEN

Numera är det möjligt att med hjälp av genetiska analyser uppnå en heltäckande molekylärgenetisk bekräftelse av en klinisk diagnos vid monogena sjukdomar. Eftersom det också finns en hel del oskyldig variation i genomet, är resultaten i dag ännu delvis svårtolkade. I bästa fall kan en genetisk orsak hittas hos cirka 10–50 procent av patienterna, beroende på symtombild och vilken metod som används. För närvarande är genpaneler och exomanalyser vanligast i det kliniska arbetet. Innan ett genetiskt test beställs bör den beställande läkaren ge patienten eller föräldrarna tillräcklig rådgivning om testets eventuella fördelar och nackdelar samt möjliga resultatalternativ och begränsningar. I bästa fall gör en exakt diagnos det möjligt att ge patienten mer detaljerad information om sjukdomen, om behandling och nödvändig uppföljning samt om prognosen och risken för återfall i familjen. Den läkare som beställer testerna bör känna till den genetiska bakgrunden till den misstänkta sjukdomen för att på så sätt kunna välja det lämpligaste testalternativet, eftersom sekvenseringsmetoder ännu inte kan identifiera alla typer av förändringar i genomet.

När patientens genförändring har klarlagts är det ofta möjligt att erbjuda familjen genetisk rådgivning samt anhöriga i riskzonen eventuella riktade anlagsbärartester eller prediktiva gentester, om de så önskar.

I princip skulle metoder baserade på omfattande sekvensering även möjliggöra bärarscreening, screening av nyfödda och screening av friska vuxna personer för förändringar som orsakar eller sannolikt orsakar monogena sjukdomar. Det finns dock många öppna frågor och etiska problem på området.

Inledning

Den snabba utvecklingen av genetiska analysmetoder har gett nya verktyg för diagnostik av patienter med misstanke om en sjukdom eller ett syndrom som orsakas av en enstaka gen-defekt eller kromosomavvikelse. Dessa nya tester används i regel av den specialiserade sjukvården. Även om det är tekniskt möjligt att göra omfattande analyser av det mänskliga genomet, är det fortfarande ofta svårt att tolka resultaten. Genom att använda dessa analysmetoder på ett klokt sätt är det möjligt att få viktig information för att hjälpa patienten och den behandlande läkaren, men det innebär också etiska överväganden, till exempel bekräftande rapportering av eventuella bifynd.

Människans genom består av cirka tre miljarder baspar, och det DNA som utgör

SKRIBENTEN

Eveliina Salminen, docent, specialistläkare i medicinsk genetik
Specialistläkare och klinisk lärare (50 procent)
HUS, Avdelningen för klinisk genetik samt Helsingfors universitet, Avdelningen för medicinsk genetik och klinisk genetik.

arvsmassan är packat i sammanlagt 46 kromosomer. Dessutom har mitokondrierna sitt eget DNA-material, mtDNA, som ärvt genom moderslinjen. I dag tros människan ha omkring 20 000 proteinkodande gener.

För närvarande är den genetiska bakgrunden känd för cirka 6 000 sjukdomar eller syndrom

(databasen OMIM), men det har fortfarande inte varit möjligt att identifiera gendefekterna vid många sjukdomar eller syndrom som bedöms vara ärftliga. En monogen sjukdom är en sjukdom där en eller flera defekter i en enda gen räcker till för att orsaka sjukdomen, eller en betydande mottaglighet för sjukdomen. Ärftligheten för en monogen sjukdom kan vara dels autosomt dominant eller recessiv, dels X-kromosomt dominant eller recessiv. Vid autosomt recessivt ärftliga sjukdomar insjuknar personen bara om den sjukdomsalstrande gendefekten finns i båda genkopiorerna.

Olika tekniska metoder krävs för att identifiera olika typer av genomförändringar

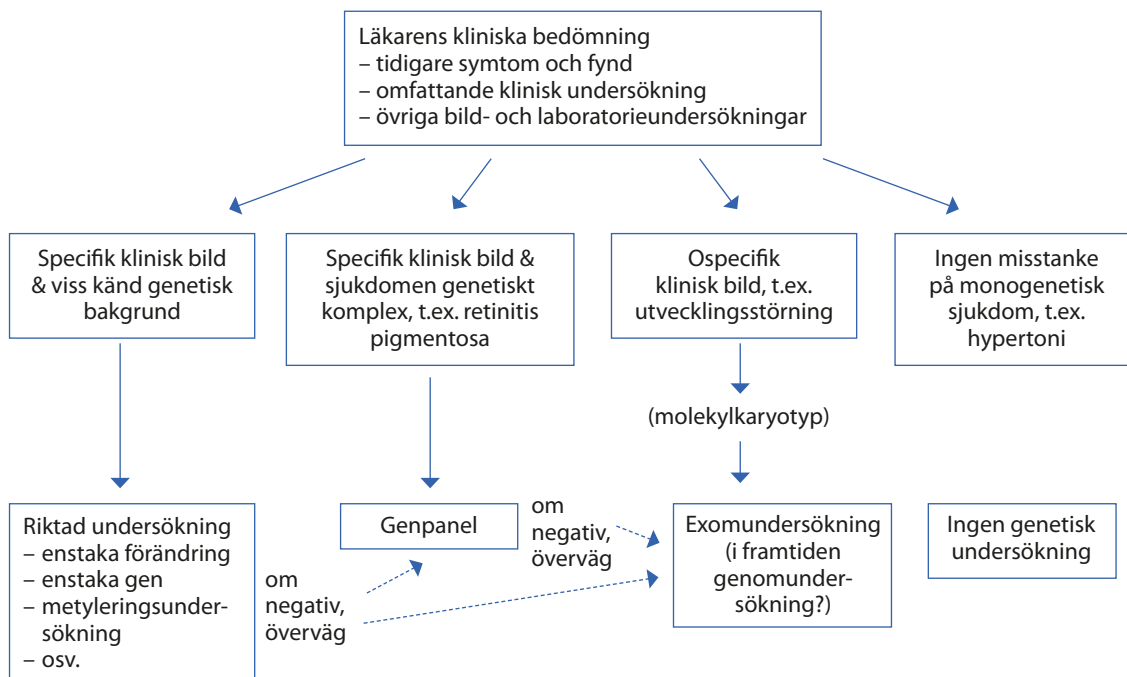
Det finns många typer av genetisk variation i det mänskliga genomet, och vid vissa sjukdomar är orsaken att en bas har bytts ut till en annan eller att en eller flera baser har gått förlorade. Dessutom kan bakgrunden vara deletion eller duplicering av en eller flera exoner. För att identifiera dessa förändringar kan man använda olika bioinformatikverktyg på sekvenseringsdata framtagna med massiv parallellsekvensering (next generation sequencing, NGS). En annan metod som kan användas är MLPA (Multiplex-ligation dependent probe amplification). Vid vissa sjukdomar är orsaken en förändring i de repetitiva sekvenserna i en viss gen. Då insjuknar personen när dessa sekvenser blir tillräckligt stora.

Diagnostiska verktyg för läkaren

Den tekniska utvecklingen, särskilt inom sekvensering (bestämning av genomets bassekvens) och inom bioinformatikanalysmetoder, har gjort det möjligt att först identifiera nya sjukdomsgener i vetenskapliga studier och att senare introducera analysmetoderna i kliniskt bruk (1). För närvarande kan massiv parallell sekvensering användas för att fastställa diagnoser. Metoden kan klargöra bassekvensen i det önskade målområdet för vissa gener (en genpanel), för de kodande delarna av genomet (exomet) eller för hela genomet. Målområdet väljs antingen i laboratoriet med hjälp av lämpliga sonder eller virtuellt, varvid exempelvis alla kända sjukdomsgener eller exomet sekvenseras. Med hjälp av bioinformatik filtreras sedan genetiska förändringar fram i området för de önskade generna och tolkas av genetikern (exempelvis 2, 3).

När läkaren ställer diagnos för en patient är det väsentligt att först bilda sig en arbetshypotes om vilken sjukdom eller vilket syndrom det kan vara frågan om utgående från anamnes, kliniska observationer och fynd, andra laboratorieundersökningar, bilddiagnostik och eventuell släktanamnes och sedan rikta de genetiska analyserna utgående från arbetshypotesen (figur 1). Om läkaren starkt misstänker en viss sjukdom, vars bakgrund antingen alltid är en viss mutation eller en mutation i en viss specifik gen, kan en riktad analys av antingen den enskilda mutationen eller den enskilda genen räcka till för att säkerställa diagnosen. Exempel på dessa är många sjukdomar i det finska sjukdomsarvet, där den vanligaste founder-mutationen för det mesta kan identifieras hos mer än 90 procent av patienterna, eller cystisk fibros som orsakas av mutationer i genen *CFTR*. Om patienten däremot misstänks ha en sjukdom som kan orsakas av gendefekter i många olika gener, är det bästa valet ofta en tillräckligt bred och noggrant sammanställd genpanel. Exempel på dessa genetiskt heterogena sjukdomar är hypertrofisk kardiomyopati, retinitis pigmentosa i ögat, epilepsi samt utvecklingsstörningar i ben- och broskvävnaden, det vill säga skelettdysplasier. Den genetiska bakgrunden till psykiska utvecklingsstörningar är mycket komplex och bakgrunden kan vara mutationer i flera hundra olika gener. Den bästa chansen att identifiera en eventuell genetisk orsak är då att studera barnets och föräldrarnas genom med en så kallad triouppsättning, antingen som exomanalys av genomets kodande delar eller som analys av hela genomet. Den senare metoden har knappast ännu använts rutinmässigt i kliniskt arbete i Finland. Triouppsättningen gör det lättare att identifiera nyuppkomna *de novo*-förändringar. I dessa fall förekommer en förändring endast hos barnet men kan inte hittas i föräldrarnas DNA-prover. Endast ackrediterade pålitliga genetiska laboratorier bör användas för patientdiagnostik (exempelvis 2, 3).

Vid alla tillämpningar för diagnostik av monogena sjukdomar är det önskvärt att på förhand sammanställda genpaneler begränsas till att omfatta kända sjukdomsalstrande gener, där evidensen utgående från tidigare information är tillräckligt robust (4). För vissa gener kan evidensen för ett eventuellt samband med sjukdomen vara antingen preliminär eller motstridig. När resultatet tolkas blir det då öppet vilken betydelse



Figur 1. Valet av det mest lämpliga diagnostiska genetiska testet beror på patientens symtombild, dess eventuella genetiska bakgrund och hur mångfasetterad denna bakgrund är. Anpassad för att vara tillämplig på Finlands nuvarande situation från artikeln Bowdin S, Gilbert A, Bedoukian E, et al. Recommendations for the integration of genomics into clinical practice. *Genet Med.* 2016;18(11):1075–1084 (3).

mutationer i dessa gener har. Termen "gene of uncertain significance", GUS, används ibland för dessa gener. Även om det finns internationella rekommendationer om att begränsa undersökningarna till dessa sjukdomsalstrande gener, finns det i genpanelerna från diagnostiklaboratorierna ofta gener som det kanske saknas vetenskapligt belägg för. Internationellt samarbete förbättrar den kritiska utvärderingen och klassificeringen av genotyp- och fenotypdata, och till exempel ClinGen-expertgruppernas utvärderingar är öppet tillgängliga för alla (<https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity>), likaså GenomicsEnglands utvärderingar (<https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>). När en expertgrupp till exempel utvärderade 33 genes roll vid hypertrofisk kardiomyopati, fanns säker evidens för endast 8 gener (24 procent) (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2* och *MYL3*). Evidensen var måttlig för 3 gener (9 procent), begränsad för 16 gener och obefintlig för 6 gener (5). Därför måste den beställande läkaren vara vaksam vid val av det lämpligaste genetiska testet och komma ihåg att vid behov antingen lägga till eller ta bort gener med hänsyn till

patientens symtombild och ålder vid symtomdebuten.

Med nuvarande analysmetoder kan den genetiska bakomliggande orsaken hittas i varierande grad vid olika typer av sjukdomar (exempelvis 2 Wright et al.). Till exempel för svårt sjuka barn på intensivvård har det diagnostiska utbytet (diagnostic yield) vid exom- och genomanalyser varierat mellan 20 och 70 procent i olika studier (6). De högsta andelarna diagnostiska fynd vid både vetenskaplig forskning och diagnostik har förekommit exempelvis vid ärftliga näthinnesjukdomar, där en säker eller sannolik molekulärgenetisk diagnos har ställts hos cirka 50–80 procent av patienterna (7, 8).

När en barnpatient har ett fynd vid ett genetiskt test är det ofta nödvändigt att utreda föräldrarnas situation med riktade genetiska tester, antingen för att ta reda på om barnet har en *de novo*-mutation eller vid en recessivt ärftlig sjukdom för att verifiera föräldrarnas bärarstatus för att bedöma risken för återfall av sjukdomen i familjen. Då räcker det vanligtvis med en specifik analys av en viss förändring, med användande av den mest lämpliga tekniska metoden för förändringen. Det kan

också bli möjligt att inom familjen överväga antingen mer omfattande anlagsbärartester eller prediktiva genetiska tester för att bedöma sjukdomsrisk hos nära släktingar.

Om den genetiska bakgrunden till en sjukdom i släkten redan är klarlagd och den sjukdomsalstrande förändringen har identifierats, till exempel med en genpanel, kan i de flesta fall riktade genetiska tester göras på andra släktingar med liknande symtom. Det är alltså inte då nödvändigt att undersöka alla symtomatiska släktingar med omfattande genpaneler.

Möjligheter till fosterdiagnostik

Genetisk diagnostik av monogena sjukdomar kan också utföras under graviditeten om föräldrarna så önskar, 1) om en mutation som orsakar en ärftlig sjukdom redan har identifierats i familjen eller 2) om fostrets ultraljudsfynd ger anledning att misstänka en strukturell abnormitet och risk för en ärftlig sjukdom eller kromosomavvikelse. Fosteranalyser görs vanligen på ett prov från antingen placenta eller fostervattnet, och provtagningen är förknippad med en liten, uppskattningsvis 0,5–1 procents risk för missfall. En snabb svarstid behövs vid fostergenetiska studier om svaren ska inkomma innan tidsgränsen för en eventuell abort (h 24 + 0) i Finland går ut. Inom fosterdiagnostik kan eventuella fynd av osäker betydelse skapa oro och osäkerhet för såväl den gravida kvinnan och hennes partner som för vårdpersonalen (9). I Finland erbjuds ännu inga breda exomanalyser under graviditeten. Till exempel i Storbritannien har man beslutat att erbjuda exomanalyser även under pågående graviditet för att få en mer exakt diagnos av fostret, och man har märkt att trioexomanalyser identifierar diagnoser oftare än molekylära karyotypanalyser (10).

Tolkning av och tolkningsvårigheter vid genetiska förändringar

Populationsbaserade databaser som ExAC och gnomAD har varit till betydande hjälp för tolkningen av genetiska förändringar (11, 12). Databaserna gör det möjligt att dela information om förekomsten av genetiska förändringar i olika populationer och de har varit till hjälp för att förstå vilka gener som nästan inte alls tolererar förändringar som förstör genfunktionen eller förändringar av en enskild

aminosyra. De förändringar i genomet som ligger bakom sällsynta sjukdomar är mycket ovanliga på befolkningsnivå om sjukdomens ärftlighet är dominant och X-kromosomal.

En svårighet vid tolkningen av genetiska analyser är den variation som också normalt förekommer i arvsmassan. Om vem som helst skulle få hela sitt genom undersökt med NGS-metoder, skulle det i genomsnitt finnas 3–5 miljoner genomförändringar att tolka. Ju bredare den genetiska analysen är eller ju fler gener som undersöks åt gången, desto fler genomförändringar finns det i provet. American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) utfärdade 2015 den första rekommendationen för tolkning av genetiska förändringar på en femstegsskala (13). Enligt rekommendationen klassificeras genförändringar som patogena (pathogenic, P), sannolikt patogena (likely pathogenic, LP), variant av osäker betydelse (variant of uncertain significance, VUS), sannolikt ofarliga (likely benign) och ofarliga (benign). Vid tolkning av genomförändringar används olika typer av information om förändringen, dess förekomst i befolkningen, eventuella tidigare observationer i litteraturen och i databaser, hur förändringen nedärvs i familjen och eventuella funktionsstudier. Klassificering och tolkning av förändringarna görs således utgående från den information som för tillfället finns tillgänglig i laboratoriet, och klassificeringen kan komma att ändras i framtiden när man får mera information. Endast patogena och sannolikt patogena förändringar bör användas för kliniska beslut. Även om internationella riktlinjer har bidragit till en mer enhetlig tolkning och klassificering av förändringarna, använder olika laboratorier och yrkespersoner kriterierna med lite olika betoning, vilket leder till skillnader i tolkning och klassificering (14).

Om fynden vid den genetiska analysen är normala eller om de är VUS-förändringar av osäker betydelse, kan en omvärdering av informationen efter exempelvis några år vara till hjälp för att tolka fynden bättre. I en stor vetenskaplig studie som undersökte exomet hos 1 133 barnpatienter med allvarliga utvecklingsstörningar och deras föräldrar upptäcktes diagnosen initialt hos 27 procent av patienterna, men fyra år senare ökade det diagnostiska utbytet till 40 procent efter en omvärdering av samma genetiska information som följd av utvecklingen inom bioinformatikmetoder och ökad medicinsk evidens (15).

NGS-analysernas begränsningar och möjliga framtida metoder

Nuvarande metoder kan ännu inte hitta alla möjliga förändringar i genomet. Till exempel undersöks i allmänhet inte genreglerande regioner eller intronregioner i genpaneler och exomanalyser, och det vore inte lätt att tolka förändringar i dessa regioner. Dessutom är det svårt att använda NGS-metoder för korta sekvenssträngar för att identifiera till exempel deletioner eller duplikationer, inversioner och förändringar i upprepade sekvenser på omkring 40–2000 baspar, även om bioinformatikmetoderna har förbättrats och kan hitta en del av dessa förändringar. Om en viss sjukdom mycket starkt misstänks hos en patient, är det ibland nödvändigt att överväga att komplettera de genetiska analyserna med eventuella nya analysmetoder. Inom vetenskaplig forskning omfattar de nyaste metoderna till exempel RNA-baserade undersökningar (såsom RNAseq), long-read sekvensering med tekniker från till exempel Oxford Nanopore eller Pacific Biosciences och optisk genomkartläggning (16).

Fördelar och möjliga nackdelar med diagnostiska genanalyser

Om patientens exakta diagnos och dess molekylärgenetiska orsak kan fastställas öppnar det ofta möjligheter för mer detaljerad rådgivning om prognos, planering av uppföljning och ytterligare undersökningar, likaså för bedömning av risken för återfall i familjen, ärftlighetsrådgivning för den närmaste slkten, anlagsbärartester eller prediktiva gentester och eventuell foster- eller embryodiagnostik. Glädjande nog är detta ibland till hjälp också vid val av behandling och möjliggör i bästa fall målstyrd behandling. I en omfattande litteraturöversikt klargjordes betydelsen av exom- och genomanalyser hos barnpatienter med antingen flera strukturella abnormiteter eller utvecklingsstörning. Hos en del patienter påverkade den exakta diagnosen direkt den medicinska behandlingen (ingrepp, läkemedelsbehandling, näringsvägledning och övergång till palliativ vård), hos en del andra patienter påverkades uppföljningen och hos vissa (cirka 10–40 procent) påverkades önskemålen om tillökning i familjen eller familjeplaneringen (anlagsbärartester, fosterdiagnostik och embryodiagnostik) (17).

Att få genetiska undersökningsresultat kan å andra sidan ha nackdelar i form av exempelvis förändrad familjedynamik, större osäkerhet

och ångest, diskriminering (inklusive sämre möjligheter att få försäkring) och eventuellt ökade sjukvårdskostnader. De molekylärgenetiska utredningar som för närvarande används i Finland erbjuds via den offentliga hälso- och sjukvården, och patienter och familjer behöver inte själva stå för de relativt höga kostnaderna för omfattande genetiska analyser.

När genetiska analyser görs har patienten och föräldrarna rätt att få adekvat rådgivning före analysen om möjliga fördelar, nackdelar och begränsningar samt om hur eventuella bifynd rapporteras och informationen lagras. De har också rätt att fatta ett medvetet beslut utgående från informationen.

Andra möjliga användningsområden för genetisk diagnostik

Snabbanalys av hela genomet (rapid whole genome sequencing, rWGS) för att klargöra diagnosen hos allvarligt sjuka nyfödda och barn har undersökts flitigt över hela världen och har införts i flera länder (6). Som snabbast har man kunnat komma fram till en diagnos på mindre än ett dygn och ofta har fynden haft en betydande inverkan på behandlingen och uppföljningen av barnen. Till exempel i projektet Baby Bear i USA kunde en rWGS-analys hitta en diagnos för 40 procent av de undersökta barnen med en mediansvarstid på tre dagar, och fyndet påverkade behandlingen hos ungefär en tredjedel av dem. Forskarna uppskattar att den snabba analysen var kostnadseffektiv (18). Internationellt har det diskuterats om snabb exom- eller genomanalys ska ingå i rutindiagnostiken av svårt sjuka nyfödda eller svårt sjuka barn på intensivvård. För närvarande erbjuder de finländska universitetssjukhusens genetiska laboratorier ännu inte detta analysalternativ.

Samma metoder baserade på NGS-sekvensering har i form av omfattande anlagsbärartester också tillämpats på personer som planerar att bilda familj. Tanken är att redan före en eventuell graviditet identifiera de par som har en betydande risk att få ett barn med en ärftlig sjukdom (exempelvis 19). Nyligen rekommenderade ACMG att anlagsbärartester erbjuds för sådana svåra sjukdomar där förekomsten av enskilda sjukdomsbärare i befolkningen är större än 0,5 procent ($>1/200$). Organisationer i olika länder har haft divergerande syn på frågan, med beaktande av etiska utgångspunkter, nytta och kostnadseffektivitet (20). Också användning av antingen omfattande eller riktade

genetiska analyser vid screening av nyfödda har övervägts (exempelvis 21). Till exempel ger målstyrd behandling för spinal muskeltrofi (SMA) bättre behandlingsresultat ju tidigare behandlingen inleds. Därför har flera länder börjat screena nyfödda för SMA med genetisk testning (bland andra 22). Dessutom har man övervägt att screena friska personer för sådana genfynd där personens risk att insjukna eller prognos kan påverkas genom uppföljning eller behandling (bland andra 23).

Vad framtiden beträffar återstår det att se hur tillämpningar av genomik kommer att integreras i utredningen av en persons sjukdomsrisk redan innan familjen bildas, under graviditeten, efter födseln och i vuxen ålder samt hur tillämpningarna kommer att påverka planeringen av läkemedelsbehandling (24).

Eveliina Salminen
eveliina.e.salminen@hus.fi

Bindningar: Blueprint Genetics OY, anställd 1/2017–8/2019, THL, expertgrupp i genom-medicin 6/2021–6/2022. Föreläsningsarvoden: Ferring Oy, regionala läkardagar, ideella läkarföreningar. Förtroendeuppdrag: 2020–2021 vice ordförande i Föreningen för specialistläkare i medicinsk genetik i Finland

Referenser:

1. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, et al. A brief history of human disease genetics. *Nature* 2020;577(7789):179–89.
2. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare diseases in children. *Nat Rev Genet* 2018;19(5):253–68.
3. Bowdin S, Gilbert A, Bedoukian E, et al. Recommendations for the integration of genomics into clinical practice. *Genet Med* 2016;18(11):1075–84.
4. Bean LJH, Funke B, Carlston CM, et al. Diagnostic gene sequencing panels: from design to report—a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2020;22(3):453–61.
5. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ Genom Precis Med* 2019;12(2):e002460.
6. Stark Z, Ellard S. Rapid genomic testing for critically ill children: time to become standard of care? *Eur J Hum Genet* 2022;30(2):142–9.
7. Stone EM, Andorf JL, Whitmore SS, et al. Clinically Focused Molecular Investigation of 1000 Consecutive Families with Inherited Retinal Disease. *Ophthalmology* 2017;124(9):1314–31.

8. Zampaglione E, Kinde B, Place EM, et al. Copy-number variation contributes 9% of pathogenicity in the inherited retinal degenerations. *Genet Med* 2020;22(6):1079–87.
9. Salminen E, Saloranta C, Laivuori H. Geneettisen analytiikan mahdollisuudet sikiödiagnostiikassa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2018;134(4):383–90.
10. Mone F, Abu Subieh H, Doyle S, et al. Evolving fetal phenotypes and clinical impact of progressive prenatal exome sequencing pathways: cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022;59(6):723–30.
11. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 2016;536(7616):285–91.
12. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* 2020;581(7809):434–43.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24.
14. Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, et al. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet* 2016;99(1):247.
15. Wright CF, McRae JF, Clayton S, et al. Making new genetic diagnoses with old data: iterative reanalysis and reporting from genome-wide data in 1,133 families with developmental disorders. *Genet Med* 2018;20(10):1216–23.
16. Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, et al. A Diagnosis for All Rare Genetic Diseases: The Horizon and the Next Frontiers. *Cel*. 2019;177(1):32–7.
17. Malinowski J, Miller DT, Demmer L, et al. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med* 2020;22(6):986–1004. doi:10.1038/s41436-020-0771-z.
18. Dimmock D, Caylor S, Waldman B, et al. Project Baby Bear: Rapid precision care incorporating rWGS in 5 California children's hospitals demonstrates improved clinical outcomes and reduced costs of care. *Am J Hum Genet* 2021;108(7):1231–8.
19. Westemeyer M, Saucier J, Wallace J, et al. Clinical experience with carrier screening in a general population: support for a comprehensive pan-ethnic approach. *Genet Med* 2020;22(8):1320–8.
20. Capalbo A, Gabbiao I, Caroselli S, et al. Considerations on the use of carrier screening testing in human reproduction: comparison between recommendations from the Italian Society of Human Genetics and other international societies [published online ahead of print, 2022 Nov 12]. *J Assist Reprod Genet* 2022;10.1007.
21. Kingsmore SF, Smith LD, Kunard CM, et al. A genome sequencing system for universal newborn screening, diagnosis, and precision medicine for severe genetic diseases. *Am J Hum Genet* 2022;109(9):1605–19.
22. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med* 2020;22(3):557–65.
23. Haverfield EV, Esplin ED, Aguilar SJ, et al. Physician-directed genetic screening to evaluate personal risk for medically actionable disorders: a large multi-center cohort study. *BMC Med* 2021;19(1):199.
24. Rehm HL. Evolving health care through personal genomics. *Nat Rev Genet* 2017;18(4):259–67.

Summary

The current possibilities of genetic diagnostics in monogenic diseases

Currently available genetic testing options have enabled molecular genetic testing in many patients in whom a monogenic disorder is suspected. As there is a lot of genetic variation in the human genome, the interpretation of the findings may still be challenging. Molecular verification of the diagnosis is achieved in 10–50% of the patients analyzed, depending on the patient's phenotype and the testing method. Panel and exome testing are the most commonly used analysis methods. The patients and/or their parents should have good pre-test information and counselling regarding the potential benefits, harms, possible results and limitations of the genetic test proposed.

Gendiagnostik inom klinisk onkologi

TOM WIKLUND

Gendiagnostik är idag en del av den onkologiska vardagen. Diagnostiken skräddarsys för varje patient enligt tumörtyper och sjukdomsstadium. För klinikern gäller det att välja den optimala testmetoden, det lämpligaste tumörmaterialet och rätt tidpunkt för provtagning. Att tolka resultaten kräver kunskap om metoderna, speciellt om deras begränsningar. Bakgrunden till den ökade gendiagnostiken är att resultaten kan användas både som prediktiva instrument när man väljer behandlingsmetoder och för att utreda möjligheter att använda målinriktade läkemedel. Läkemedelsutvecklingen har varit snabb, och ett stort antal målinriktade läkemedel finns tillgängliga för våra patienter. Vid behandling av de fyra vanligaste cancertyperna utförs gendiagnostik rutinmässigt, så att man vid bröstcancer i praktiken gör någon sorts gentest vid alla fall, vid kolorektal cancer och lungcancer när man överväger läkemedelsbehandling av avancerad sjukdom. Även vid prostatacancer rekommenderar internationella samfund testning vid metastaserad sjukdom. Ofta är de målinriktade behandlingarna effektivare eller lika effektiva som tidigare använda cytostatika och bättre tolererade av patienterna. Utvecklingen är snabb, och den ökade kunskapsmängden är en utmaning för klinikern. Tyvärr är de nya läkemedlen dyra och tiden från försäljningstillstånd till användning bland patienterna, det vill säga tills de ersätts av FPA, är ofta lång.

Såväl diagnostik som behandling av cancersjukdomar utvecklas snabbt. Ofta går utvecklingen av dessa hand i hand. I praktiken är klassificeringen av cancer fortfarande organbaserad så att man exempelvis talar om bröstcancer, om primärtumören är i bröstet. Man ser dock en begynnande utveckling mot andra klassificeringar. Det ultimata exemplet är tumörer som bär på en fusion i genen NTRK

(neurotrofisk tyrosinreceptorkinas). De behandlas med samma målinriktade behandling (tropomyosinreceptorkinashämmare) oberoende av primärtumörens lokalisering (1).

Ett annat exempel är patienter med mikrosatellitinstabila tumörer som nästan oberoende av tumörursprung har nytta av immunonkologiska läkemedel. I viss mån gäller detta också för patienter vars tumörer har en hög mutationsbörda.

Ofta leder den förbättrade diagnostiken, inte sällan gendiagnostik, till att tidigare tumörklasser delas in i (nya) subklasser, något som också ofta har direkta terapeutiska implikationer. Utvecklingen har varit väldigt olika för olika tumörtyper. För vissa ovanliga tumörer har utvecklingen varit väldigt snabb, medan andra tumörtyper fortfarande behandlas utgående från fenotypen.

SKRIBENTEN

Tom Wiklund, specialistläkare, MKD, docent i onkologi, Docrates Cancercancerhus
Tom Wiklund är specialist i cancersjukdomar och strålbehandling och docent i onkologi vid Helsingfors universitet, med ett speciellt intresse för behandling av bröstcancer, sarkom, lymfom och testikelcancer samt långtidsbiverkningar av cancerbehandlingar. Han har arbetat på Helsingfors universitetssjukhus, inom läkemedelsindustrin (Roche och Pfizer) och under senare år först som ledande läkare på Docrates Cancercancerhus och nu som privatpraktiserande kliniker på samma sjukhus.

Gendiagnostik av cancerpatienter för varierande ändamål

I praktiken använder man sig av gendiagnostik i väldigt olika situationer. Förutom att man undersöker somatiska varianter i tumörceller kan det vara aktuellt att söka möjliga ärftliga

genförändringar i könslinjen för att planera behandlingen av enskilda cancerpatienter. Ytterligare använder man sig allt oftare av farmakogenetiska undersökningar. Ändamålen för gendiagnostik av tumörmaterial varierar. Vid primärdiagnostik av tumörer av okänt ursprung (cancer of unknown primary, CUP) kan man med hjälp av gentester, i tillägg till traditionella patologimetoder, försöka komma fram till en sannolik diagnos. Man kan också använda sig av gendiagnostik för att bedöma sjukdomsprognosen eller den sannolika effekten av behandlingar som inte är direkt målriktade behandlingar. Slutligen använder man sig av gendiagnostik i syfte att bedöma om en patient kan ha nytta av ett målriktat läkemedel eller inte. Då kan man beskriva gentestning som en metod för att hitta cancers akilleshäl i syfte att användas som mål för behandlingen.

De mest användbara biomarkörerna för att förutsäga effekten av målriktad terapi vid avancerad cancer är somatiska genförändringar som kallas drivande mutationer eller drivermutationer. Dessa mutationer förekommer i cancerceller i gener som kodar för proteiner som är avgörande för celltillväxt och överlevnad. Det förekommer också många andra, ofta återkommande, molekylära förändringar som är mycket mindre viktiga för att upprätthålla den onkogen fenotypen och de kallas ofta passagerarmutationer. Drivande mutationer är vanligtvis transformerande, vilket innebär att de initierar utvecklingen av en icke-cancer cell till en malign cell, och cancer cellen är beroende av det muterade proteinet. En ofta använd analogi är att en normalt fungerande cell kan ha en särskild omkopplare i sina kretsar som ibland slås på och ibland är avstängd och kan regleras. I en onkogenberoende cancer cell sitter strömbrytaren i påslaget läge hela tiden och är inte längre föremål för reglering.

Gendiagnostik av cancer och läkemedelsutveckling

En förbättrad förståelse för de molekylära mekanismerna som driver malignitet har lett till utvecklingen av läkemedel som riktar sig mot specifika molekylära mekanismer i maligna celler. Förhoppningen är att dessa medel i första hand ska kunna döda maligna celler, men vara relativt ofarliga för normala celler. Många etablerade riktade terapier är oralt doserade småmolekylära läkemedel, men riktad

terapi kan också administreras intravenöst exempelvis i form av monoklonala antikroppar.

Utvecklingen går dock inte alltid i en riktning mot alltmer fokuserade målriktade läkemedel. De immunologiska läkemedlens framgång är ett gott exempel på att cancer måste behandlas på flera fronter. Ett annat exempel är HER2-positiv bröstcancer, definierad som bröstcancer med en amplifiering av HER2-genen. Trastuzumab har länge ansetts vara ett mönsterexempel på målriktad, högeffektiv behandling av cancer. HER2-amplifieringen åtföljs av överuttryck av HER2-receptorer på tumörcellerna, och endast patienter med HER2-överuttryck och samtidig HER2-amplifiering har haft nytta av första generationens HER2-målriktade behandlingar. Ny läkemedelsutveckling har dock omkullkastat detta paradigm, och med HER2-inriktade antikroppar som är intelligent länkade till cytostatika kan nu även patienter med lägre HER2-uttryck och utan HER2-amplifiering ha betydande nytta av dessa läkemedel (2). Detsamma gäller sannolikt de läkemedel som har utvecklats för patienter som är bärare av BRCA1- och BRCA2-mutationer, så kallade PARP-hämmare. Dessa har visat sig ha effekt också i tumörer med liknande mutationer (homolog rekombinationsbrist, homologous recombination deficiency, HRD) samt även i osekterade patientpopulationer med till exempel trippelnegativ bröstcancer eller prostatacancer (3). Således är begreppet målriktade läkemedel inte entydigt eller statistiskt. I många fall kan man i stället se den genetiska profilen som en prediktiv faktor för läkemedelsrespons.

Gendiagnostik av cancer – val av testmetod och utmaningar

Det finns flera tekniker att tillgå för gendiagnostik och det finns ingen standardplattform för testning. Faktorer som påverkar en plattformens kliniska användbarhet är dels dess förmåga att hitta de olika genvarianterna, dels faktorer relaterade till tillgängligt provmaterial, handläggningstid och kostnadseffektivitet.

Grovt sett kan man dela in testmetoderna i DNA-sekvensering, DNA-allelspecifik testning, nästa generations sekvensering (NGS) av DNA och RNA samt FISH och immunhistokemi. DNA-sekvensering kräver ett stort antal tumörceller i vävnadsprovet och används numera sällan. DNA-allelspecifik testning efter amplifiering med PCR analyserar DNA

för en (eller flera) fördefinierade varianter och används av vissa center som standardtest i specifika situationer. Metoden är snabb och billig. Sällsynta signaler kan detekteras med stor känslighet, men endast fördefinierade varianter kan identifieras. FISH används vanligtvis för att detektera genomarrangemang som translokationer, amplifieringar eller deletioner. Även immunhistokemiska metoder används och kan vara känsliga och specifika alternativ till FISH. NGS av DNA och RNA har dock snabbt ersatt tidigare använd direkt sekvensering och allelspecifika tester. Metoden möjliggör kvantitativ analys av sällsynta alleler och samtidig utvärdering av flera (ofta hundratals) gener eller till och med hela genom. Metoden är känslig även i provmaterial med ett litet antal tumörceller, och kan identifiera nya avvikelser. Dessutom kan NGS ofta detektera introniska genförändringar. RNA-baserade sekvenseringstester är känsligare för att upptäcka genfusioner och vissa andra förändringar än DNA-baserade metoder och ökar sannolikheten för att man ska hitta mutationer som lämpar sig för målinriktade behandlingar. Till buds stående sjukhusspecifika eller kommersiella tester varierar mycket både till sin bredd, sin sensitivitet och sin lämplighet vid olika cancerformer och i olika situationer. Exempelvis är en del tester otillförlitliga om den till buds stående volymen tumörvävnad är liten, vilket är ett ofta förekommande dilemma, och vissa tester är känsliga för hur gammalt det arkiverade tumörmaterialet är. De mest omfattande kommersiella testerna innehåller samtidig NGS-sekvensering för DNA och RNA från både tumörvävnad och blod, farmakogenetisk undersökning och könslinjeundersökning. Det kan vara svårt att avgöra vilket test som är optimalt för den enskilda patienten.

NGS-panelerna kan täcka endast några eller flera hundra gener eller hela exomet. De smalare panelerna täcker ofta de varianter som det finns registrerade läkemedel mot. De mera omfattande panelerna täcker varianter, där läkemedelsutvecklingen ännu inte lett till registrerade läkemedel. Dessa kan exempelvis ge prediktiv information om läkemedelsrespons eller läkemedelsresistens. Ytterligare kan en bred panel vara av värde vid svårklassificerbara tumörer. Eftersom kostnaden för en bred panel inte skiljer sig så mycket från kostnaderna för en liten bedömer många att man lika gärna kan göra en bred panel, ofta av ett begränsat till buds stående

tumörmaterial som inte tillåter upprepad testning och som möjliggör att man går tillbaka till resultatet vid en senare tidpunkt när nya möjligheter öppnats.

Klinikern måste bestämma sig för vilket test som ska göras och på vilket material det ska göras och är dessutom ofta tvungen att göra prioriteringar. Man måste ta ställning till cancertyp, sjukdomens utbredning, till buds stående volym av tumörmaterial för testning och materialets ålder utöver tillgängliga potentiella målinriktade behandlingar. Man kan testa antingen färskt tumörmaterial (till exempel för undersökning av hela genomet) eller paraffinomgivet arkiverat material. Vidare måste man överväga från vilken tidpunkt av patientens sjukdomshistoria man vill testa ett arkiverat prov, från primärtumören eller från ett senare taget prov från en metastas. Nya mutationer kan utvecklas under sjukdomens gång och dessa kan vara av relevans, speciellt när man söker genvarianter som tyder på läkemedelsresistens. Generellt rekommenderas det att nya prover tas från metastaser som man kan nå, till exempel med ultraljudsledd grovnålsbiopsi. Vid bland annat bröstcancer kan HER2-statusen ändras i upp till 15 % av fallen under sjukdomens gång. I fråga om vissa mutationer verkar det vara mest ändamålsenligt att göra testet på den arkiverade primärtumören, som till exempel varianter av PIK3CA vid bröstcancer. Slutligen kan man göra gentest på vätskor, vanligast blod, så kallade flytande biopsier, särskilt när det finns begränsat med arkiverat tumörmaterial att tillgå eller nya biopsier inte är ändamålsenliga. Principen bakom flytande biopsier för somatisk gendiagnostik är att cellfritt DNA från tumörer (ctDNA) ofta finns i blodet hos patienter med avancerad cancer. Flytande biopsier kan också erbjuda bättre möjlighet till upprepade biopsier under pågående behandling för att följa de molekylära egenskaperna hos en cancer under behandlingsförloppet, som till exempel resistensmekanismer, och även för responsbedömning. Flytande biopsier kan även bättre beskriva helhetsituationen då det är känt att den genetiska heterogeniteten mellan olika metastaser i samma patient kan vara stor. NGS-baserad gendiagnostik på flytande biopsier är dock mindre känslig än på fast vävnad och risken för falskt negativa resultat är större, speciellt om den totala tumörbördan är låg. Genom att samtidigt göra NGS på fast vävnad och blod kan man hitta flera mål för behandlingen. NGS-baserad

diagnostik av flytande biopsier saknar dock möjlighet till övrig diagnostik, exempelvis uttrycksprofiler (immunhistokemi), samt diagnostik av genamplifiering. Med ctDNA-testning kan man också vid solida tumörer använda molekylär diagnostik i syfte att upptäcka metastaser tidigt, det vill säga att upptäcka subkliniska metastaser som inte kan visualiseras radiologiskt. Detta är ett spännande forskningsområde.

Ytterligare en utmaning vid genetisk cancerdiagnostik är informationsmängden. Diagnostiken har blivit snabbare och billigare, men mängden data som ska bearbetas och utvärderas är synnerligen stor och bioinformatiken har fått en allt större roll när den praktiska betydelsen av olika analysmetoder utvärderas. Bioinformatikens andel av kostnaderna för testning har stigit i förhållande till själva testningen. Dessutom behöver klinikern stöd för att bedöma resultatets relevans såväl tekniskt som medicinskt. Det rekommenderas att man upprätthåller multidisciplinära grupper (Molecular Tumor Board), antingen interna eller externa, även internationella, för att diskutera relevansen och implikationerna av testfynden.

Gendiagnostik av cancer – var står vi idag?

Än så länge är gendiagnostik inte någon väletablerad diagnostisk metod i det dagliga arbetet. För användning av omfattande, så kallade multigena NGS-paneler har European Society of Medical Oncology (ESMO) sammanställt rekommendationer där även kostnader beaktas (4). ESMO rekommenderar att, när det är möjligt, använda smalare NGS-paneler eller PCR-baserad diagnostik i stället för breda NGS-paneler. Vidare rekommenderar organisationen rutinemässigt multigena NGS vid avancerad icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, ovarialcancer och cancer i gallgångarna samt multigena NGS eller PCR-baserad testning vid kolorektal cancer. Dessutom anser man att patienter i samråd med sina läkare kan gå in för multigen NGS-testning med breda paneler, såvitt detta inte orsakar samhället extra kostnader och patienten är medveten om att endast ett fåtal patienter har nytta av testningen. Dessutom rekommenderas testning av den totala mutationsbördan (TMB) vid avancerad endometriecancer, livmoderhalscancer, högt och medelhögt differentierad neuroendokrin cancer, spottkörtelcancer, sköldkörtelcancer

och vulvacancer för att bedöma möjligheten att behandla cancer med immunonkologiska läkemedel. ASCO (American Society of Clinical Oncology) anser att det faktum att det finns tumöragnostiska behandlingar vid till exempel NTRK-fusioner eller MSI-H-tumörer motiverar somatisk multigentestning av alla patienter med avancerad cancer (5).

Flera kliniska studier som har inkluderat ett stort antal patienter med varierande cancerdiagnoser har gjorts och är på gång. I studien MSK-IMPACT sekvenserades prospektivt 10 000 tumörer från patienter med metastaserad cancer. Behandlingsbara fynd identifierades hos 37 % av patienterna. Tumörtyperna med den högsta andelen åtgärdbara genfynd inkluderade GIST (gastrointestinala stromala tumörer) (76 %), sköldkörtelcancer (60 %), bröstcancer (57 %) och melanom (56 %) (6).

När gentestning görs i syfte att hitta förändringar lämpliga för målinriktade behandlingar, begränsas användningen av det faktum att de läkemedel som kan komma i fråga utifrån testresultatet måste vara godkända för FPA-ersättning för den aktuella indikationen, och dessutom i just det stadium av sjukdomen som patienten befinner sig i, för att behandlingen ska vara ekonomiskt genomförbar för de flesta patienter. Läkemedelsprövningar, antingen i Finland eller utomlands, kan dock vara en möjlighet även i dessa situationer.

För att exemplifiera användningsmöjligheterna beskrivs nedan dagens situation för de fyra vanligaste cancertyperna: prostatacancer, bröstcancer, tjocktarmscancer och lungcancer som tillsammans utgör ungefär hälften av alla nydiagnostiserade cancerfall.

Prostatacancer

Standardbehandlingarna av metastaserad prostatacancer riktar sig mot androgenkänslighet (olika former av antihormonell behandling) eller mot PSMA-markören på cancercellernas yta (radioisotopbehandling) eller består av cytostatika, ofta kombinerade med extern strålbehandling. Målinriktade behandlingar som väljs på grundval av genanalyser är ännu sällsynta.

Vissa experter förespråkar genetisk testning av könsceller och genetisk rådgivning till alla patienter med avancerad prostatacancer för att utreda behovet av screening för prostatacancer av familjemedlemmar.

Gentester kan också användas för diagnostik och prognostisering av icke-metastaserad prostatacancer. Det finns ett flertal molekylära

prognostiska tester för att bättre riskstratifiera både obehandlade och behandlade män med lokaliserad prostatacancer. En del av dem baserar sig på DNA- eller RNA-diagnostik, ibland i kombination med immunhistokemi. Trots att de fungerar som prognostiska test och hjälpmedel vid riskstratificering, krävs validering i prospektiva studier innan de kan användas som prediktiva tester vid behandlingsbeslut. Möjliga situationer när dessa tester kunde användas är när man väljer mellan aktiv uppföljning och behandling vid lokaliserad prostatacancer, vid intensifiering av behandlingen hos män med högriskresultat eller vid utelämnande av androgen deprivationsbehandling (ADT) under postoperativ radioterapi efter prostatektomi.

Genetiska alterationer är vanliga vid prostatacancer, i medeltal 4,5 per tumör (primärtumör eller metastas). De gener som oftast har förändringar är TP53 (44 %), PTEN (32 %), TMPRSS2-ERG (31 %) och AR (23 %). BRCA2 är altererad i 9,8 %, medan mikrosatellitinstabila tumörer (MSI-H) förekommer i 2,6 % av tumörerna och 2,5 % har hög tumörbörda. Totalt innehåller 57 % av tumörerna genetiska förändringar som potentiellt kan användas som mål för behandlingar, av vilka en del än så länge är experimentella (7). ESMO rekommenderar NGS-undersökning med bred panel vid metastaserad prostatacancer.

Män med avancerad, metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, som antingen är bärare av könsellsvarianter med en BRCA2- och i viss mån BRCA1-mutation eller vars tumör har någon av dessa mutationer kan behandlas med PARP-hämmaren olaparib efter progression under androgen deprivationsbehandling. Läkemedlet har försäljningstillstånd av EMA, men ersätts ännu inte av FPA. BRCA1 och BRCA2 leder till brist på homolog rekombinationsreparation (HRR) (8). Även patogena varianter i andra gener som PALB2, RAD51D, ATM, CHEK2 och FANCA, som också spelar en roll i HRR, kan vara aktuella för behandling med PARP-hämmare i framtiden. Dessutom är BRCA1- eller BRCA2-relaterad prostatacancer potentiellt känslig för cytostatika av platinaderivat.

En annan potentiell behandling vid avancerad prostatacancer är pembrolizumab för patienter med mikrosatellitinstabila tumörer (MSI-H), för vilka det inte finns några tillfredsställande alternativ.

NTRK-fusioner är ytterst sällsynta, men ger en möjlighet till behandling med TRK-hämmare. Denna behandling ersätts av FPA.

Bröstcancer

Vid bröstcancer används gendiagnostik i ett flertal situationer.

En viktig orsak till att mortaliteten i bröstcancer har sjunkit är utbredd användning av adjuvant läkemedelsbehandling med både endokrina läkemedel och cytostatika antingen före eller efter operationen. I början av 2000-talet ifrågasattes det dock om alla patienter med ER-positiva och samtidigt HER2-negativa tumörer har nytta av cytostatika och om endokrin behandling är ett fullgott alternativ för en större del av patienterna, den största subgruppen av alla bröstcancerpatienter. Med genpanelundersökningar (RT PCR) kunde man utveckla nya prognostiska verktyg. De bäst undersökta panelerna, Mammaprint samt OncotypeDX, som även är ett prediktivt verktyg, har i takt med ökad evidens införts även i Finland. Tack vare testet kan en mycket stor andel av patienter med ER-positiv HER2-negativ bröstcancer komma undan kemoterapi, inklusive den toxicitet och de kostnader som är förknippade med behandlingen, och ändå uppnå lika bra behandlingsresultat med enbart endokrin behandling (9, 10).

Ett stort framsteg inom behandling av bröstcancer var trastuzumab vid HER2-amplifierad bröstcancer, först vid behandling av spridd bröstcancer och senare som adjuvant behandling. I praktiken betyder detta att alla nya bröstcancerpatienter testas för HER2-positivitet, alltså påvisad amplifiering av genen, med in situ-hybridisering.

Vidare testar man allt oftare patienter med bröstcancer redan som en del av primärdiagnostiken för att se om de är bärare av sådana könslinjemutationer för BRCA1- eller BRCA2-generna eller ett antal (10–20) andra gener som ökar deras risk att insjukna i bröstcancer. En konstaterad mutation kan leda till ändrad behandlingsplan. Man kan exempelvis överväga mastektomi samt rekonstruktiv kirurgi i stället för bröstbevarande kirurgi med strålbehandling, om en högriskmutation upptäcks. Dessutom leder en konstaterad mutation till släktutredningar. Dessutom finns möjligheten att sätta in adjuvant behandling med PARP-hämmaren olaparib för bärare av BRCA-mutationer som har blivit behandlade för bröstcancer med hög risk för återfall efter konventionell adjuvant behandling. Denna behandling är godkänd av de europeiska läkemedelsmyndigheterna, men ersätts tyvärr i skrivande stund ännu inte av FPA (12).

Vid metastaserad bröstcancer varierar förekomsten av genetiska förändringar beroende på bröstcancersubtyp. Den vanligast förekommande genförändringen vid ER-positiv bröstcancer är PIK3CA (ca 40 %), vid trippelnegativ bröstcancer PT53 och vid HER2-positiv bröstcancer självfallet HER2-amplifikation. Övriga vanligt (> 10 %) förekommande förändringar påträffas i generna GATA3, CDH1 och ESR1 (ER-positiv) samt KMT2C. Av de genförändringar som idag kan användas som mål för behandling (förutom PIK3CA och HER2) har man konstaterat BRCA1- och BRCA2-mutationer i omkring 6 % av patienterna, HER2-mutationer (utan HER2-amplifikation) i omkring 6 % och NTRK-fusioner i färre än 1 % av patienterna (11).

Bärare av mutationer i BRCA1 eller BRCA2 kan ha nytta av PARP-hämmare även vid metastaserad sjukdom. Testning för ärftliga förändringar i könscellslinjen rekommenderas till alla patienter med spridd bröstcancer. Detta är idag relevant även i Finland eftersom en av PARP-hämmarna (olaparib) nyligen har godkänts för ersättning från FPA för behandling av spridd bröstcancer när patienten är bärare av BRCA-mutationer.

Patologiska PIK3CA-mutationer kan användas som mål för PIK3CA-hämmare vid behandling av spridd bröstcancer (13). I Finland testas patienter än så länge rätt sällan för PIK3CA-mutationer av den orsaken att läkemedlet ersätts av FPA endast i sådana situationer som i praktiken inte förekommer i Finland, nämligen för patienter med spridd ER-positiv bröstcancer, som har testats positiv för en PIK3CA-mutation och som inte tidigare fått behandling med en CDK4/6-hämmare. Ytterligare kan man testa för NTRK-fusioner och behandla med bland annat larotrectinib. Vid bröstcancer är NTRK-fusioner sällsynta. Detsamma gäller mikrosatellitinstabilitet och behandling med exempelvis pembrolizumab.

Det kan också påvisas andra somatiska mutationer i tumörvävnad från bröstcancerpatienter, men de är mindre etablerade och behandlingsstrategierna är experimentella. Man kan till exempel diagnostisera HER2-mutationer, ALK-mutationer och använda läkemedel utvecklade för andra tumörtyper eller indikationer om man kan påvisa en mutation. Vidare kan man följa upp mutationer i ESR1-genen, som kodar för östrogenreceptorn, och i framtiden kan man sannolikt använda denna information för att förutse

behandlingsrespons på endokrina läkemedel (eller för att diagnostisera resistens).

Tjocktarmscancer

Kolorektal cancer fungerar som en utmärkt modell då vi lärt oss förstå den molekylära patogenesen vid cancer tack vare möjligheten till upprepade biopsier, från adenomatösa polyper till invasiv cancer via flera steg. Förändringar i en enskild könsgen ligger bakom ärftliga syndrom (FAP och Lynch), medan sporadisk cancer är ett resultat av ackumulerande multipla mutationer, av vilka mutationer i APC-genen uppstår tidigt och mutationer i TP53-suppressorgen vanligen uppkommer sent. Könslinjemutationer i en av MMR-generna (mismatch repair, som resulterar i MSI-H) verkar vara den underliggande genetiska defekten hos de flesta med Lynchs syndrom och förlust av uttryck av MMR-gener kan också hittas i cirka 15 % av patienter med sporadisk kolorektal cancer. Av alla patienter med avancerad kolorektal cancer har 3,5–6,5 % av patienterna MSI-H. Förekomsten av MSI-H förutspår god respons och känslighet för immunonkologiska behandlingar, rentav som ett alternativ till första linjens cytostatikabehandling (14, 15).

Aktiverande mutationer i KRAS och NRAS påträffas i 40–45 % av alla fall av avancerad kolorektal cancer och aktiverande BRAF-mutationer i 5–12 % av patienterna. Anti-EGFR riktad monoklonal antikroppsbehandling erbjuds endast patienter som saknar aktiverande mutationer av RAS (vanligen KRAS eller NRAS) eller BRAF V600 (förutom när de behandlas med kombinationer innehållande en BRAF-hämmare). I praktiken testas man tumörmaterial från alla patienter för somatiska mutationer i RAS och BRAF. Analysresultat av primärtumören korrelerar inte alltid med resultaten från metastaser, och därför kan rebiopsi eller flytande biopsi vara nödvändig vid tidpunkten för metastasering. Det rekommenderas att man använder paneler för extensiv testning för RAS-mutationer eftersom man genom att utesluta alla patienter med RAS-mutationer sannolikt bäst kan identifiera de patienter som har den största nyttan av anti-EGFR-läkemedel (16).

Eftersom fluorouracilbaserad cytostatikabehandling är en av hörnstenarna vid läkemedelsbehandling av kolorektal cancer, testas i praktiken de flesta patienter för sådana varianter i DPYD-genen som förutspår ökad fluorouraciltotoxicitet.

Ovanliga mutationer, men potentiellt behandlingsbara med målinriktade läkemedel är HER2-amplifikationer (3–5 % av patienter med kolorektal cancer). I dessa fall kan man använda mediciner riktade mot HER2, såsom vid bröstcancer. Dessa läkemedel har dock ännu inget godkännande av läkemedelsmyndigheterna för denna indikation och används därför vanligen först efter att andra läkemedelsbehandlingar har visat sig vara ineffektiva.

Lungcancer

Lungcancer är idag den tumörtyp som det finns flest målinriktade läkemedel för. Det är av avgörande betydelse att identifiera biomarkörer för de molekylära vägar som driver malignitet hos patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC), särskilt hos patienter med adenokarcinomhistologi och (ofta) en anamnes utan tobaksrökning (eller endast en lätt tobaksanamnes) oavsett histologi, på grund av tillgängligheten till effektiva målinriktade medel för dessa patienter redan när man väljer den första behandlingslinjen.

Vid behandling av avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) har framför allt mutationer i den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR) eller omarrangemang av genen för anaplastiskt lymfomkinas (ALK) eller genen

c-ROS onkogen 1 (ROS1) med åtföljd onkogenaktivering av särskilda tyrosinkinaser lett till ett paradigmskifte. Behandling med ett målinriktat läkemedel riktat mot en identifierad drivande mutation kan för en enskild patient resultera i avsevärt förbättrad terapeutisk effekt, ofta i kombination med minskad toxicitet. I praktiken betyder det att man redan som första läkemedelsbehandling kan välja målinriktade behandlingar om man hittar en behandlingsbar drivande mutation, medan övriga patienter behandlas med standardkemo-terapi. Screening för drivande mutationer har därför blivit en väsentlig del av diagnostiken vid NSCLC. Ett exempel är en rikstäckande fransk studie där alla patienter (n = 17 664) med avancerad lungcancer erbjöds molekylär profilering (för 6 olika gener, EGFR, ALK, HER2, KRAS, BRAF och PIK3CA) under ett års tid. 76 % av patienterna hade adenokarcinom och 81 % var antingen rökare eller tidigare rökare. I 51 % av patienterna påverkade fynden valet av behandling, och i dessa fall förbättrades såväl behandlingsresponsen som den progressionsfria tiden och överlevnaden. Man rekommenderar åtminstone bestämning av mutationsstatus för EGFR och omarrangemang av ALK före behandlingsstart (17).

Det finns ett stort antal övriga kända mutationer i NSCLC (tabell 1). De är sällsynta

Tabell 1. Mutationer vid NSCLC och idag kända läkemedel (godkända eller icke godkända av läkemedelsmyndigheterna) som är lämpliga för målinriktad behandling.

Gen	Läkemedel	Frekvens
EGFR	erlotinib, gefitinib,	15 % (adenokarcinom)
ALK	crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib	4 % (adenokarcinom)
ROS	crizotinib, entrectinib, lorlatinib	1–2% (NSCLC)
MET (mutation, amplifiering)	capmatinib, tepotinib, crizotinib	3 % mutation (adenokarcinom), 2 % amplifiering
RET (omarrangemang)	selpercatanib, pralsetinib, cabozantinib, vandetanib, alectinib, sunitinib	1–2% (adenokarcinom)
BRAF V600 mut	dabrafenib, trametinib	1–3 %
NTRK-fusioner	larotrectinib, entrectinib	<1 %
KRAS (KRAS-G12C)	sotorasib, adagrasib	20–25 % (adenokarcinom) (50 %)
HER2-mutationer	fam-trastuzumab-deruxtecán, ado-trastuzumab emtansine	1–3 %
NRG1	afatinib	<1 %

men kliniskt relevanta, och i många fall har det utvecklats effektiva läkemedel mot dem, som är både effektivare och bättre tolererade än traditionell kemoterapi. Således behandlas patienterna ofta i första hand med dessa läkemedel innan kemoterapi sätts in. För att diagnostisera dessa varianter krävs både NGS och FISH, alternativt RNA NGS, och det stora antalet varianter i kombination med det faktum att det ofta finns endast begränsat med tumörmaterial tillgängligt (biopsier tagna under bronkoskopi) eller flytande biopsier innebär att testningsstrategin måste övervägas noggrant.

Författaren önskar framföra ett tack till medicine doktorn Tuomo Alanko och medicine doktorn, professor Timo Joensuu för värdefulla kommentarer till manuskriptet.

Tom Wiklund
tom.wiklund@docrates.com

Bindningar: Se författarpresentationen.

Referenser:

1. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018; 378:731–9.
2. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 387:9–20.
3. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1 (9).
4. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology* 2020; 31 (11), 1491–1505.
5. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J CO.* 2022 April; 40 (11): 1231–58.
6. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, Srinivasan P et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017 Jun;23(6):703–13.
7. Chung JH, Dewal N, Sokol E, Mathew P, Whitehead R, Millis SZ et al. Prospective Comprehensive Genomic Profiling of Primary and Metastatic Prostate Tumors. *JCO Precis Oncol.* 2019; 3: PO.18.00283.
8. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382:2091–2102.
9. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):111–21.
10. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16;385(25):2336–47.
11. Rody A, Chaudhary N, Craggs C, Debiassi M, Erb G, Fisher V et al. Comprehensive Genomic Profiling (CGP) in Breast Cancer (BC): Patterns and Results from a Clinico-Genomic Database. *AAO Virtual Annual Meeting 2021; Abstract 437.*
12. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384:2394–2405.
13. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380:1929–40.
14. Di Nicolantonio F, Vitiello PP, Marsoni S, Siena S, Tabernero J, Trusolino L et al. Precision oncology in metastatic colorectal cancer – from biology to medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Aug;18(8):506–25.
15. Diaz LA Jr, Shiu K-K, Kim T-W, Vittrup Jensen B, Jensen LH, Punt C et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):659.
16. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2011;154(1):37.
17. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. *Lancet.* 2016 Apr 2;387(10026):1415–26.

Summary

Genetic diagnostics in current clinical oncology practice

Genetic diagnostics is today an integral part of clinical oncology practice. Both germline diagnostics and somatic tumor diagnostics are used for treatment decisions, both as predictive markers as well as for finding patients with actionable mutations who would benefit from targeted medicines. Among patients with the four most prevalent cancer types, all patients with breast cancer are subjected to different genetic tests, as well as all patients with advanced colorectal and non-small cell lung cancer, and patients with prostate cancer are also recommended to be considered for testing. The targeted treatments are frequently more effective, or at least as effective, but better tolerated than chemotherapy.

Framgångshistorier och utmaningar inom cancergenetiken

PÄIVI PELTOMÄKI

Ungefär var tredje finländare insjuknar i cancer någon gång under sin livstid. Samtidigt tillfrisknar allt fler från cancer. Dessa observationer understryker vikten av att förstå mekanismerna bakom uppkomsten av cancer för att göra behandlingsmetoderna ännu effektivare och göra det möjligt att i en idealsituation redan i förväg förebygga cancer, om de predisponerande faktorerna är kända. Alla cancrar utvecklas som ett resultat av genetiska förändringar i en cell. En del förändringar kan ses redan med ljusmikroskop, såsom kromosomavvikelser. Förändringarna kan också finnas i individuella DNA-baser och kan då upptäckas genom sekvensering. Ibland förändras en gens funktion trots att bassekvensen i DNA är oförändrad. I sådana fall talar vi om epigenetiska förändringar som reglerar genuttrycket. Dessa förändringar i arvsmassan är oftast förvärvade, lokaliserade lesioner som ackumuleras med åldern och som inte är ärftliga. Ungefär en tredjedel av de vanliga cancerformerna anhopas i någon grad i vissa släkter, och i cirka fem procent finns en ärftlig, hög risk för cancer. Denna översikt fokuserar på att granska de framsteg som under en forskargeneration (30 år) har gjorts inom förståelsen av cancers uppkomstmekanismer och i synnerhet av den ärftliga predispositionen för cancer. Dessutom berörs de utmaningar som har stått – och fortfarande står – i vägen för en övergripande förståelse av cancers uppkomst.

Genetiska kartläggningsprojekt och nya metoder som plattform för utvecklingen inom cancerforskningen

Länge ansågs cancer vara en sjukdom där ärftliga faktorer knappt alls inverkade på uppkomsten. Det är nu känt att cancer på cellnivå alltid är en genetisk sjukdom. För att den ska uppkomma krävs det att cellernas fortplantning och andra nyckelfunktioner störs av förändringar i arvsmassan, alltså mutationer. Den framgångsrika identifieringen av cancergener och cancermekanismer under de senaste tre decennierna är nära kopplad till de allmänna framstegen inom medicinsk genetik och genforskning (figur 1). Den första

versionen av det humana genomprojektet som slutfördes 2001 (1, 2) klargjorde genomets normala struktur och bassekvens. Det har legat till grund för förståelsen av variationer i bassekvensen som kan vara ofarliga men som också kan öka predispositionen för sjukdomar. Det humana variomprojektet (3) syftar till att främja denna förståelse. Under 2015 färdigställdes en färdplan för epigenomet som kompletterar informationen om bassekvensen i DNA. Den placerade in genernas regulatoriska regioner och DNA:s metylerings- och histonmodifieringsmönster i genomets struktur (4). Färdplanen är celltypsspecifik, eftersom varje individs celler som regel har ett genom men flera epigenom, beroende på vilka gener som är aktiverade vid varje given tidpunkt.

Dessa omfattande kartläggningsprojekt hade inte gått att genomföra utan lämpliga verktyg (figur 1). Det har sålunda varit möjligt att gå från manuell Sanger-sekvensering av enskilda gener till massiv parallell sekvensering utförd av sekvenserare (NGS, next generation sequencing), som på en gång inom

SKRIBENTEN

Päivi Peltomäki, MD, professor
Avdelningen för medicinsk genetik och klinisk genetik, Medicum, medicinska fakulteten, Helsingfors universitet.

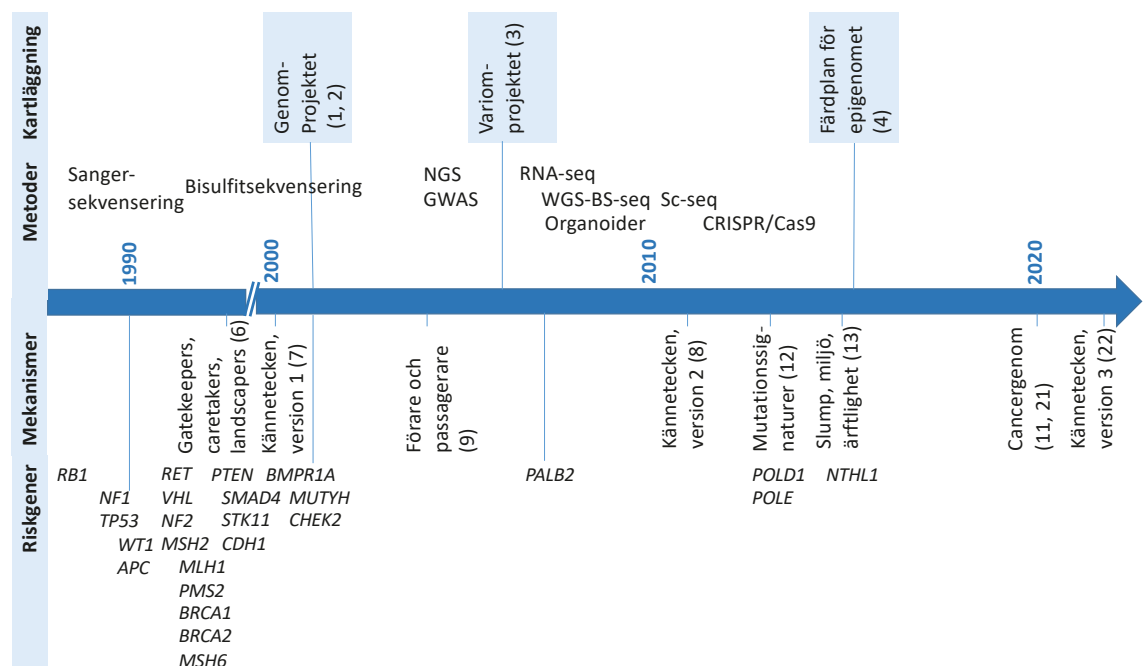
några dagar kan bestämma hela den proteinkodande delen av DNA (exomet) eller både kodande och icke-kodande delar (genomet) i det undersökta provet. Den nya generationens sekvenseringsmetoder är också lämpliga för att undersöka RNA och epigenomet. En typisk cancertumör är sammansatt av flera celltyper och cellpopulationer, och den information som erhålls från tumörer har blivit mycket noggrannare tack vare sekvenseringstekniker som möjliggör undersökning av en enskild cell. Dessutom har det utvecklats dels metoder (såsom CRISPR/Cas9) med vilka DNA-strukturen kan ändras på ett riktat sätt, dels experimentella system (exempelvis organoider) som kan användas för att modellera den stegvisa transformationen av en normal cell till en cancercell via genförändringar som tillförs arvsmassan.

De grundläggande mekanismerna bakom uppkomsten av cancer öppnar sig

Redan på 1970-talet visade statistisk analys av cancer i ögats näthinna, retinoblastom, att

två ”träffar” räcker för att starta den händelsekedja som leder till att cancer utvecklas (5). Cancergener kan grovt delas in i onkogener, som påskyndar celltillväxten, och tumorsuppressorgener, som fungerar som tillväxtbromsar. Majoriteten av ärftliga riskgener hör till den senare gruppen. Knudsons hypotes om två träffar gäller för dem: vid ärftlig cancer är en kopia av riskgenen defekt i alla celler redan från födseln, så det behövs bara en träff till som också skadar den normala genkopian i målvävnaden. Vid sporadisk cancer förvärfvas båda träffarna under livets gång. Eftersom slumpen avgör när de träffar samma cell, uppstår cancer först senare i livet.

Även om endast 5–10 procent av alla cancerformer är ärftliga, har studiet av ärftliga cancerformer väsentligt bidragit till förståelsen av vanliga cancermekanismer. Retinoblastomgenen *RB1* isolerades 1987 och var den första kända cancergenen som kraftigt ökade risken för cancer (figur 1). Man antog länge att också andra riskgener direkt reglerar celltillväxten och reproduktionen, att de representerar ”gatekeeper”-generna (6). Senare har det visat sig att instabilitet i genomet, som orsakar fel i



Figur 1. Framsteg inom cancergenetisk forskning under de senaste tre decennierna. Milstolparna i figuren är utvalda bland ett stort antal och diskuteras mer ingående i texten. Använda förkortningar: NGS, next-generation sequencing; GWAS, genome-wide association study; RNA-seq, RNA-sequencing; WGS-BS-seq, whole-genome bisulfite sequencing; Sc-seq, single-cell sequencing.

andra gener inklusive "gatekeeper"-gener, är en minst lika vanlig cancermekanism. Gener som normalt skyddar mot instabiliteten kallas "caretaker"-gener. Till dessa hör generna *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* och *PMS2*, som när de är defekta predisponerar för Lynchs syndrom och svarar för att reparera parningsfel i DNA, likaså generna *BRCA1* och *BRCA2* som predisponerar för bröst- och äggstockscancer. Ännu en tredje klass av cancergener kan särskiljas, nämligen "landscaper"-gener som påverkar sammansättningen av stroma. Deras produkt bidrar i defekt form till att skapa en gynnsam mikromiljö för cancerutveckling.

Oavsett typ av cancer delar cancerceller vissa funktionella kännetecken ("hallmarks") som gör att canceren kan växa och spridas (7). Till dessa hör att cellerna är oberoende av tillväxtreglerande signaler, vilket kan uppnås till exempel genom att aktivera en onkogen som är specifik för cancertypen eller dämpa en central tumörsuppressorgen. Senare har förteckningen på kännetecken kompletterats, när det till exempel har upptäckts att cancerförloppet inte bara beror på cancercellernas egenskaper, utan också på deras mikromiljö som består av inflammatoriska celler och immunceller samt andra celler i stroma (8). Instabilitet i genomet, innefattande kromosomal instabilitet vid nästan alla cancerformer och mikrosatellitinstabilitet vid cirka 15 procent av cancerfallen, har också ansetts vara så viktig för utvecklingen och progressionen av cancer att den förtjänar att kallas ett kännetecken (8). Instabilitet i genomet kan leda till mutationer i många viktiga cancergener samtidigt så att skadan ger cancercellen en tillväxtfördel.

Ur cancercellens synvinkel är det fördelaktigt att felen i arvsmassan är inriktade på just de gener som ansvarar för känneteckensfunktionerna (9). Av människans 20 000 gener uppskattas cirka 200 vara kapabla att fungera som "förare" (driver) för cancerutveckling vid vanliga cancerformer (9, 10). Genetisk analys av cancer som utvecklas via en godartad prekursor stödjer treträffsteorin (10). En mutation i den första förargenen (exempelvis genen *APC* vid utveckling av kolorektal cancer) initierar tumörutvecklingen. En mutation i den andra förargenen (*KRAS*) hjälper tumörceller att överleva i en miljö som är ogynnsam med avseende på näringsämnen och syretillförsel, och slutligen ger en mutation i den tredje förargenen (*TP53*) förmågan att invadera den omgivande vävnaden och

omvandlar på så sätt den benigna tumören, en polyp, till en malign tumör, alltså cancer. Det nyligen avslutade sekvenseringsprojektet av nästan 3 000 cancergenom som representerar 38 olika cancertyper visar att teorin grovt taget är allmängiltig. Det finns nämligen i genomsnitt fyra till fem drivande mutationer i ett enskilt cancergenom (11). När cellpopulationen med mutationer i förargenerna ökar, anrikas ett stort antal slumpmässigt muterade gener ("passenger"-gener) som en biprodukt i samma celler. Dessa fel ger inte i sig någon tillväxtfördel.

Utvecklingen av sekvenseringsmetoder har gjort det möjligt att heltäckande och noggrant studera omfattande material med vävnadsprover från cancertumörer och motsvarande normala vävnader. Studiet av cancergenom har avslöjat att slutsatser kan dras om orsaken till mutationer utgående från mutationernas typ och sekvenssammanhang: DNA-replikationsmaskineriets "slarv", exponering för mutagener, enzymatisk redigering av DNA, fel i DNA:s reparationsmekanismer och annat (12). Ett speciellt fingeravtrycksmönster, en mutationssignatur, skapas av basförändringar i DNA. Vissa signaturer är tidskorrelerade (fungerar som molekylära "klockor"). Med deras hjälp är det möjligt att i efterhand rekonstruera den biologiska utvecklingskurvan för en cancertumör. Extra intressant är observationen att drivande mutationer kan förekomma i målvävnaden redan flera år, ibland till och med årtionden, före en klinisk cancerdiagnos (11). Om mutationerna kunde upptäckas och behandlas tidigt, kunde det kanske vara möjligt att redan i början förhindra att de utvecklas till cancer.

Olika organ har olika benägenhet att utveckla cancer, men till exempel geografiskt läge och anknytande miljöfaktorer ger inte någon fullgod förklaring till fenomenet. Däremot verkar antalet celldelningar som stamcellerna genomgår under sin livstid korrelera mycket exakt med den organspecifika cancerrisken. Till exempel delar sig stamcellerna i överhuden en gång var 48:e dag medan stamcellerna i benvävnaden gör det endast en gång vart 15:e år, vilket passar in på det faktum att basalcellscancer i huden är den vanligaste cancerformen i olika populationer, medan osteosarkom däremot är en sällsynt form av cancer (13). Det har därför framkastats att två tredjedelar av den organspecifika cancerrisken skulle kunna förklaras av slumpmässiga fel vid DNA-replikeringen, där sannolikheten

för fel beror på antalet delningar under cellens livstid, medan den återstående tredjedelen skulle kunna förklaras av miljöfaktorer och ärftlig predisposition (13).

Ärftlig cancerbenägenhet: genetiska, epigenetiska och andra predisponerande faktorer

Som figur 1 visar var 1990-talet en gyllene tidsålder för arbetet med att identifiera gener som ökar benägenheten för cancer. Då isolerades många riskgener för de vanligaste cancersyndromen. Kopplingsanalys av stora cancersläkter, som syftar till att lokalisera sjukdomsgenen med hjälp av nära kopplade genmarkörer, var den rådande metoden i kombination med forskning om kandidatgener. Ibland kunde en medfödd kromosomförändring hjälpa till att lokalisera genen. Deletion av den långa armen på kromosom 13 (13q14) ledde till upptäckten av retinoblastomgenen (*RB1*), medan deletion av den långa armen på kromosom 5 påskyndade identifieringen av riskgenen för familjär adenomatös polypos (*APC*). I och med att den nya generationens genskvensering kom i allmänt bruk på tröskeln till 2010-talet har sekvensering av exomet eller genomet blivit det huvudsakliga tillvägagångssättet för att söka efter nya riskgener för cancer. Undersökningen går att göra också om det finns prov från bara en person med cancer, vilket dessutom är nödvändigt eftersom gångna tiders stora, outredda cancersläkter sällan längre finns att tillgå. Det finns för närvarande omkring 150 kända cancergener där en medfödd mutation ökar livstidsrisken för cancer till minst det dubbla (14). Även om sannolikheten minskar att hitta nya starka cancergener som täcker en avsevärd del av fallen av eller släkterna med en viss cancer typ (figur 1), ger cancerregisterstudier anledning att anta att till exempel nya starka gener som predisponerar för kolorektal cancer fortfarande går att finna (15).

Det har gjorts försök att bedöma ärftliga faktorer andel av cancer risken med hjälp av tvillingstudier. En studie av nordiska tvillingar visade att dessa faktorer andel av cancer risken, heritabiliteten, är störst för prostatacancer, 57 procent (16). Paradoxalt nog har endast ett fåtal starka gener som predisponerar för prostatacancer identifierats, och inte heller de är specifika för prostatacancer (17). Heritabiliteten för bröstcancer är måttlig, 31 procent, och även om starka bröstcancer gener är kända, främst *BRCA1* och *BRCA2*, uppskat-

tas det att hälften av andelen ärftliga faktorer fortfarande är oidentifierad (18). Likaså är hälften av andelen ärftliga faktorer vid kolorektal cancer oförklarad (19). Tekniska skäl, som att sekvenseringsmetoden har otillräcklig känslighet eller täckning, förklarar utan tvekan en del, men det finns säkert också bakomliggande biologiska faktorer. Det återstår att se i vilken utsträckning till exempel riskvarianter med låg penetrans som upptäckts genom genassociationsstudier, samverkan mellan flera gener, somatisk mosaicism, förändringar i det icke-kodande genomet eller icke-genetiska faktorer (gemensam livsmiljö) kan förklara det fenomen som kallas "missing heritability" (18–20).

Ibland kan störningar i den epigenetiska regleringen orsaka en cancer risk som är kliniskt omöjlig att skilja från den som orsakas av en konventionell mutation i samma gen. Således kan hypermetylering av promotorn för genen *MLH1* i egenskap av en medfödd "epimutation" predisponera för Lynchs syndrom precis som en genmutation gör (20). Avvikande epigenetisk reglering är särskilt vanligt vid förvärvad cancer. I ett omfattande projekt med sekvensering av cancer genom saknade fem procent av cancer tumörerna en drivande mutation efter att tekniska orsaker hade uteslutits (21), vilket i teorin kunde förklaras av förvärvade "epimutationer". I den senaste versionen av en katalog över cancer kännetecken är epigenetisk omprogrammering också godtagan som en nyckelfaktor som möjliggör förvärv av grundläggande kännetecken (22). Till skillnad från genetiska mutationer är epigenetiska modifieringar reversibla. Därför är det svårare att avgöra när epimutationer fungerar som förare för cancer utvecklingen och när de representerar slumpmässiga medpassagerare.

Hur drar patienten nytta av genfynd?

Det gäller allmänt för cancer att ju tidigare sjukdomen upptäcks, desto bättre är prognosen. Det vore idealiskt att kunna påbörja preventiva åtgärder redan innan tumören ens hunnit utvecklas. Primärprevention är möjlig främst vid miljöbetingad cancer. Vid cancer av annan etiologi, såsom stark ärftlig predisposition, ligger fokus däremot på sekundärprevention, det vill säga tidig identifiering av mottaglighet eller sjukdom och tidigt ingripande (13).

Även om cancer är en vanlig sjukdom, klassificeras många av dess starkt ärftliga former

som sällsynta sjukdomar, som förekommer i befolkningen hos mindre än en av 2 000. Också Lynchs syndrom och risk för bröst- och äggstockscancer kopplad till gendefekterna *BRCA1*- eller *BRCA2* räknas ofta till sällsynta sjukdomar, även om deras förekomst i befolkningen enligt de senaste studierna överstiger tröskelvärdet för en sällsynt sjukdom. Internationella multidisciplinära samarbetsnätverk är viktiga för att främja kunskap om ärftliga cancerformer, diagnostik av dem, cancerprevention och cancerbehandling. Ett sådant nätverk är ERN GENTURIS (European Reference Network on Genetic Tumor Risk Syndromes, <http://www.genturis.eu>) som etablerades 2017. Genetisk diagnostik spelar en nyckelroll vid prevention av cancer. Att fastställa starkt ärftliga anlag för cancer med ett gentest möjliggör riktad cancerprevention hos bärare av gendefekten och befriar icke-bärare i släkten från livslång och onödig rädsla för cancer. Koloskopiscreening med avlägsnande av förstadier (polyper) har visat sig signifikant minska uppkomsten av kolorektal cancer och cancerdödsfall vid Lynchs syndrom. Dessutom upptäcks eventuell cancer i ett tidigare stadium (23). Den mest effektiva cancerpreventionen vid ärftlig sjukdom är att ta bort målorganet (23, 24), men fördelen är begränsad om riskgenen har ett brett cancerspektrum. Hos dem som ärvt en stark predisposition för cancer finns den defekta genen i varje cell. Mer forskning behövs därför för att vi ska kunna skydda hela kroppen från cancer genom att riktat ingripa i de grundläggande orsakerna till sjukdomen.

Observationen att drivande förändringar kan förekomma i målvävnaden redan flera år före cancerdiagnosen (11) kan en dag göra det möjligt att förebygga cancer utgående från genförändringar även vid sporadisk sjukdom. Dessutom förbättrar nya känsliga metoder tidig upptäckt av manifest cancer, bland annat undersökning av canceröst extracellulärt DNA som cirkulerar i blodet ("vätskebiopsi"). Till exempel har det tagits fram ett blodprov baserat på vätskebiopsi som kan upptäcka åtta vanliga cancerformer med hjälp av mutationer och proteinmarkörer specifika för dem (25). Testets mediankänslighet är 70 procent och specificiteten över 99 procent. Det är anmärkningsvärt att testet fungerade särskilt bra för bland annat cancer i pankreas, ventrikeln och levern, där prognosen fortfarande är dålig trots ökad vetenskaplig kunskap. Det beror delvis på att de vanligtvis upptäcks först när

de hunnit sprida sig. Studien baserade sig på kliniskt diagnostiserade cancerfall i stadium I–III. Hur användbar metoden är för att upptäcka cancer i ett asymtomatiskt stadium måste dock bekräftas i prospektiva studier.

Beträffande både ärftlig och sporadisk cancer är det viktigt att minnas att en genmutation inte är detsamma som en sjukdom. Kliniska drag relaterade till genmutationen – korrelationer mellan genotyp och fenotyp – är nämligen svåra att förutsäga, och det är möjligt att en genmutation aldrig kommer att leda till att en tumör uppkommer. För personer som ärvt gendefekten vid Lynchs syndrom har det till exempel inte kunnat visas att tätare koloskopier minskar incidensen av koloncancer, vilket kan förklaras av att världens immunförsvar spontant eliminerar en del av tumörerna (26). Utmaningen med omfattande genpaneler och helgenomstudier är att tolka den kliniska betydelsen av de upptäckta genvarianterna, oavsett vilken sjukdom de avser. I ett projekt där man sekvenserade tusen genom som representerade olika populationer hittades i varje individs blod-DNA 100–400 varianter med en utbytt aminosyra (så kallad missense) som inte tidigare hade rapporterats inom diagnostiken (27). Sådana varianter förlänger den redan långa listan av genvarianter av okänd betydelse (VUS, variant of unknown significance), även om storskaliga projekt för att utvärdera varianternas funktionella effekter har startat under de senaste åren.

Vid många cancerformer är nutidens melodi att skraddarsy och individanpassa behandlingen av manifest cancer baserat på tumörens genetiska profil (28). Ämnet berörs bara kort i denna artikel, eftersom det behandlas i en särskild artikel (29) i detta temanummer. Redigering av det somatiska genomet med CRISPR/Cas9-tekniken har redan gått från vetenskaplig forskning till kliniska prövningar, till exempel när det gäller *ex vivo*-cellterapi baserad på CAR-T-celler (Chimeric Antigen Receptor) (30). En cancertumör innehåller i typiska fall många cellkloner med olikartade genförändringar, och att en behandlingsresistent klon förr eller senare selekteras till att bli dominerande är ett betydande hinder för långvarig eller permanent remission vid spridd cancer. Trots det har det varit möjligt att utveckla effektiva behandlingar också för metastaserad cancer. Särskilt lovande resultat har erhållits med immunkontrollpunktshämmare, och amerikanska Food and Drug Administration (FDA) godkände

2017 antikroppsterapin PD-1 (Programmed Cell Death 1) för alla solida tumörer med detekterbar bristfällig reparation av DNA-replikationsdefekter, utan begränsning av cancertyp (30). Långvariga (mer än 3 år) behandlingssvar har också uppnåtts med immunkontrollpunktshämmare vid vissa andra metastaserade cancerformer, såsom melanom och icke-småcellig lungcancer.

Avslutning

Ju mer information vi får om medfödda och förvärvade genetiska förändringar vid cancer, desto mer uppenbart har det blivit med vilka mångfasetterade mekanismer förändringarnas inverkan överförs till cellens, tumörens eller individens fenotyp. Systematisk kartläggning av de funktionella konsekvenserna av genvarianter kommer utan tvekan att vara ett av (cancer)genetikens fokusområden i framtiden. De största frågorna ligger förmodligen i att förstå innebörden av varianter i den icke-kodande delen av genomet, en del som täcker 98 procent av hela det humana DNA:t, och att klargöra interaktionen mellan de enskilda varianterna. Integreringen av genförändringar, epigenetisk reglering och effekter av miljö- och livsstilsfaktorer är viktigt för en bättre förståelse av cancerrisken och cancersns fenotypiska drag.

Inom det kliniska arbetet har förståelsen av mekanismer på molekylär nivå väsentligt förfinat diagnostiken och klassificeringen samt bedömningen av prognos och behandlingssvar vid cancer och styr behandlingen av cancerpatienter i en alltmer individanpassad riktning. I takt med att befolkningen åldras ökar antalet nya cancerfall kraftigt. Följaktligen ökar också efterfrågan på tillämpningar av cancergenetik inom alla dessa delar av klinisk behandling. Insatser bör särskilt göras för att förebygga cancer när det är möjligt, till exempel genom att främja hälsosamma livsstilsfaktorer. Det gäller även ärftlig cancer. Redan nu är också utvecklingen av ett cancerförebyggande vaccin långt framskriden för vissa immunologiskt aktiva former av ärftlig cancer, såsom Lynchs syndrom. De nuvarande cancerscreeningsmetoderna, till exempel fekalt ockult blod som ett sätt att tidigt upptäcka koloncancer, har sina begränsningar i både sensitivitet och specificitet. Samtidigt ställs det stora förväntningar på genetisk forskning i arbetet med att ta fram nya, ännu bättre biomarkörer lämpade för befolkningsscreening.

Tack till Jane och Aatos Erkkos stiftelse, Finlands Akademi (projekt nr 330606), Cancerfonden och Sigrid Jusélius stiftelse som har stött författarens forskningsarbete i ämnet.

Päivi Peltomäki
paivi.peltomaki@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860–921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304–51.
3. Burn J, Watson M. The Human Variome Project. *Hum Mutat* 2016;37:505–7.
4. Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje A, Meuleman W, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature* 2015;518:317–30.
5. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820–3.
6. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997;386:761–3.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
9. Futreal PA, Coin L, Marshall M, et al. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer* 2004;4:177–83.
10. Vogelstein B, Kinzler KW. The path to cancer – three strikes and you are out. *N Engl J Med* 2015;373:1895–8.
11. Gerstung M, Jolly C, Leshchiner I, et al. The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature* 2020;578:122–8.
12. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415–21.
13. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347:78–81.
14. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 2014;505:302–8.
15. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:404–12.
16. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA* 2016;315:68–76.
17. Walsh PC. The search for the missing heritability of prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72:657–9.
18. Garcia AI, Buisson M, Damiola F, et al. Mutation screening of MIR146A/B and BRCA1/2 3' -UTRs in the GENESIS study. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1324–9.
19. Schubert SA, Morreau H, de Miranda NFCC, van Wezel T. The missing heritability of familial colorectal cancer. *Mutagenesis* 2020;35:221–31.
20. Peltomäki P, Olkinuora A, Nieminen TT. Updates in the field of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14:707–20.
21. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 2020;578:82–93.
22. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 2022;12:51–46.
23. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin J-P, Seppälä TT. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology* 2023;164:783–99.
24. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v103–10.
25. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926–30.

-
26. Seppälä TT, Ahadova A, Dominguez-Valentin M, et al. Lack of association between screening interval and cancer stage in Lynch syndrome may be accounted for by over-diagnosis; a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:8.
 27. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526:68–74.
 28. Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito – ovatko odotukset toteutuneet? *Duodecim* 2021;137:1457–64.
 29. Wiklund T. Gendiagnostik inom klinisk onkologi. *Fin Läkaresällsk Handl* 2023; 183:35-42.
 30. Peltonen K, Mikhailenko E, Peltola K, Mustjoki S. Syövän immuunihoidot – kuka hyötyy, kuka ei? *Duodecim* 2022; 138:1387–94.

Summary

Advances and challenges in cancer genetics

One in three Finns gets cancer diagnosis during their lifetime. At the same time, an increasing proportion of a cancer patients are cured. This emphasizes the importance of a better understanding of cancer origins to improve treatment of the disease and ideally prevent cancer before it develops. On a cellular level, cancer is always a genetic disease. While cancer-related molecular alterations are mostly acquired events, 5% of cancers develop because of a strong constitutional predisposition. This review focuses on advances achieved in cancer genetics over the past 30 years. Major challenges, past and future, are also addressed.

The FinnGen project, a unique resource for genetic discoveries

AARNO PALOTIE, MARI KAUNISTO AND MARK DALY

FinnGen is one of the largest biobank-based studies in the world, consisting of genome and longitudinal health data of 500,000 Finns. The study takes advantage of Finland's unique population structure, comprehensive health registers, tradition of epidemiological studies, and enabling legislation. FinnGen uses cutting-edge genetic analyses of this combined data resource and has already identified thousands of disease associations, thus improving our understanding of disease mechanisms and providing insights that can facilitate the development of better disease treatments and preventions. A major achievement of this public-private-partnership is the development of a computational environment where personal data can be analyzed by all FinnGen researchers

SKRIBENTERNA

Aarno Palotie, MD, PhD, Professor, Research Director
Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM), HiLIFE, University of Helsinki, Helsinki, Finland, Analytic and Translational Genetics Unit, Department of Medicine, Department of Neurology and Department of Psychiatry Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, and The Stanley Center for Psychiatric Research and Program in Medical and Population Genetics, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA.

Mari Kaunisto, PhD, docent, Senior Researcher.
Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM), HiLIFE, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

Mark Daly, PhD, Professor, Research Director
Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM), HiLIFE, University of Helsinki, Helsinki, Finland, Analytic and Translational Genetics Unit, Department of Medicine, Department of Neurology and Department of Psychiatry Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, The Stanley Center for Psychiatric Research and Program in Medical and Population Genetics, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA, Program for Medical and Population Genetics, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA, and Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.

Large biobank studies have become an important resource for biomedical research, particularly genetics and epidemiology. The FinnGen project is among the largest biobank projects worldwide and takes advantage of a unique combination of opportunities found only in Finland. By the end of year 2023, it will consist of genome and longitudinal health data of more than 500,000 Finns, almost 10% of the Finnish population. The aim of the project is to employ cutting-edge genetic analyses of this combined data resource to improve our understanding of disease mechanisms, and thereby provide insights that facilitate the development of better disease treatments and preventions.

The FinnGen study relies on four foundational components. The first is the unique Finnish population structure. Owing to a founding genetic bottleneck (roughly 120 generations ago) and long-lasting isolation enforced by geography and language, the Finnish population has an unusual enrichment of specific deleterious low-frequency alleles (while missing quite many other very rare variants found elsewhere) compared to other European populations. This enables the identification of those which cause disease much more readily than in almost any other population in the world. Second and equally integral, Finland, like other Nordic countries, has comprehensive health registers that capture the usage of health care services from all residents over the entire lifetime. Thirdly, there is a long tradition of epidemiological

studies that have led to the development of sample collections and subsequently biobanks. This tradition has additionally stimulated the development of enabling legislation like the Biobank act, unique in the whole world, enabling broad but responsible usage of samples. Finally, FinnGen has an exceptionally strong analysis team that performs core analyses of the genotype and phenotype data. Results of these analyses are easily browsable and available for all researchers in partner institutions and subsequently for the whole international research community. The combination of these features distinguishes FinnGen substantially from other large-scale biobank studies.

Data in the FinnGen study

The slightly over 500,000 biobank participants consist of three main categories: 1) a total of about 185,000 samples and data come from earlier studies and sample collections between the late 1980s until the start of FinnGen. These are mainly from the THL and Artic Biobanks and include population collections like Finrisk/Fin-Terveys, ATBC, the Twin Study, Northern Finnish birth cohorts 1966 and 1986, Health 2,000 and disease collections like Botnia (Diabetes), T1D (type 1 diabetes), migraine and SUPER (psychosis). 2) The second set, about 280,000 individuals, was collected prospectively, starting from 2017, by hospital and Terveystalo biobanks. As these are collected in hospital clinics, these samples are enriched for the disease cases. 3) The third set, about 52,000 individuals, was collected from blood donors from the Finnish Blood Service that represent primarily a healthy, working age population. The collection of new samples in these latter two groups has been conducted between 2017 and February 2023. The FinnGen sample was intentionally designed to have an overrepresentation of disease cases, which was achieved by using a combination of old existing collections (in which the current mean age of participants is quite high) and through samples recruited from specific hospital clinics to enrich for less common diseases and diseases of very old age that are typically underrepresented in most population studies. This enrichment provides FinnGen with additional advantages for disease genetic discoveries. It should be kept in mind, however, that FinnGen is not an unse-

lected representation of the population that would be ideal for certain epidemiological or population health inquiries.

Genome variant data is produced using a customized genotyping chip with around 700,000 markers. After collection, the genotyping data is imputed, i.e., complemented computationally by variants using a Finnish whole genome sequence data reference of about 8,000 individuals. This computational process results in a nearly complete inferred genome sequence, enabling analysis of a total set of about 20 million variants. Due to the Finnish population structure, imputation is much more accurate, even down to variants that are relatively rare – such as many Finnish heritage disease mutations - compared to imputation in more outbred populations. The efficiency of imputation is one of the benefits of working with a population that has undergone recent bottlenecks. To discover rare and low frequency variants in more outbred populations, samples would have to be sequenced, which is significantly (at least 10x at present) more costly than genome-wide array genotyping. Thus, the FinnGen genotype variant data is exceptionally comprehensive, where even low frequency variants can reliably be analyzed.

The FinnGen phenotype data is mainly retrieved from Finnish health registers. This includes THL's hospital, special outpatient and primary care registers, Cancer Register, KELA drug purchase and reimbursement registers, the Population Register and Statistics Finland. These registers capture health care data nationwide across the life course. One of the strengths is that the data is in structured format utilizing, for example, ICD and ATC codes. A limitation is that they do not capture disease-relevant lifestyle or quantitative measurements, such as smoking, BMI or clinical lab biomarker data. The register data is compiled, merged and edited by a dedicated team that creates meaningful disease endpoints (defined with the advice of the Finnish clinical community) for genetic analyses. The current data freezes have endpoints for over 2,000 diseases.

A dedicated, secure data analysis environment

A major achievement of the FinnGen project is the development of a computational environment where sensitive, personal data

can be analyzed by all FinnGen researchers, whether located inside or outside the EU. This Google Cloud environment fulfills all national and European data protection and data security requirements. Google Cloud was originally chosen based on its best data security abilities. This environment has two main components, one that contains analysis results in an easily browsable form (no individual level data) that is available for all registered users and is currently utilized by over 1,000 FinnGen scientists. The other environment, the Sandbox, contains individual level genetic and registry-based phenotype data and is the dedicated computational environment for performing analyses. Access to this environment is granted to individual researchers by FinData, and has currently been granted for over 500 users.

The analysis environment is another one of the unique features of FinnGen. It is necessary, but not sufficient, that there exists a secure environment to hold the data. Researchers also need to have a variety of tools and capabilities installed in order to perform discovery analyses. Building and importing the right tools into such a secure environment, in order to enable smooth analyses performed by a large number of researchers, is not a trivial task at all. The FinnGen teams have invested substantially to build analysis and visualization tools that enable biomedical researchers and clinicians to explore the FinnGen medical phenotype data and to design and execute their own genetic analyses. An additional sign of the usability of the Sandbox environment is that it has stimulated interest, and has already in one case been adopted, by other European studies seeking a secure and effective way to support use of sensitive personal data resources.

FinnGen provides ready, browsable results

As noted above, another unique feature of FinnGen is support from an expert core team that provides a comprehensive set of genome-wide analysis results for all partners - and subsequently to the entire research community - in both downloadable and easily, interactively browsable formats. While other biobank studies may make data resources available, FinnGen was among the first to explicitly make detailed analysis results available as part of the routine deliverables. While allowing

groups to perform their own customized analyses in the Sandbox environment, this model of providing extensive core analyses makes the resource more immediately valuable to a broader community of researchers and clinicians and eliminates much redundant work in models where each research group applies for data access and performs all analyses themselves. Indeed, the majority of day-to-day usage is done using prepared results available in the PheWeb browser, which include genome-wide association (GWAS) results from over 2,000 disease endpoints, easy summaries of the full set of results for each variant and gene of interest, colocalization results within the resource and with other biobank and eQTL resources, meta-analysis results with UKBB and fine-mapping data.

FinnGen is a public-private partnership

The FinnGen project is a partnership between thirteen pharma companies and thirteen Finnish academic/public partners. The Finnish partners include all Finnish Universities that have biomedical research activities, all University Hospital Districts (as defined in 2017), THL, Finnish Red Cross Blood Service and FINBB (Finnish Biobanks Co-operative). Total funding of €93 million has been provided jointly by Business Finland (€20 million) and 13 pharma partners (total €73 million over six years). Research designs, goals and analysis plans are discussed and agreed together between industry and academia. All results are shared between partners and summary results shared with the entire research community after a 12-month embargo period.

The genuine, active partnership has been, and still is, key to the success of the project. A central aim is to construct a massive phenotype and genotype resource for the research community to enable analyses and discoveries that are not possible with smaller datasets. Such datasets are expensive and laborious to build and typically infeasible to be constructed by a single institution or company. They become important research infrastructures and produce results that are widely applicable to address a range of research questions. Thus, it is a common interest among all partners to develop FinnGen in the optimal way for genetic discoveries that improve our understanding of disease mechanisms and subsequently provide information for potential target validation. Bringing together ideas and perspectives from

academia and industry results in more than just the sum of its components.

FinnGen has also been a key driver of the development of Finnish biobanks by funding and enriching their samples with genome data. When FinnGen was launched in 2017, most of the biobanks were in their infancy. At the time this was considered a major risk for the success of the project. During the course of the project, biobanks have proven to be able to deliver samples according to targets, mostly ahead of schedule. Also here, the ability for all Finnish biobanks to work together has been essential. Each biobank is far too small to be attractive on an international scale, but when forces are combined, we can work in the international forefront.

As described above, FinnGen has helped to build the Finnish biobank infrastructure, yet now it is into new goals. In the middle of the Finnish health care reform, they also need to reshape their thinking how they can support medical research both in Finland and internationally. Focusing on collecting more DNA samples will not alone be sufficient to be attractive for upcoming ambitious research goals. To take genetic discoveries forward, we will need carefully collected samples from subfractions of blood (plasma, serum, carefully preserved cells) and samples from other tissues. The inclusion of medical data is a major potential, but capabilities need to be developed. Also, regulations that make it possible to combine health data across different studies must be developed. The current environment is too stiff for attractive industry driven follow-up studies.

Discoveries from FinnGen data

Recently a “half-way” report of analyses done from 224,737 FinnGen participants was published in the form of seven publications. The main paper analyses data from 224,737 FinnGen participants finding 1,838 genetic variants that influence 681 different diseases (1). These include 702 potentially novel, variants that are rarer in other populations and enriched in Finland. Interestingly 11.8% of associations contain a coding variant in their credible set, targeting likely specific gene-disease connections. Disease associated coding variants are of special interest as they provide more direct opportunities for follow-up functional studies to explore biological consequences than intergenic variants.

Examples of Finnish enriched variants that are new, even in previously well-studied diseases, include variants in the TNRC18 gene, being the so far strongest identified risk factor for inflammatory bowel disease, missense variants in MYH14 and RPL3L genes in atrial fibrillation and several variants predisposing to type 2 diabetes (variants around ATP5E, WDR13, CTNNA3, SCT and RFX6) (1).

Of special interest for potential drug development are variants that protect from disease. Examples of such Finnish enriched variants include the missense variant in the ANGPTL7 gene that is protective for open angle glaucoma (2) and inframe and splice site variant in the MFGE8 gene with protection against coronary atherosclerosis (3). When a variant is protective, and moreover is confirmed not to confer risk to other diseases, it provides *in vivo* evidence that pharmacologically altering such a pathway might be beneficial in the target disease without significant secondary on target risk. A classic example is the PCSK9 discovery that resulted in new drugs to treat hyperlipidemia (4).

Another paper in the same issue of *Nature* focuses on recessive conditions – in which the genes inherited from each parent must both be defective to cause disease – finding a number of Finnish-specific associations and uncovering a larger complexity of genetic inheritance than previously appreciated (5). A large dataset like FinnGen provides opportunities to revisit previously established dogma that recessive mutations always need two copies to develop a phenotype. This paper demonstrates that mutations e.g., in the XPA gene that in homozygote form cause xeroderma pigmentosum also in heterozygote form significantly increase the risk for skin cancers. Similar patterns are observed in many other diseases (e.g., for sensorineural hearing loss, nephrotic syndrome, cataract and hypertension).

To date more than 350 publications have used FinnGen data. Many of these include GWAS of previously understudied diseases. But more importantly the health register data has enabled new study designs. One new strategy has been to use lifelong medication data as phenotypes for genetic discoveries. Kiiskinen et al. demonstrated how analysis of lifelong medication use can discover variants not found with traditional cardiovascular phenotypes, including variants that associate with change of medication (6). The longitudinal data also

enables to investigate the lifetime genetic risk of both common polygenic background and individual, high-impact, low frequency variants. Mars et al has demonstrated this approach in recent papers for several cancers as well as for cardiometabolic traits (7, 8).

A special feature of biobank studies that are “disease agnostic”, as opposed to specific targeted case-control studies, is the ability to study pleiotropy. In FinnGen each variant is analyzed against over 2,000 disease endpoints to enable discoveries where the same variant impacts multiple, sometimes unrelated, diseases. Each of these results are presented in the PheWeb browser which presents and visualizes all diseases that each variant is associated to. As an example, the above-mentioned IBD associated risk variant TNRC18 is also a risk variant for ankylosing spondylitis and iridocyclitis – while at the same time protecting from canonical autoimmune diseases such as autoimmune hypothyroidism and type 1 diabetes. Another example is a missense variant in the SPDL1 gene, which confers a strong risk of idiopathic pulmonary fibrosis but protective against almost all forms of cancer (9). Better understanding of pleiotropic effects helps to shed light to the underlying biology of each variant and disease and potentially guide follow-up functional studies and translation.

FinnGen as a member of the broader international biobank research community

In the effort to move forward the field of human genetic research, no individual study is sufficient. International collaboration between large biobank studies like UKBB, Million Veterans Program (MVP), Japan Biobank, All of Us, Estonian Biobank and many others is important. Only by combining data and/or results are we able to provide enough cases for meaningful analyses.

An example of the potential of combining results from multiple biobanks from around the world is the Global Biobank Meta-analysis Initiative (GBMI) (<https://www.globalbiobankmeta.org/>) that has brought together 24 biobank projects with different origins and ancestries and more than 2.2 million genotyped samples (10, 11). This collaborative study aims to establish means for better powered genetic studies, especially in diseases where there are unmet needs and sufficient case numbers have been hard to achieve in individual studies. The

meta-analysis strategy avoids most of the data sharing challenges that are especially complicated when individual level data is used.

The international collaboration between biobank projects, as GBMI, addresses one major shortcoming of most genetic studies that have primarily focused on individuals of European descent. Although basic biology is the same between ethnicities, the underlying genetics vary. Understanding the genetic landscape of each population is essential to be able to translate findings to health care practice. For this reason, broadening studies across global populations is one of the main current trends of disease genetics.

Another example of the efficiency of the genetic community to move things quickly is the COVID-19 Host Genetics Initiative (<https://www.covid19hg.org/>) where 119 studies, including FinnGen, worked together to identify genetic variants associated with either COVID-19 susceptibility or COVID-19 severity. This project was launched from FIMM and leveraged the rapid opportunity provided by the FinnGen project to connect real time health and genome information – and the willingness of the project to share data with other researchers. The speed with which other groups around the world joined together was impressive and would not have been possible without existing biobank projects and infrastructures. The COVID-19 Host Genetics Initiative key findings are described in two Nature articles (12, 13).

Looking forward

Genetic associations are often one of the first steps towards revealing the biological background of a disease. With thousands of disease associations, the next step is to understand their biological consequences. This is often much harder to do on a large scale. For the biobank studies, having access to samples that can be used for biomarker (e.g., various omics) studies, iPS generation, target tissue analyses and in-depth medical data will facilitate this next aim. These sample and data resources need even more quality assurance and multitude of capabilities than collecting DNA data. But developing these capabilities is of major value. In FinnGen one of the key next aims is to try to understand biological consequences of Finnish enriched disease associated coding variants by using various omics techniques in biobank samples.

The current regulatory environment has been sufficient to launch the first step of genetic discoveries but has still many hindrances to fully serve the needs of medical research and health care. One of the challenges mentioned above is that combining data from different studies is right now not permitted. This poses a clear hindrance to research - and benefit of patients – as often new genetic discoveries connect directly to ongoing clinical research studies or independent biological explorations of genes and mechanisms – yet study data insights and materials cannot be shared. Another challenge is that the current Finnish legislation does not have a mechanism where valuable research collections could be developed into a more established infrastructure that can be used for decades for multiple medical and societally important studies, creating an environment to attract talented researchers from throughout Finland and the world to work on such problems.

The third area is to facilitate international collaboration and especially ethnic diversity. Replication of discoveries either on variant or gene level is typical practice. This requires large study samples from many places around the world and good collaboration between biobank studies. While Finland's genetic isolation is an advantage for our research, scientific isolation is only to our detriment and must be avoided and broken down for real progress that benefits all.

Aarno Palotie
aarno.palotie@helsinki.fi

Mari Kaunisto
mari.kaunisto@helsinki.fi

Mark Daly
mark.daly@helsinki.fi

Disclosures:

FinnGen is funded by Business Finland, AbbVie, AstraZeneca, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Genentech (a member of the Roche Group), GSK, Janssen, Maze Therapeutics, MSD/Merck, Novartis, Pfizer and Sanofi.

Mark Daly is founder of Maze Therapeutics and on SAB of Neumora Therapeutics.

References

1. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. *Nature* 2023;613(7944):508-518. doi:10.1038/s41586-022-05473-8.
2. Tanigawa Y, Wainberg M, Karjalainen J, et al. Rare protein-altering variants in ANGPTL7 lower intraocular pressure and protect against glaucoma. *PLoS Genet* 2020;16(5):e1008682. Published 2020 May 5. doi:10.1371/journal.pgen.1008682.
3. Ruotsalainen SE, Surakka I, Mars N, et al. Inframe insertion and splice site variants in MFG8 associate with protection against coronary atherosclerosis. *Commun Biol* 2022;5(1):802. Published 2022 Aug 17. doi:10.1038/s42003-022-03552-0.
4. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354(12):1264-1272. doi:10.1056/NEJMoa054013.
5. Heyne HO, Karjalainen J, Karczewski KJ, et al. Mono- and biallelic variant effects on disease at biobank scale. *Nature* 2023;613(7944):519-525. doi:10.1038/s41586-022-05420-7.
6. Kiiskinen T, Helkkula P, Krebs K, et al. Genetic predictors of lifelong medication-use patterns in cardiometabolic diseases. *Nat Med* 2023;29(1):209-218. doi:10.1038/s41591-022-02122-5.
7. Mars N, Koskela JT, Ripatti P, et al. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med* 2020;26(4):549-557. doi:10.1038/s41591-020-0800-0.
8. Mars N, Widén E, Kerminen S, et al. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. *Nat Commun* 2020;11(1):6383. Published 2020 Dec 14. doi:10.1038/s41467-020-19966-5.
9. Koskela J, Häppölä P, Liu A, et al. Genetic variant in SPDL1 reveals novel mechanism linking pulmonary fibrosis risk and cancer protection. medRxiv 2021.05.07.21255988.
10. Zhou W, Kanai M, Wu KH, et al. Global Biobank Meta-analysis Initiative: Powering genetic discovery across human disease. *Cell Genom* 2022;2(10):100192. Published 2022 Oct 12. doi:10.1016/j.xgen.2022.100192.
11. Zhao H, Rasheed H, Nøst TH, et al. Proteome-wide Mendelian randomization in global biobank meta-analysis reveals multi-ancestry drug targets for common diseases. *Cell Genom* 2022;2(11):100195. Published 2022 Nov 9. doi:10.1016/j.xgen.2022.100195.
12. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 2021;600(7889):472-477. doi:10.1038/s41586-021-03767-x.
13. COVID-19 Host Genetics Initiative. A first update on mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 2022;608(7921):E1-E10. doi:10.1038/s41586-022-04826-7.

Vad duger polygena riskestimat och sällsynta mutationer till?

JUHA KERE OCH JUHANI KNUUTI

Det har blivit kostnadseffektivt att analysera genetisk variation i människans genom på två kompletterande sätt. En metod är baserad på mikrochipp som kan analysera varianter av enbaspolymorfi (SNP) på miljontals positioner i genomet. Metoden har möjliggjort så kallade helgenomtäckande associationsstudier (GWAS). Den andra metoden är baserad på DNA-sekvensering, och med den får man information även om sällsynta mutationer. För tillfället är många forskningsprojekt inriktade på att förstå vilken medicinsk nytta båda typerna av studier kan ge. GWAS-studier motiveras med att de hjälper till att förstå sjukdomsmekanismer för vanliga, komplexa sjukdomar. Tanken är också tänkt att de SNP-associationer som man hittar kunde möjliggöra screening och riktad prevention i vården. GWAS-studier har hjälpt oss att bättre förstå den genetiska arkitekturen bakom genreglering, men de ger ungefär samma uppskattning av sjukdomsriskerna som de klassiska kliniska riskfaktorerna. Hela kroppen genomgår ständiga förändringar. Därför får man mera information om sjukdomar och deras utveckling genom att mäta det dynamiskt förändrande tillståndet i kroppen än genom att undersöka det stabila genomet. För detta ändamål utvecklas det nya mätningar som är baserade på noggranna analyser av metaboliter, proteiner och celldöd och dessutom på avancerade avbildningsmetoder. Individanpassad eller personlig precisionsmedicin kommer att bli verklighet, men med andra metoder än genetiken i den stora rollen som man i början tänkte.

Det har blivit mer kostnadseffektivt att analysera genetisk variation i människors genom på två olika, kompletterande sätt. En metod är baserad på mikrochipp som kan analysera varianter av enbaspolymorfi (single nucleotide polymorphism, SNP) på miljontals positioner i genomet. Den andra metoden är baserad på DNA-sekvensering. Med sekvenseringsmetoder får man information även om sådana, kanske sällsynta mutationer som kanske inte ens har varit kända tidigare. För tillfället är många forskningsprojekt inriktade på att

förstå vilken medicinsk nytta båda typer av studier kan ge.

Helgenomtäckande associationsstudier

De två metoderna att studera genetisk variation har nyligen hittat olika tillämpningsområden. Mikrochipp används för helgenomtäckande associationsstudier (genome-wide association study, GWAS) som ända sedan 2007 har varit mycket populära med över 40 000 publicerade studier om associerade nukleotidvarianter (SNPs) för över 5 000 olika fenotyper eller sjukdomar. Studierna finns listade i en specifik GWAS-databas (www.ebi.ac.uk/gwas, januari 2023) (1). Med mikrochipp får man dock information bara om de SNP-varianter som man har valt att inkludera när chippet har tillverkats.

Motivationen för GWAS-studierna har varit att förstå sjukdomsmekanismerna för vanliga, komplexa sjukdomar som har en viss ärftlig komponent men som inte bara beror på många gener utan även på miljöfaktorer och slump. Tanken har också varit att de

SKRIBENTERNA

Juha Kere, MKD, professor
Institutionen för bioteknik och näringslära,
Karolinska Institutet, Huddinge, Sverige, Folkhälsans
forskningscentrum, Helsingfors, och forskningspro-
grammet STEMM, Helsingfors universitet.

Juhani Knuuti, MKD, professor, överläkare.
Åbo universitet och Åbo universitetscentralsjukhus.

genetiska associationer som man har hittat kanske kunde möjliggöra screening och riktade preventiva åtgärder inom vården. Man har börjat räkna så kallade genetiska riskpoäng (polygenic risk score, PRS) baserade på tusentals SNP:ar som tillsammans bäst kan uppskatta genomets effekt på sjukdomsrisk. Ett antal publicerade, stora studier under de senaste åren har dock visat att PRS ger ungefär samma uppskattning av sjukdomsrisk i ett antal komplexa sjukdomar som de klassiska kliniska riskfaktorerna sammanlagt.

Ett bra exempel är kranskärlssjukdom (CAD), för vilken riskpoäng används rutinemässigt i klinisk praxis för att identifiera högriskpatienter där diagnostiska tester och terapi är motiverade. Vi bedömde den prediktiva kraften hos de fyra mest lovande etablerade PRS för att förutsäga koronar ateroskleros och obstruktiv CAD hos nästan 1 000 patienter, vars kranskärl var noggrant undersökta med avbildningsmetoder. Vi fann att alla testade PRS förutspådde koronar ateroskleros och obstruktiv CAD statistiskt signifikant, men att tillägg av PRS till konventionella riskfaktorer inte förbättrade den prediktiva noggrannheten kliniskt signifikant för vare sig koronar ateroskleros eller obstruktiv CAD. Detta tyder på att användning av PRS inte är motiverad i klinisk rutin för CAD.

Kännedom om genetisk risk och genetiskt beteende

Man har även tänkt att informationen om den personliga genetiska risken skulle motivera människor för bättre levnadsvanor. Tyvärr har studier inte gett stöd för denna tanke, varken i utlandet eller i Finland.

Några studier har jämfört två grupper, sådana som inte har fått genetiska resultat och sådana som har fått information om sina genetiska risker, med hjälp av objektiva mätningar som speglar beteendet, och inte bara frågat om den genetiska informationen var till hjälp. Oberoende av genetisk riskinformation fanns det inga skillnader i en studie som omfattade personer med risk för att få typ 2-diabetes (2). Genetisk riskinformation kunde inte heller påvisas leda till mätbara skillnader i rekommenderat motionsbeteende hos patienter med kranskärlssjukdom (3).

I en metaanalys av Cochrane-typ ingick 18 studier från fem länder (inklusive en studie från Finland) som hade rapporterat om sju beteendemönster (rökning, kost, fysisk aktivitet, alkoholbruk, användning av solskydd,

deltagande i program för att förbättra riskbeteenden och användning av läkemedel). Frågeställningen var om information om genetisk risk skulle leda till en förbättring i livsstilen motsvarande den genetiska riskökningen. Resultaten visade att genetisk riskinformation inte ledde till någon förändring i beteendet för något av de sju beteendemönstren (4).

Det finska GeneRISK-materialet har nyligen också använts som bas för en studie gällande riskinformation om hjärt- och kärlsjukdomar. Resultaten visade att studien i stället för att motivera deltagare med förhöjd genetisk risk att förbättra sina livsstilsfaktorer fick dem att se riskfaktorerna mera som en förklaring till deras hälsotillstånd och stärkte dem i deras uppfattning om den personliga risken (5).

En intressant studie fokuserade på möjliga placebo- och noceboeffekter av genetisk information. I studien ingick 116 deltagare som fick resultatet för en genetisk variant som ökar risken för obesitas genom kardiorespiratorisk kapacitet (CREB1-gensens SNP-variant rs2253206). Deltagarna gjorde ett konditionstest på löpband, och deras fysiologi och uthållighet mättes både före och en vecka efter att gentestresultatet hade meddelats. Forskarna lurade dock deltagarna med att inte berätta det personliga resultatet helt rätt utan randomiserat. Resultatet i en upprepad omgång av löpbandstestet förändrades av den genetiska informationen jämfört med det första testet. De som fick veta att de har den sämre genvarianten fick också signifikant sämre resultat på löpbandet den andra gången, även för helt fysiologiska mått som CO₂/O₂-gasutbyte, ventilatorisk kapacitet och löpsträckan. Gentest hade alltså signifikanta noceboeffekter. Däremot uppnådde de som fick ett uppmuntrande gentestresultat lite men inte signifikant bättre resultat (6).

Dessa studier är inte särskilt uppmuntrande med tanke på att det vore till fördel att utföra gentester och rapportera PRS-riskpoäng för vanliga komplexa sjukdomar till befolkningen i preventivt syfte i vården. Det är bra att tänka på att gentester enligt WHO:s kriterier ska förutse sjukdomsrisk bättre än klinisk information, att det finns specifika åtgärder eller läkemedel för att förbättra prognosen för personer med högre risk, att kriterierna fungerar bättre som riktade än som allmänna rekommendationer och att riskinformation leder till en förbättring av riskbeteende (7). Inget av dessa kriterier stämmer in på PRS-tester för vanliga, komplexa sjukdomar.

Förstärkare i genreglering

Trots att PRS kanske inte blir kliniskt användbara, när en mycket enklare uppskattning av den personliga risken kan nås med kliniska frågor och enkla mätningar, har GWAS dock hjälpt oss att förstå den genetiska arkitekturen bakom genreglering. Ett antal studier har redan visat att de flesta sjukdomsassocierade GWAS-positioner inte finns i eller nära gener, utan oftast mellan gener i områden där inga funktionella element än så länge har varit kända. Nu har det visat sig att så kallade förstärkare (enhancer elements) befinner sig ofta på de positioner som GWAS har associerat med sjukdomsrisker.

Förstärkarna reglerar genuttrycket genom att de kommer i kontakt med de så kallade promotorerna som befinner sig direkt framför generna och som man länge har identifierat som viktiga för genregleringen. Dessa nya fynd tyder på att förstärkarna tillsammans med promotorerna reglerar genuttryck på ett mycket dynamiskt sätt. Det finns fler förstärkare än det finns gener, och många av dem kan reglera ett antal olika gener. Många förstärkare är dessutom mycket specifika för vissa celltyper eller för differentieringsstadier av celler. På så sätt bildar de ett nätverk som ger en mycket mera kontrollerad möjlighet till genreglering än man tidigare förstått.

Sällsynta mutationer och nya läkemedel

Sällsynta mutationer associeras oftast till monogena, ärftliga sjukdomar som kan ge upphov till recessiva, dominant eller X-kromosomala (könsbundna) nedärvningsmönster. GWAS-studier uppskattar typiskt nog inte sällsynta mutationer utan fokuserar ofta på SNP-varianter med populationsfrekvenser över en procent. Men genomsekvenser har visat att även mycket sällsynta genvarianter kan vara till stor nytta.

Genomsekvenser kan göras på två olika sätt: man kan antingen sekvensera hela genom (helgenomsekvenser) eller rikta sekvenseringen bara till exoner, det vill säga de uttryckta segmenten i genom (exomsekvenser). Än så länge har exomsekvenser varit lite mer kostnadseffektivt än helgenomsekvenser, men de nyaste sekvenseringsmetoderna jämnar ut skillnaden.

Vad kan sällsynta mutationer ge oss i vanliga, komplexa sjukdomar? För att förstå deras be-

tydelse behöver vi resultat av studier som har undersökt genernas effekt på tillväxten, det vill säga vuxen längd. Tusentals SNP-varianter har förknippats med vuxen längd, de flesta med mycket små effekter, med högst en millimeters skillnad i medellängden. Men det finns SNP:ar som påverkar längden i medeltal upp till två centimeter. Dessa SNP:ar med stor effekt är dock sällsynta: till exempel en variant i stanniocalcin 2-genen (STC2) har en variant med en populationsfrekvens på 0,1 procent, som ökar medellängden med två centimeter. En annan variant i androgenreceptorgen (AR) minskar medellängden med två centimeter och har en populationsfrekvens på 0,2 procent.

En annan studie fokuserade på kroppsvikten med BMI (body mass index; kroppsmasseindex) som mått. Studien hade över 640 000 deltagare och var baserad på exomsekvensering. Resultaten visade att det i 16 gener fanns sällsynta varianter som associerades med BMI. Två av generna hade tidigare förknippats med obesitas (melanocortin 4-receptorn, MC4R, och proproteinkonvertaset subtilisin/kexin typ 1, PCSK1). Två andra hade tidigare i GWAS-studier associerats med BMI (G-protein-kopplad receptor 151, GPR151, och gastrisk inhibitorisk polypeptidreceptor, GIPR). Fem av generna kodar för andra G-proteinrelaterade receptorer (GPR). Många av dessa gener uttrycks speciellt i hypotalamus som i hjärnan reglerar energibalansen genom neuroendokrina mekanismer.

Forskningen fortsatte med fokus på en av dessa gener, GPR75. Motsvarande gen i möss, GPR75, inaktiverades och knockoutmössen var helt normala. Men när knockoutmöss, heterozygota möss och vildtypmöss utsattes till högfettkost, mer än fördubblade vildtypmössen sin vikt. Däremot ökade knockoutmössen med mindre än 50 procent i vikt, och heterozygota låg däremellan.

Resultaten tycks tyda på att hämmare mot GPR75-receptorn kunde fungera som nya läkemedel mot fetma. När GPR75 uttrycks bara i hjärnan, beror mekanismen närmast på reglering av metabolismen och kanske på hunger. Läkemedelsutvecklingen är redan på gång i ett samarbete mellan Regeneron och Astra Zeneca (<https://pharmaphorum.com/news/regeneron-az-team-up-on-drugs-for-obesity-superpower-gene/>).

Vad kommer härnäst?

Även om det finns visioner om att PRS i

framtiden kommer att spela en viss roll i att komplettera kliniska aspekter i prediktionen av vanliga, komplexa sjukdomar, så tror inte dessa författare att framtiden blir sådan. För det första är beteendet den enda faktor som kan påverkas, inte en individs genetiska riskprofil som består av tusentals varianter med små effekter överallt i genomet. Genomet är stabilt (förutom i cancerceller) och bestäms vid befruktningen.

Däremot genomgår hela kroppen ständiga förändringar, en del av dem naturligt miljöberoende, andra degenerativa, och metabolismen anpassar sig på olika sätt till utmaningar. Därför får man mer information om sjukdomar och deras utveckling genom att mäta det dynamiskt föränderliga tillståndet i kroppen än genom att undersöka det stabila genomet. För detta ändamål utvecklas det nya mätningar som är baserade på noggranna analyser av metaboliter, proteiner, celldöd och dessutom avancerade avbildningsmetoder. Dynamiska förändringar i olika molekyler kan enkelt mätas i blodet, som tvättar hela kroppen och samlar på det sättet information från alla vävnader.

Ett exempel är att man nyligen har korrelerat en djup proteomikprofil av blodprov för att hitta markörer för livslängden. I en isländsk studie gjordes känsliga proteomikmätningar för över 4 500 plasmaproteiner. I studien ingick nästan 23 000 deltagare som följdes upp i medeltal i över 13 år, och över 7 000 deltagare avled under den tiden. Plasmaproteinprofilen förbättrade prediktionsförmågan väsentligt jämfört med bara ålder och kön, och koncentrationen av growth/differentiation factor 15 (GDF15) identifierades som en stark prediktor för dödlighet (8). Proteinet har även tidigare konstaterats ha ett samband med förhöjd risk för hjärtinfarkt, och även i en musmodell av hjärtinfarkt var GDF15-proteinet förhöjt (9, 10).

Celler dör ständigt i kroppen och deras DNA-innehåll löser sig i blodet som små fragment. De är dock tillräckligt långa för att de ska kunna sekvenseras och deras vävnadsursprung kan bestämmas genom analys av DNA:s metyleringsprofil. Olika celltyper har i sina genom olika metyleringsmönster som speglar cellernas funktioner; onödiga gener i en cell är i typiska fall starkt metylerade. Genom analys av små mängder lösligt DNA i blodet, så kallat cellfritt DNA (cfDNA), kan man få information om olika slags destruktiva processer som cancer, inflammation, degene-

ration eller trauma och med metyleringsprofil bestämma i vilket organ celldestruktionen pågår.

Denna metod utforskas för tillfället aktivt som en tidig markör för cancer. Förutom metyleringsprofilen, som kan ge ursprungsorganen information om överskott av cfDNA, kan man även sekvensera för att ta reda på om det finns typiska cancerrelaterade mutationer med hög känslighet (till exempel 69–98 procent) och specificitet (över 95 procent) (11). Men förutom cancer kan även andra sjukdomar ge tidiga tecken i form av celldestruktion innan klinisk debut. Det har rapporterats förhöjda cfDNA-koncentrationer vid exempelvis Alzheimers sjukdom, hjärnskada, CP-skada hos nyfödda, fysisk stress, leverskada, hjärtmuskelskada, lungfibros och preeklampsi (12).

Det är också bra att notera att icke-invasiva avbildningsmetoder utvecklas snabbt och kommer att kunna upptäcka biologiska och fysiologiska funktioner snarare än bara anatomi och organstruktur. Denna så kallade molekylära avbildning gör det möjligt att på ett icke-invasivt sätt visualisera cellmetabolism och biokemiska förändringar i vävnader och till exempel receptoraktiviteter i hjärnan. Detta kommer att utöka användningen av avbildning för att förstå de biologiska förändringar som orsakas av sjukdomar och kan möjliggöra individanpassad medicin med dynamiska mätningar.

Kommer vi att få individanpassad medicin?

För nästan 15 år sedan blev det möjligt att utföra allt större och mer kraftfulla genetiska associationsstudier. Det har dock blivit uppenbart att den genetiska uppsättning som uppstår vid fertiliseringen inte räcker till för att förutse komplexa sjukdomar senare i livet. Individanpassad eller personlig precisionsmedicin kommer att bli verklighet, men inte med bara genetiken i den stora roll som man i början tänkte.

Juha Kere
juha.kere@ki.se

Inga bindningar

Juhani Knuuti
juhani.knuuti@tyks.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Sollis E, Mosaku A, Abid A, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acid Res* 2023 Jan 6;51(D1):D977-D985. Doi: 10.1093/nar/gkac1010.
2. Job G, Godino JG, van Sluijs EMF, Marteau TM, Sutton S, Sharp SJ, Griffin SJ. Lifestyle advice combined with personalized estimates of genetic or phenotypic risk of type 2 diabetes, and objectively measured physical activity: a randomized controlled trial. *PLOS Medicine* 2016; 13:e1002185.
3. Silarova B, Sharp S, Usher-Smith JA, Lucas J, Payne RA, m. fl. Effect of communicating phenotypic and genetic risk of coronary heart disease alongside web-based lifestyle advice: the INFORM Randomised Controlled Trial. *Heart* 2019;105:982-9.
4. Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, Prevost AT, Sutton S, King S, Marteau TM. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i1102.
5. Snell K, Helén I. 'Well, I knew this already' - explaining personal genetic risk information through narrative meaning-making. *Sociol Health Illn* 2020;42:496-509.
6. Turnwald BP, Goyer JP, Boles DZ., Silder A, Delp SL, Crum AJ. Learning one's genetic risk changes physiology independent of actual genetic risk. *Nat Hum Behav* 2019;3:48-56.
7. Hall WD, Mathews R, Morley KI. Being more realistic about the public health impact of genomic medicine. *PLoS Med* 2010;7:e1000347.
8. Eiriksdottir T, Ardal S, Jonsson BA, Lund SH, Ivarsdottir EV, Norland K, Ferkingstad E, Stefansson H, Jonsdottir I, Holm H, Rafnar T, Saemundsdottir J, Norddahl GL, Thorgeirsson G, Gudbjartsson DF, Sulem P, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Ulfarsson MO. Predicting the probability of death using proteomics. *Commun Biol* 2021;18:758.
9. Brown DA, Breit SN, Buring J, Fairlie WD, Bauskin AR, Liu T, Ridker PM. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. *Lancet* 2002;359:2159-63.
10. de Jager SCA, Bermudez B, Bot I, Koenen RR, Bot M, Kavelaars A, de Waard V, Heijnen CJ, Muriana FJG, Weber C, van Berkel TJC, Kuiper J, Lee S-J, Abia R, Biessen EAL. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis. *J Exp Med* 2011;208:217-25.
11. Cohen JD, Li L, Wang Y, m. fl. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926-30.
12. Kere J. Muuttuvan elimistön geenitestit. *Duodecim* 2021; 137:141-148.

Summary

What is the usefulness of polygenic risk estimates and rare mutations?

Human genetic variation can be analyzed by microchips in millions of positions, enabling genome-wide association studies (GWAS). Another method is DNA sequencing, revealing even rare mutations. GWAS have helped us understand the genetic architecture behind gene regulation, but similar estimates of disease risk are often obtained by clinical estimates. Measuring the dynamically changing state of the body yields more information on disease development, such as new assays based on metabolites, proteins, cell death and also advanced imaging methods. Personal or individual medicine will become a reality, but with other methods than genetics in the major role than that was originally thought.

Kommersiella gentest: en översikt över företag på marknaden i Finland

EEVI AHVENINEN OCH JUHA KERE

Kommersiella gentest definieras som genetiska test som säljs direkt till konsumenter (gentester direkt till konsument, DTC-GT) och som inte erbjuds av vården. En webbsökning hittar många finskspråkiga webbsidor där det går att köpa ett antal olika genetiska test.

Vi gick systematiskt igenom webbplatserna för företag som säljer kommersiella genetiska test och valde 13 att fokusera på som exempel. Vi delade in de egenskaper som testas i fem kategorier: sjukdomsförutsägande, farmakogenetiska, relaterade till välbefinnande, underhållande samt släktskap och härkomst. Sjukdomsrelaterade gentest var vanligen grundade på få eller rentav på svagt associerade genvarianter. De flesta av företagen testade även barn, trots att rekommendationen är att barn endast ska genomgå genetisk testning om det finns en direkt medicinsk nytta av resultatet i barndomen. Bara ett av företagen erbjöd genetisk rådgivning vid varje test. Företagen skilde sig från varandra i hur de förhöll sig till äganderätten till data. Tre företag sparar inte alls data, men tre anser individuella data vara företagets egendom. De allra flesta företag erbjöd test som mest lämpade sig för rekreativ bruk, men inte alls för seriös bedömning av sjukdomsrisik. För konsumenten är det en allt större utmaning att förstå testens begränsningar.

Inledning

Kommersiella gentest är genetiska test som säljs direkt till konsumenter (gentester direkt till konsument, DTC-GT) och som inte erbjuds av vården. De första kommersiella genetiska testen kom till Finland 2010 (1), varefter antalet tillgängliga test har ökat snabbt. I dag hittar en webbsökning flera finskspråkiga webbsidor där det går att köpa ett antal olika

genetiska test. Yle har bekantat sig med det populära ämnet genom att skicka ett prov från en människa och ett annat från en hund till fyra leverantörer av genetiska test (2), och flera tidningar har rapporterat om den genetiska släktforskaren Sanna Milan som lyckades hitta flera fäder med hjälp av kommersiella genetiska test (3–5).

Vi gick systematiskt igenom webbplatserna för företag som säljer kommersiella genetiska test och för förtydligande kontaktade dem via e-post eller kontaktformulär mellan oktober 2020 och januari 2021. Vi valde bara ut företag som hade webbplats på finska och där det gick att beställa gentest riktade direkt till konsumenter utan att kontakta vården. De flesta företag är verksamma utomlands; vi begränsade inte sökningen med var deras laboratorietjänster utförs. Vi begränsade inte

SKRIBENTERNA

Eevi Ahveninen, med.kand.

Folkhälsans forskningscentrum, Helsingfors, och forskningsprogrammet STEMM, Helsingfors universitet.

Juha Kere, MKD, professor

Institutionen för biovetenskaper och näringslära, Karolinska Institutet, Huddinge, Sverige, Folkhälsans forskningscentrum, Helsingfors, och forskningsprogrammet STEMM, Helsingfors universitet.

Artikeln är baserad på förstaförfattarens fördjupade studierapport vid Helsingfors universitet. Andraförfattaren var handledare för projektet.

heller studien med typer av genetiska test, utan alla som producerade och använde genetisk information togs i beaktande. Totalt ingick 13 företag i studien. Alla företag finns dock inte längre på marknaden och en del av informationen kan vara inaktuell på grund av branschens snabba utveckling. Några av företagen svarade inte på kontaktförfrågningar, ett svarade med att fråga efter syftet med undersökningen och slutade sedan svara och några av svaren fördjupade inte alls den information som fanns på webbplatsen. Marknadsföringen fokuserade på de egenskaper som studerades, men metoder eller antalet genetiska markörer var ofta inte tillgängliga.

Vilka gentest gick det att beställa?

Det fanns tydliga, gemensamma trender i de undersökta gentesten. Vi delade in de egenskaper som skulle testas i fem olika kategorier: sjukdomsförutsäggande, farmakogenetiska, relaterade till välbefinnande, underhållande samt släktskap och härkomst. Som grund för indelningen använde vi AMP:s (Association for Molecular Pathology) motsvarande indelning i fyra kategorier: kliniskt meningsfull, affärsintresse, härkomst och rekreation (6).

Test som undersöker släktskap och härkomst syftar till att identifiera en individs familjerelationer eller kartlägga information om en individs ursprung, till exempel faderskaps- och moderskapstester, etnicitet och genetisk identifiering. Dessa tester erbjöds av nästan hälften av företagen (6/13), men endast 2 av 13 utförde enbart denna typ av genetiska test.

Farmakogenetiska gentest fokuserar på läkemedelsmetabolismen. Syftet med dessa typer av genetiska tester är att minska biverkningar och å andra sidan säkerställa adekvat respons till behandlingen. Några av företagen (2/13) hade en mindre farmakogenetisk komponent i sina gentest och ett företag (1/13) levererade endast ett farmakogenetiskt genetiskt test. Det var dock svårt att utvärdera betydelsen av dessa test, då de beskrevs närmast med vilka läkemedelssubstanser som är målet snarare än med vilka genvarianter som ska undersökas. De undersökta egenskaperna kunde också rapporteras i form av de enzym som är involverade i metabolismen, men de exakta genvarianterna avslöjades inte.

Så många som 10 av 13 företag erbjöd sjukdomsförutsäggande gentest. Majoriteten av dessa sjukdomar är multifaktoriella och deras uppkomst påverkas av tusentals genvarianter

tillsammans med miljö och slump. Dessa test är vanligtvis baserade på resultaten av genomfattande associationsstudier (GWAS). Enstaka genvarianter som ökar känsligheten enligt GWAS har inte någon större effekt på risken, men resultaten kan även kombineras till ett polygent riskestimat (polygenic risk score, PRS) (7). Av företagen meddelade 2 av 13 att de rapporterade exakta PRS beräknade på gentestresultaten, medan de övriga företagen rapporterade sjukdomsriskerna på ett enklare sätt, som antingen högre, genomsnittlig eller lägre.

Tolkningen av riskgenresultaten fokuserade oftast på hjärt- och kärlsjukdomar (7/13), diabetes typ 2 (7/13), allergier (3/13), astma (1/13), minnesstörningar, främst Alzheimers sjukdom (6/13), och psykiatriska sjukdomar som schizofreni (1/13). Av företagen testade 4 av 13 minst en cancerrisk och de cancer-typer som undersöktes var bröst-, tarm-, urinblåse-, lung-, prostata- och hudcancer.

Gentest relaterade till välbefinnande erbjöds av 9 av 13 företag. Dessa undersöker genetisk information relaterad till kost, träning, livsstil och viktkontroll, även om effekterna av miljö och slump är betydande. Därför är gränsen mellan välbefinnande och underhållande information suddig i vår division. Många av de undersökta uppgifterna har verkliga forskningsbevis bakom sig: till exempel har flera signifikanta genvarianter hittats relaterade till tendensen att vara obes. I GWAS-listan gav en sökning med funktionen "fetma" 289 träffar (8), men antalet undersökta varianter var betydligt lägre än det. Genetiska tester relaterade till nutrition undersökte till exempel ämnesomsättningen och genetiska tester relaterade till träning lovade att ta reda på bland annat försökspersonens motivation, förmåga att återhämta sig efter ansträngning, risk att bli skadad och vilken typ av träning som passar bäst för personen enligt hans genotyp. Andra egenskaper som hörde till kategorin välbefinnande var bland annat sömnrelaterade egenskaper (sömnbehov, sömndjup och lugn) och ärftlig fasteblodssockernivå.

Med underhållande information avses i detta sammanhang information från ett genetiskt test som har liten klinisk betydelse eller där ingen signifikant korrelation har påvisats mellan de studerade varianterna och den studerade egenskapen. Vi definierade den här typen av underhållande information som till exempel information om huruvida

den undersöktes örsnibb är torr eller våt till följd av en viss genvariant, den undersöktes luktkänslighet, ljusinducerade nysningsreaktion, hår- och ögonfärg, koffeinkänslighet och rodnadsreaktion orsakad av alkohol. Vi placerade också de genetiska test som ger information om försökspersonens personlighet, lycka, motivation och lämplighet för skiftarbete i denna kategori på grund av den blygsamma mängden forskningsresultat. 5 av 13 företag utförde genetiska test av egenskaper som närmast kunde tolkas som underhållande.

Beställning av test

Test beställdes på samma sätt oberoende av företag: önskat test köps via företagets webbutik, företagets användarvillkor accepteras och posten levererar provtagningspaketet inom några dagar. Ett pinnprov från insidan av munnen var den vanligaste provtagningsmetoden, men ett av företagen erbjöd även möjligheten att skicka till exempel en tandborste, en sekretfläck eller fingernaglar för analys. När provet hade tagits skickades det förpackat enligt instruktionerna till företagets testlaboratorium, vanligtvis utomlands. Resultaten är färdiga inom några veckor och levereras exempelvis via e-post, på ett usb-minne låst med ett lösenord eller på en säker server.

I princip kan vem som helst beställa test, eftersom det är praktiskt taget omöjligt att avgöra vem som har gett provet. Priserna på gentest varierade mellan 50 och 1 000 euro, dock inkluderade den dyraste produkten även kosttillägg enligt testresultaten.

Gentestmetoder

I kartläggningen av metoderna blev det uppenbart att företagen var ovilliga att tala om sina exakta testmetoder. Av företagen berättade 4 av 13 att de använde DNA-mikrochipp, och ett av dem lär också använda DNA-sekvensering. Två företag använde en allelspecifik PCR/KASP-metod för variantanalys och ett företag rapporterade att de använde TaqMan-metoden. Ett företag som bara utför släktskapstest uppgav att det använder PCR-analys och jämförelse av variation i repeterade DNA-sekvenser. För fem företag var den metod som användes helt otillgänglig. I regel avslöjades inte de undersökta varianterna eller ens antalet, och

ett företag svarade att de exakta varianterna var en affärshemlighet.

Det fanns dock stora skillnader mellan företagen i antalet undersökta varianter. För multifaktoriella egenskaper (sjukdomsrisker) varierade antalet från 50–250 till nästan 51 000. Ett företag erbjöd möjligheten till genchipp som täcker 800 000 varianter, som senare kan användas för vidare frågor. Ett företag specialiserat på släktskap testade 24–46 markörer per test. Det var inte känt hur många varianter som studerades för varje enskild egenskap; ett av företagen rapporterade att de studerade 1–21 varianter för varje studerad egenskap, men mer detaljerad information var inte tillgänglig.

Kan man lita på resultaten av kommersiella gentester?

De kommersiella gentesten var vanligtvis grundade på för få eller rentav på endast svagt associerade genvarianter. En variant kan ha mycket liten betydelse, även om det enligt GWAS-listan kan bekräftas att sambandet mellan den variant som används i det genetiska testet och den studerade egenskapen har verifierats i studierna. Då är den riskinformation som är baserad på denna enda variant (eller några få) därför helt slumpmässig med tanke på den multifaktoriella bakgrunden till egenskapen (9). Feltolkning av genresultaten förekommer också (2). Enligt den information vi fick var antalet genvarianter för en enskild egenskap mellan 1 och 49 000 varianter. De allra flesta företag definierade inte alls vilka varianter de undersökte, vilket gjorde det praktiskt taget omöjligt att bedöma deras kliniska relevans.

Helt olika testresultat från olika företag kan därför förklaras med de utvalda varianterna. De egenskaper som huvudsakligen testas är mycket multifaktoriella, men paneler i kommersiella genetiska test använder oftast bara en liten del av de associerade genvarianterna. Resultatet är därför endast en slumpmässig uppskattning baserad på de utvalda individuella varianterna (10). Ett negativt resultat i förhållande till en sjukdom säger därför inget om den egentliga risken och de allra flesta resultaten är därför inte relevanta med tanke på en individs hälsa (11). De verifieringsstudier som genomfördes av företaget Ambry Genetics mellan 2014 och 2016 avseende positiva resultat från rådata från kommersiella gentest är anmärkningsvärda (12). Endast 60 procent

Tabell 1. Ett exempel på tretton företag som erbjuder gentester med finskspråkiga webbplatser. Data granskade på företagens webbplatser 16–17 januari 2021.

Företag nr	Analyser*	Antalet varianter	Kan barn testas?	Vem äger data? Användning?
1	D	50 742	Nej	Kan användas anonymt i forskning
2	D, V	Ej känt	Ja	Rådata tillhör företaget
3	F, D, V, U	Ej känt	Ja	Rådata tillhör företaget
4	S, F, D, V, U	Ej känt	Ja	Kan användas anonymt i forskning
5	D, V	52	Ej känt	Ej känt
6	S	Ej känt	Nej	Förstörs vid begäran, levereras ej till utomstående
7	D, V, U	81	Ja	Sparas inte
8	D, V, U	1–21 beroende på egenskap	Ja	Rådata tillhör företaget, bara för kvalitetskontroll
9	F	200	Ja	Förstörs vid begäran, levereras ej till utomstående
10	S, D, V	250	Nej	Förstörs vid begäran, levereras ej till utomstående
11	S, D, V, U	Ej känt	Ja	Förstörs vid begäran, levereras ej till utomstående
12	S	24–46	Ja	Sparas inte
13	S, D, V	Ej känt	Ja	Sparas inte

* S, släktskap; F, farmakogenetik; D, sjukdomsrisker; V, välbefinnande; U, underhållande.

av resultaten från kommersiella gentest kunde nämligen bekräftas vara korrekta.

Hur påverkar gentest psykologiskt?

Information om ärftlighet skulle kunna motivera människor att göra korrigerande förändringar i sitt hälsobeteende, och då kunde den nya hälsosammare livsstilen minska förekomsten av folksjukdomar. Däremot kan gentest även tänkas orsaka ökad psykisk belastning för dem med högt riskresultat. Flera studier (13–15) visar dock att information om ökad genetisk risk inte nämnvärt ökar testpersonernas hälsobeteende på lång sikt, men å andra sidan verkar den inte heller orsaka ökad depression eller ångest. Dock har man observerat att fenomen som är kända från medicinen, placebo och nocebo, också kan förekomma i samband med gentest. I en studie där försökspersonerna fick ett slumpmässigt gentestresultat hade de förändringar även i sin fysiologi beroende på vilket gentestresultat de trodde de hade (16). De psykologiska effekterna var till och med större än vad som kan tillskrivas genvarianten, och effekterna syntes oberoende av genotypen även om de

inte stämde överens med patientens gentestresultat. Liknande resultat har även erhållits beträffande Alzheimers sjukdom i en studie där informationen om ökad genetisk risk för sjukdomen försämrade försökspersonernas prestation i ett minnestest jämfört med försökspersoner som inte hade någon information om den ökade risken (17).

Etiska frågor och kommersiella gentest

Rekommendationen när det gäller genetisk testning av barn är att barn endast ska genomgå genetisk testning om det finns en direkt medicinsk nytta av resultatet i barndomen. Om det inte finns någon direkt nytta för barnet före vuxenålder bör testningen skjutas upp tills barnet är moget nog att själv ta ställning till testning (18–20). Kommersiella gentest har dock gjort det möjligt att testa barn även bara utifrån intresse och samtycke av föräldrarna, och dessutom utan någon form av rådgivning före eller efter testet.

Av de granskade företagen meddelade 9 av 13 antingen på sin webbplats eller via e-post att de även testar minderåriga. Liknande resultat har erhållits tidigare (18). Ett av företagen

kommenterade via mejl att det inte finns någon åldersgräns för genetisk testning, eftersom resultatet är detsamma oavsett ålder. Å andra sidan var ett företags ståndpunkt att barn inte ska testas eftersom det bara är vården som kan avgöra behovet. I Finland är genetisk testning av barn inte reglerad i lag. Finland har dock undertecknat ett tilläggsprotokoll till Europarådets konvention om biomedicin, enligt vilket genetiska test endast bör användas på minderåriga om testet är relevant för barnets hälsa redan i barndomen (21). Genetiska test för minderåriga inom den offentliga hälso- och sjukvården är strikt begränsade: ett genetiskt test får utföras endast om det kan påverka behandlingsbeslut avsevärt och det är exakt inriktat på de väsentliga generna. Restriktionerna syftar till att garantera individens självbestämmanderätt över sitt eget genom. Utöver detta inkluderar gentestning inom den offentliga vården alltid ärftlighetsrådgivning före och efter testning, vilket nästan alltid saknas när kommersiella gentest görs.

Ett annat uppenbart problem är otillåten testning av en annan vuxen person, i värsta fall mot dennes vilja. De flesta av företagen krävde att provet skulle tas från insidan av munnen, men ett av företagen erbjöd även testning av ovanliga provtyper, som en tandborste eller en sekretfläck på ett lakan. Detta möjliggör till exempel otillåten genetisk testning som syftar till individuell identifiering. Otillåten genetisk testning, särskilt så att individuell information sparas i kommersiella databaser, är minst sagt oetiskt.

Att utvärdera sjukdomsrisker som inte kan förebyggas med aktuell information kan också tänkas vara oetiskt. Ett exempel är Alzheimers sjukdom som inte mindre än 6 av 13 företag testade. I de flesta kommersiella gentesten används ε4-allelen av apolipoprotein E, som anses vara den viktigaste riskfaktorn för sent debuterande Alzheimers sjukdom. Dock tar APOE-testning inte hänsyn till miljöfaktorer eller komplexa interaktioner mellan gener och har därför ingen klinisk betydelse (22).

Vem äger gentestresultaten?

Genom att ha valt ett gentest och skickat sitt DNA-prov till företaget har konsumenten godkänt företagets användarvillkor, som även omfattar användningen och ägandet av den genetiska informationen från DNA-provet. Företagens inställning till den mottagna rådatan kunde klassificeras i fyra alternativ:

- Uppgifterna lagras inte alls och genetisk information raderas från företagets databas efter att gentestet genomförts och resultatet levererats (3/13 företag).
- Uppgifterna raderas inte automatiskt, men företaget uppger att de inte kommer att vidarebefordras till tredje part och att uppgifterna raderas om konsumenten begär det. Det förblev dock oklart om uppgifterna kommer att användas anonymt för någon form av forskning eller vad som ligger till grund för att lagra uppgifterna (4/13 företag).
- Uppgifterna kan lagras och användas anonymiserade i forskningsarbete (2/13 företag).
- Efter genomförandet av gentestet är uppgifterna företagets egendom, och då har konsumenten inte längre någon rätt att besluta hur företaget i framtiden kommer att använda uppgifterna (3/13 företag).

De allra flesta företagen hade informationen om sin policy på webbplatsen. Endast för ett företag gick det inte att hitta information om ägarförhållanden och användning av rådata efter gentestet, och företaget svarade inte heller på vår förfrågan.

Om ett företag som marknadsför gentest inte har lämnat tydlig och detaljerad information om framtida användning och ägande av data, provet och informationen från provet, är det praktiskt taget omöjligt för konsumenten att veta hur de insamlade uppgifterna kommer att användas i framtiden. Dessutom är det fortfarande något oklart vilken typ av risk de uppgifter som samlats in av företaget kan orsaka. De insamlade uppgifterna i kombination med hälsoinformation kan vara av intresse för exempelvis läkemedelsindustrin, varvid uppgifterna kan ha ett monetärt värde för ägaren. Individer kan också identifieras med data från gentest. Att anonymisera genetisk information genom att ta bort beställarinformationen garanterar således inte alls anonymitet.

Slutord

Vad som finns tillgängligt på marknaden och kvaliteten på testen var mycket varierande och många företags verksamhet kunde ifrågasättas åtminstone i något avseende. För konsumenterna är det praktiskt taget omöjligt i många fall att veta vad de beställer eftersom metoderna och varianterna är okända och något företag låter bli att besvara frågor med hänvisning till affärshemlighet. Vissa företag hade en mer öppen inställning, speciellt sådana

företag som utförde släktskapsanalyser. Ett av företagen erbjöd även genetisk rådgivning vid varje test. Dessa företag var också öppna om äganderätten till provet och informationen från provet och godkände inte prov från barn. De allra flesta företag erbjöd dock tester som mest kunde användas i underhållningssyfte. Även om risken för att genetisk information skulle ha använts för icke-önskvärda ändamål inte har realiserats, är det bra att notera vad företagen säger om äganderätten till prov och den information som samlas. Sammantaget sett bör man närma sig kommersiella gentest med någon form av humor, förstå testens begränsningar och komma ihåg att den genetiska informationen ständigt utvecklas och kan göra testresultaten värdelösa inom bara några år.

Eevi Ahveninen
eevi.ahveninen@helsinki.fi

Inga bindningar

Juha Kere
juha.kere@ki.se

Inga bindningar

Referenser

1. Soini S. Kuluttajille tarjottavat geenitestit juristin silmin. Suomen Lääkärilehti 2011;66:62–65.
2. Pehkonen K, Mattinen J. Rahastuksen makua. Yle artikkeli 12.11.2019. Hämtad 20.10.2022. URL: <https://yle.fi/aihe/artikkeli/2019/11/12/lahetimme-koiran-jaihmisen-dnata-suomalaisille-geenitestiyrityksille>
3. Lahti L. Ilta-Sanomat 16.8.2020. Refererad 7.3.2023. URL: <https://www.iltalehti.fi/perheartikkelit/a/9694d377-2fd0-4e30-b4ae-2099c8b39249>
4. Vallinkoski A. Apu 30.12.2022. Refererad 7.3.2023. URL: <https://www.apu.fi/artikkelit/marian-isa-loytyi-geenitestin-avulla-odotin-38-vuotta>
5. Haaparanta S. Mtv uutiset 27.9.2020. Refererad 7.3.2023. URL: <https://www.mtvuutiset.fi/artikkeli/sanna-34-on-loytanytkadonneen-isan-jo-kymmenille-suomalaisille-han-on-ratkaisut-kaikki-mysteerin-sa-mutta-yksi-tapaus-jai-kalvamaan-se-on-piikki-lihassani/7932978#gs.reif3d>
6. Petersen LM, Lefferts JA. Lessons Learned from Direct-to-Consumer Genetic Testing. Clin Lab Med. 2020 Mar;40(1):83–92. doi: 10.1016/j.cll.2019.11.005. Epub 2020 Jan 7. PMID: 32008642.
7. Konuma, T., Okada, Y. Statistical genetics and polygenic risk score for precision medicine. Inflamm Regen 41, 18 (2021). <https://doi.org/10.1186/s41232-021-00172-9>
8. GWAS-catalog. Refererad 16.10.2022. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>
9. Joyner MJ, Paneth N. Promises, promises, and precision medicine. J Clin Invest. 2019 Mar 1;129(3):946–948. doi: 10.1172/JCI126119. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30688663; PMCID: PMC6391102.
10. United States Government Accountability Office. Direct-to-consumer genetic tests: Misleading Test Results Are Further Complicated by Deceptive Marketing and Other Questionable Practices, GAO-10-847T (July 22, 2010)
11. Dinulos MBP, Vallee SE. The Impact of Direct-to-Consumer Genetic Testing on Patient and Provider. Clin Lab Med. 2020 Mar;40(1):61–67. doi: 10.1016/j.cll.2019.11.003. Epub 2020 Jan 7. PMID: 32008640.
12. Tandy-Connor S, Guiltinan J, Krempely K, LaDuca H, Reineke P, Gutierrez S, Gray P, Tippin Davis B. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. Genet Med. 2018 Dec;20(12):1515–1521. doi: 10.1038/gim.2018.38. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29565420; PMCID: PMC6301953.
13. Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, Prevost AT, Sutton S, King S, Marteau TM. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. BMJ. 2016 Mar 15;352:i1102. doi: 10.1136/bmj.i1102. PMID: 26979548; PMCID: PMC4793156.
14. Aktan-Collan K, Kääriäinen H, Järvinen H, Peltomäki P, Pylvänäinen K, Mecklin JP, Haukkala A. Psychosocial consequences of predictive genetic testing for Lynch syndrome and associations to surveillance behaviour in a 7-year follow-up study. Fam Cancer. 2013 Dec;12(4):639–46. doi: 10.1007/s10689-013-9628-9. PMID: 23512527.
15. Snell K, Helén I. 'Well, I knew this already' - explaining personal genetic risk information through narrative meaning-making. Sociol Health Illn. 2020 Mar;42(3):496–509. doi: 10.1111/1467-9566.13018. Epub 2019 Oct 27. PMID: 31657032.
16. Turnwald BP, Goyer JP, Boles DZ, Silder A, Delp SL, Crum AJ. Learning one's genetic risk changes physiology independent of actual genetic risk. Nat Hum Behav. 2019 Jan;3(1):48–56. doi: 10.1038/s41562-018-0483-4. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30932047; PMCID: PMC6874306.
17. Lineweaver TT, Bondi MW, Galasko D, Salmon DP. Effect of knowledge of APOE genotype on subjective and objective memory performance in healthy older adults. Am J Psychiatry. 2014 Feb;171(2):201–8. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12121590. PMID: 24170170; PMCID: PMC4037144.
18. Howard HC, Avard D, Borry P. Are the kids really all right? Direct-to-consumer genetic testing in children: are company policies clashing with professional norms? Eur J Hum Genet. 2011 Nov;19(11):1122–6. doi: 10.1038/ejhg.2011.94. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21629297; PMCID: PMC3198149.
19. Weissman SM, Kirkpatrick B, Ramos E. At-home genetic testing in pediatrics. Curr Opin Pediatr. 2019 Dec;31(6):723–731. doi: 10.1097/MOP.0000000000000824. PMID: 31695579.
20. Webborn N, Williams A, McNamee M, Bouchard C, Pitsiladis Y, Ahmetov I, Ashley E, Byrne N, Camporesi S, Collins M, Dijkstra P, Eynon N, Fuku N, Garton FC, Hoppe N, Holm S, Kaye J, Klissouras V, Lucia A, Maase K, Moran C, North KN, Pigozzi F, Wang G. Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. Br J Sports Med. 2015 Dec;49(23):1486–91. doi: 10.1136/bjsports-2015-095343. PMID: 26582191; PMCID: PMC4680136.
21. Lääkäriliitto, hoidon erityiskysymyksiä. Geenitestit. Refererad 20.10.2022. URL: <https://www.laakariliitto.fi/laakarin-etiiikka/hoidonerityiskysymyksiä/geenitestit/>
22. Rentería ME, Mitchell BL, de Lara AM. Genetic testing for Alzheimer's disease: trends, challenges and ethical considerations. Curr Opin Psychiatry. 2020 Mar;33(2):136–140. doi: 10.1097/YCO.0000000000000573. PMID: 31770136.

Summary

Commercial genetic tests: a review of companies on the Finnish market

Commercial genetic tests are sold directly to consumers and not offered by the health care. We reviewed company websites selling tests in Finnish and chose 13 to focus on. We divided the tests into disease predictive, pharmacogenetic, well-being-related, entertaining, and kinship and ancestry. Disease-related tests were based on few or weakly associated variants. Most companies tested children against recommendations. Regarding data ownership, not as many companies save individual data as those who consider the data as company property. The majority of companies offered tests mostly suitable for recreational use, but not for serious disease risk assessment. Consumer guidance is needed.

Alfabetisk minitesaurus över genetiska termer

Allel

Alternativ form av en och samma gen, det vill säga variant av arvsanlag. En individ har normalt två alleler av samma gen, så att alla gener uppträder parvis i varsin kromosom av samma slag. Den ena kommer från modern och den andra från fadern.

Deletion

Genvariant (mutation) som innebär att en viss del av genen saknas. När en deletion uppstår i en gensekvens som kodar för ett protein kan resultatet bli att proteinet inte produceras, att proteinet inte fungerar alls eller att det fungerar bara delvis.

Driver gene (eng.)

Drivande gen, drivargen, förargen (fi. ajurigeni) i cancer, är en gen som undergår positiv selektion under karcinogenesen och ger tumörcellerna en tillväxtfördel.

Duplikation

Dubbling av ett gensegment.

Epigenetik

Den del av genetiken som behandlar ärftliga men reversibla förändringar i DNA:ts funktion. De innebär inga förändringar i DNA:ts nukleotidsekvens utan beror på metylering av nukleotider i DNA. Metylerade områden i DNA är "avstängda", det vill säga generna i området uttrycks inte.

Exon

De meningsfulla DNA-segmenten, det vill säga de avsnitt som kodar för proteiner, som i sin tur fyller bestämda funktioner i organismen. Exonerna är alltså de kodande delarna av genomet, de som avläses och används vid translationen till protein, med andra ord de DNA-sekvenser som ger upphov till de RNA-sekvenser som sammanbinds genom splitsning och som proteinet sedan byggs upp på.

Exom

Hela uppsättningen exoner hos en organism.

Exomsekvensering

Bestämning av bassekvensen i en persons eller organisms samtliga exoner.

Fenotyp

Observerbar egenskap hos individen (till exempel klinisk fenotyp eller histologisk fenotyp).

Gen

En DNA-sekvens som innehåller instruktioner för framställningen av ett visst protein. Arvsanlag, enhet i arvsmassan.

Genetiska data, genetiska uppgifter

Sekvensdata och kliniska uppgifter om en person.

Genetisk flaskhals

Stark nedgång i populationsstorleken som leder till förändringar i allelfrekvenser och mindre genetisk variation i den resterande populationen.

Genvariant, genförändring, gendefekt, genskada, genavvikelse, genfel

Termer som används för mutation. Numera rekommenderas genvariant. Se Mutation.

Genom

Komplett uppsättning arvsanlag, hela genupsättningen eller arvsmassan hos en organism.

GWAS, genome-wide sequencing (eng.)

Genomsekvensering, bestämning av hela bassekvensen hos en person eller organism.

Genomik

Vetenskapsområde som omfattar utforskning av genomets struktur, sekvensering och övrig analys av hela eller stora delar av genomet samtidigt. Jfr proteomik.

Genotyp

En individs genupsättning.

Insertion

Genvariant (mutation) som är motsatsen till en deletion: överflödiga DNA-sekvens i genen som stör avläsningen av genen och därmed även produktionen av proteinet och proteinets funktion.

Intron

DNA-segment som inte deltar i uppbyggnaden av ett protein, det vill säga avsnitt som inte innehåller någon relevant information för proteinproduktionen; RNA-sekvens som avlägsnas ur en längre RNA-molekyl vid splitsning eller motsvarande sekvens i DNA.

iPS generation (eng.)

Omprogrammering av specialiserade celler, exempelvis hudceller eller blodceller, till stamceller, vilka då kallas inducerade pluripotenta stamceller (iPS).

Karyotyp

Kromosomuppsättning; det schema enligt vilket kromosomuppsättningen i cellkärnan vanligen presenteras.

Mikromatris, mikrochip

Matris bestående av ett stort antal nukleotidsekvenser (DNA eller RNA) som är fästa i ett mikroskopiskt ruttmönster på ett underlag och får reagera med ett prov som ska undersökas.

Molekylkaryotyp, aCGH

Analys av kromosomuppsättningen med mikromatrisbaserad komparativ genomisk hybridisering (aCGH), med vilken det går att upptäcka deletioner och duplikationer i genomet.

MPS, massiv parallell sekvensering

Sekvensbestämning av DNA med en metod som möjliggör parallell sekvensering av flera molekyler samtidigt, kallas också nästa generations sekvensering.

MtDNA

Mitokondriellt DNA.

Mutation

Förändring i en gen som påverkar genens biologiska funktion. Numera rekommenderas termen genvariant.

NGS, Next Generation Sequencing (eng.)

Massiv parallell sekvensering.

PCR, polymeraskedjereaktion

Metod för att experimentellt mångfaldiga ett bestämt DNA-fragment som sedan kan karakteriseras. PCR används bland annat för att identifiera sjukdomsorsakande genvarianter.

Polymorfi

Genvariant som inte påverkar genens biologiska funktion.

Proteomik

Vetenskapsområde som omfattar studiet av hela eller stora delar av proteomet, det vill säga den fullständiga uppsättningen proteiner eller äggviteämnen som det mänskliga genomet (eller en annan organisms genom) kodar för. Jfr genomik.

Rekombinant-DNA

Artificiellt skapat DNA som kan föras in i en cell och där ge en signal om att ändra cellfunktionen så att till exempel en kolibakterie producerar insulin.

SNP, single nucleotide polymorphism (eng.)

Enbaspolymorfi, ofta kallad ”snipp”, är följden av en punktmutation. Enbaspolymorfier står för största delen av variationen i människans genom och innebär att en enskild nukleotid i en individs genom är ”annorlunda” än motsvarande nukleotid i en annan individs genom. Ofta används de för genetisk identifiering av individer.

Splitsning

Bildning av budbärar-RNA (eng. messenger RNA; mRNA) genom att vissa delar av gener (introner) avlägsnas och återstående sekvenser (exoner) förenas med varandra.

Translationell forskning

Överbryggande forskning, överför resultat från ett forskningsfält till ett annat, exempelvis från grundforskning till klinisk forskning och vice versa.

Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2022 till Svante Pääbo – pionjär inom paleogenomiken

ANTTI SAJANTILA

Mottagaren av 2022 års Nobelpris i fysiologi eller medicin, svensken Svante Pääbo, är chef för Max Planck-institutet i Leipzig, Tyskland. Han fick priset för sina banbrytande upptäckter rörande utdöda homininers arvs massa och människans evolution. Pääbo har med sin forskning varit en pionjär inom det nya vetenskapsområdet paleogenomik. Metoderna är moderna, men forskningsobjekten är urgamla. Paleogenomik använder den nya generationens DNA-sekvenseringsmetoder i kombination med avancerad bioinformatik. Proverna består av ben eller mjukvävnader från länge döda individer eller utdöda arter. Ett problem för forskarna är risken för kontaminering och kemiska förändringar i DNA-strukturen i gamla prover. Tolkning av resultaten i ett evolutionärt sammanhang kräver samarbete i ett multidisciplinärt team av forskare. I det avseendet är Pääbo, som är född i Sverige 1955, tack vare sin bakgrund ett utmärkt föredöme för det forskningsområde han har skapat: förutom medicin och molekylärbiologi har han studerat arkeologi och egyptologi.

De viktigaste forskningsresultaten

I linje med sina intressen fokuserade Pääbo sin tidiga forskning på 1980-talet på hur DNA bevaras i egyptiska mumier (1). Pääbo blev känd för den stora allmänheten när hans forskningsgrupp publicerade DNA-resultaten från ismannen Ötzi som hittades i Alperna (2). Mitokondrie-DNA (mtDNA) valdes som material för att studera genomet, eftersom det finns hundratals eller tusentals gånger fler kopior av mtDNA än av kärn-DNA. Det är därför mer troligt att det som har bevarats och kan undersökas i gamla prover är mtDNA. Numera är denna mumie, som dog för mer än 5 000 år sedan på mer än 3 000 meters höjd och hittades 1991 i Ötztal i de italienska Alperna nära den österrikiska gränsen, en av Europas mest kända och mest vetenskapligt studerade mänskliga mumier. Ett museum

har inrättats för mumien i Bolzano (www.iceman.it/en/paaboeng/) för att bevara den för framtida forskare och turister.

DNA-studierna på Ötzi var bara ett förspel till vad som komma skulle. En vattendelare för Pääbo – och kanske för hela forskningsområdet – var året 1997, när han och hans grupp publicerade DNA-sekvensen för den första utdöda människoliknande arten, neandertalaren (3). Efter långa förhandlingar hade Svante Pääbo lyckats få en 3,5 gram stor bit av högra överarmsbenet av den första neandertalaren, som hittades i Neandertalen 1856, för att undersöka med sin grupp. Liksom som i fallet Ötzi lyckades Pääbo och hans grupp amplifiera och klona totalt 360 baser av mtDNA. Denna mtDNA-sekvens jämfördes med liknande sekvenser från olika mänskliga populationer och schimpanser. Resultatet var högst häpnadsväckande: skillnaderna i neandertal-DNA var något som aldrig tidigare setts. När DNA-sekvensskillnaderna mellan människor och schimpanser jämfördes i par var det som förväntat en tydlig skillnad i deras fördelning, men det fanns också en skillnad mellan neandertalare och moderna människor. Neandertalarnas mtDNA verkade ligga mellan moderna människor och schimpanser, dock närmare moderna människor. En försiktig slutsats

SKRIBENTEN

Antti Sajantila, MD, professor, Institutionen för rättsmedicin, Helsingfors universitet
Överläkare, Enheten för rättsmedicin,
Institutet för hälsa och välfärd

från studien var att neandertalarna inte hade beblandat sig med moderna människor. Att slutsatsen var försiktig berodde på att resultatet erhöles från endast en individ och endast från mtDNA som representerar moderslinjen, och även då bara från en liten del.

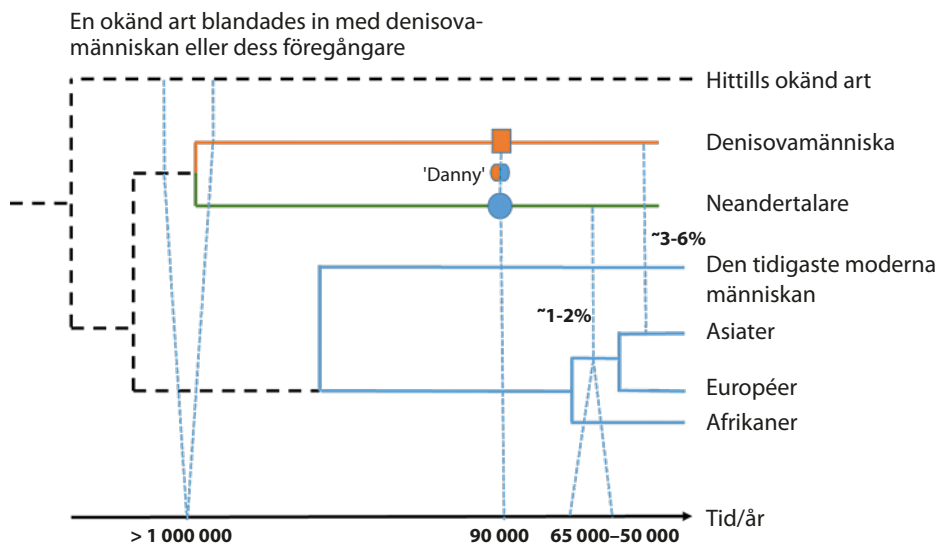
Redan Pääbos tidiga pionjärarbeten hade visat på ett grundläggande problem med paleogenomet: efter organismens död bryts nukleinsyror och andra molekyler ned av enzymatiska, kemiska och strålningsrelaterade processer (4, 5). Den diagenetiska processen börjar med att celler och DNA bryts ned av endogena enzymer (nukleaser). Om provet inte förbehandlas, till exempel genom frysning, torkning eller isolering av DNA, fortsätter processen som oxidation och hydrolys, vilket orsakar deaminering och depurinering av basstrukturerna. Dessutom kan bakgrundsstrålningen förändra glukos-fosfatstommen i DNA. Som ett resultat av nedbrytningsprocessen består DNA-sekvenserna i forntida prover vanligtvis av fragment med ungefär 20–60 baspar. Pääbo och andra forskare i forntida DNA har utvecklat metoder där exempelvis deaminering kan användas för att verifiera att de erhållna DNA-sekvenserna är ursprungliga (6, 7). Dessutom inför Pääbo begreppet ”jumping PCR” (8) i samband med PCR-amplifiering, enligt vilket skador på DNA-sekvensen kan göra att söndrigt, enkelsträngat DNA fungerar som en PCR-primer när sekvensen ”hoppas” från en sträng till en annan. Ett problem vid PCR-amplifiering på i synnerhet arkeologiska prover är, förutom kontaminering, att de representerar chimärer av det ursprungliga DNA:t och produkter av jumping PCR. Pääbo och hans forskningsgrupp har i flera av sina artiklar lyft fram problemen med PCR-tekniken inom forskning på forntida DNA (9) och kritiserat de sensationella resultat som erhållits med tekniken (10).

Före 2000-talet baserades nästan alla studier av forntida DNA på PCR-amplifiering, kloning av korta PCR-produkter och sekvensering av klonerna (2, 3, 11). På grund av dessa problem har Pääbo tillsammans med sin grupp i flera år fokuserat på att utveckla laboratoriemetoder för forntida DNA. Han har varit intresserad av hur DNA bevaras under varierande förhållanden och i olika organismer och vävnader. Hans grupp har också försökt klarlägga hur problemen med den ofrånkomliga nedbrytningen och den kemiska förändringen av DNA kan lösas, antingen genom att systematisera (9) och förbättra laboratoriemetoderna (7, 12) eller genom att kritiskt utvärdera de data som erhålls (6, 10,13).

Det har sällan skett så stora vetenskapliga genombrott inom studiet av människans evolution som de som Svante Pääbos grupp och deras samarbetspartner har uppnått i sitt forskningsarbete. Pääbo och hans grupp meddelade 2006 att de skulle inleda projektet Neandertal Genome (<https://www.mpg.de/13894984/neandertal-genome-project>). Projektet hade inte bara tillgång till laboratorieförhållanden på toppnivå utan grundade sig också på den då fortfarande rätt nya NGS-metoden, på bioinformatik som fördjupade sig i särdragen hos forntida DNA och på de senaste analyserna från evolutionsbiologi och populationsgenetik. Neandertalarens hela genom publicerades första gången den 12 februari 2009 för att hedra Charles Darwins 200-årsdag, och en referentgranskad artikel publicerades i maj 2010 i tidskriften Science (14).

Något kanske ännu mer omvälvande var på väg: år 2000 hade en kindtand från vänster överkäke tillhörande en ung vuxen hittats i grottan Denisova i Altajbergen i södra Sibirien. Morfologiskt sett var den större än kindtänderna hos moderna människor och neandertalare och skiljde sig från dem också i andra hänseenden. Medan projektet Neandertal Genome pågick, gjordes 2008 en ny upptäckt i Denisovagrottan, nämligen ett fingerben som tillhörde en ung individ. Benet hittades i en del av grottan som har daterats till mellan 50 000 och 30 000 år. DNA-studier av proverna inleddes som ett omfattande internationellt samarbete, vilket resulterade i upptäckten av en möjlig ny art som liknar människor och neandertalare, denisovamänniskan (15). Senare har man hittat rester av denisovamänniskor på andra ställen, till exempel nästan 3 000 kilometer från Denisovagrottan på mer än 3 000 meters höjd i grottan Baishiya Karst i Tibet (16) och i Annamitebergen i norra Laos (17).

Jämförelse mellan hela genomet från både neandertalare och denisovamänniskor med moderna människor har gett ett häpnadsväckande resultat. Neandertalare och denisovamänniskor spred sig över ett mycket större geografiskt område än tidigare känt, och dessa tre arter som tillhör släktet homini blandades under hela sin gemensamma existens. Arvsmassa från neandertalare finns över hela Europa och Asien. Totalt har ungefär 20 procent av deras genetiska material bevarats hos moderna människor och hos en individ kommer cirka 1–2 procent av arvsmassan från neandertalare. Enligt vad vi vet i dag



Figur 1. Moderna människor har, beroende på population, olika andel arv från neandertalare respektive denisovamänniskor i sin arvs massa. För ungefär en miljon år sedan blandades en hittills okänd art in med denisovamänniskorna eller deras föregångare. Icke-afrikanska moderna människor blandades in med neandertalare för 65 000–50 000 år sedan, och som ett resultat av det kommer fortfarande 1–2 procent av genomet hos moderna människors utanför Afrika från neandertalarna. Dessutom har enstaka urbefolkningar i Asien och Australien befunnits ha 3–6 procent inblandning av denisovamänniskor. Ett konkret exempel på inblandning är en flicka kallad Danny, som beräknas ha dött vid ungefär 13 års ålder som barn till en neandertalmoder och denisovafar.

finns arvs massa från denisovamänniskor mest hos melanesiska individer (cirka 4–6 procent) och australiensiska aboriginer (cirka 3–5 procent).

Ett konkret exempel på en enstaka inblandning är dottern ”Danny” till en denisovafar och en neandertalmoder, som levde för cirka 90 000 år sedan (18). Vi är alltså alla i varierande grad genetiska mosaiker som producerats av vår evolution, och vi tillhör en ständigt mer preciserad metapopulation av familjen homini (figur 1).

Taxonomiskt är det intressant att de möjliga nya människoarterna har namngetts efter upptäcktsplatsen utan det traditionella Homo-prefixet (jämför *Homo heidelbergensis* eller *Homo floresiensis*). Namnet *Homo altaiensis* har föreslagits för denisovamänniskan och det används i vissa sammanhang. Ur genetisk synvinkel kan användningen av artnamn ifrågasättas eftersom denisovamänniskans och neandertalarens ställning som egna arter är kontroversiell, särskilt mot bakgrund av de senaste forskningsresultaten som visar att korsavel är möjlig mellan dem alla.

Jämförelse mellan DNA från moderna människor och från neandertalare har visat att neandertalarna hade inflytande på elasticiteten i huden, hår- och hudfärgen, längden och många andra egenskaper hos moderna européer (19).

Baserat på variationen i neandertalargenomet för dessa egenskaper är det också uppenbart att det förekom variation hos neandertalarna till exempel med avseende på hårets och hudens färg. Det är också uppenbart att solljuset inverkade på dem, precis som hos moderna människor. Utöver detta har studier på forntida DNA gett ny information om neandertalarnas sociala organisation (20) och om i vilken mån arvs massa nedärvd från dem inverkar på exempelvis moderna människors infektionsbenägenhet (21) och smärttolerans (22).

Det finns liknande fynd om inverkan av denisovamänniskans arv på moderna människors fysiologiska egenskaper, såsom anpassning till hög höjd hos tibetaner (23). De gener som reglerar hemoglobinproduktionen hos tibetaner som lever i tunn luft på hög höjd skiljer sig från andra moderna människors gener, men liknar denisovamänniskornas. Forskningsresultat med liknande fynd publiceras just nu i stora mängder, och deras verkliga betydelse för till exempel medicinska framsteg kommer troligen att preciseras under de närmaste åren.

Svante Pääbo och Finland

Finland har funnits som ett element i Svante Pääbos liv. Pääbos intresse för egyptologi och



Figur 2. Svante Pääbos vetenskapliga besök i Finland började redan på 1980-talet. Svante Pääbo (andra från vänster) och Rostislav Holthoer (tredje från vänster) vid invigningen av utställningen Mumien vaknar 1986. ©Egyptologiska Sällskapet i Finland.

studier inom området gjorde att finländaren Rostislav Holthoer, docent i egyptologi vid Helsingfors universitet och professor på området vid Uppsala universitet, kom in i hans närmaste krets. Pääbo kom redan på 1980-talet till Helsingfors på inbjudan av Egyptologiska sällskapet i Finland, där han höll ett föredrag om DNA-studier av mumier och anordnade en utställning om mumier (figur 2). Pääbo kallades till hedersdoktor vid Helsingfors universitet 2000 och till utländsk medlem av Finska Vetenskaps-Societeten 2002. Han har också tillsammans med finländska forskare publicerat sig om finsk populationsgenetik (24–27) och om forskning i forntida DNA (28–30).

En andra generationens Nobelpristagare

Svante Pääbos far var svensken Sune K. Bergström (1916–2004), som tillsammans med sin landsman Bengt Samuelsson och engelsmannen John R. Vane exakt 40 år före sin son delade Nobelpriset i fysiologi eller medicin för sina upptäckter kring karakteriseringen av prostaglandiner och deras fysiologi. Sune K. Bergström hade dock en annan, officiell familj på annat håll. Pääbo har offentligt berättat att hans mor Karin Pääbo (1925–2013), som flyttade till Sverige som flykting från Estland under andra världskriget 1944, spelade en större roll för hans intresse för den

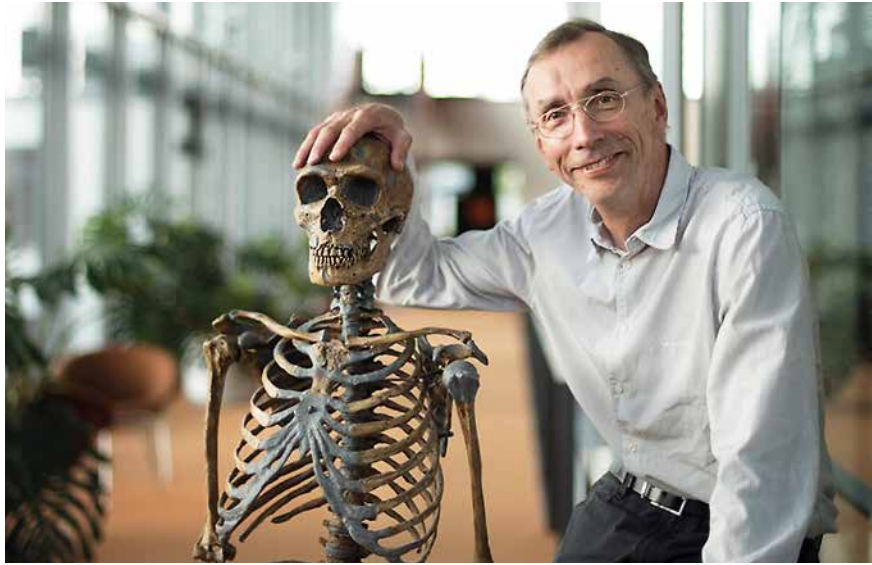
vetenskapliga världen och i hans utveckling till forskare.

Konkurrensen om Nobelpriset är tuff och det finns många kandidater med exceptionella vetenskapliga meriter. Nomineringen av Svante Pääbo (figur 3) var dock ingen stor överraskning för dem som arbetade tillsammans med honom. Han går helt upp i sitt arbete, är hänsynslöst kritisk och är förutom forskare också en utmärkt historieberättare. Svante Pääbo är en innovativ visionär och den obestridda pionjären inom det nya vetenskapsområde som han med sin forskning själv har skapat.

Antti Sajantila
antti.sajantila@helsinki.fi

Referenser

1. Pääbo S. Molecular cloning of Ancient Egyptian mummy DNA. *Nature*. 1985;314(6012):644–5.
2. Handt O, Richards M, Trommsdorff M, Kilger C, Simanainen J, Georgiev O, et al. Molecular genetic analyses of the Tyrolean ice man. *Science* (80–). 1994;264(5166):1775–8.
3. Krings M, Stone A, Schmitz RW, Krainitzki H, Stoneking M, Pääbo S. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell*. 1997 Jul 11;90(1):19–30.
4. Paabo S. Ancient DNA: Extraction, characterization, molecular cloning, and enzymatic amplification. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(6):1939–43.
5. Höss M, Jaruga P, Zastawny TH, Dizdaroğlu M, Pääbo S. DNA damage and DMA sequence retrieval from ancient tissues. *Nucleic Acids Res*. 1996;24(7):1304–7.
6. Briggs AW, Stenzel U, Johnson PLF, Green RE, Kelso J, Prüfer K, et al. Patterns of damage in genomic DNA sequences from a Neandertal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(37):14616–21.
7. Briggs AW, Stenzel U, Meyer M, Krause J, Kircher M, Pääbo S. Removal of deaminated cytosines and detection of in vivo methylation in ancient DNA. *Nucleic Acids Res*. 2009;38(6):1–12.



Figur 3. Svante Pääbo, mottagare av 2022 års Nobelpris i fysiologi eller medicin. Pääbo är hedersdoktor vid Helsingfors universitet och utländsk medlem av Finska Vetenskaps-Societeten. Han är också hedersdoktor vid flera andra utländska universitet och medlem av bland andra Academia Europaea samt vetenskapsakademierna i USA, Sverige, Estland, Tyskland och flera andra länder. Dessutom har Pääbo fått tiotals priser för sitt vetenskapliga arbete. Time Magazine valde honom 2007 till en av de hundra mest inflytelserika personerna i världen. Han har mer än 350 vetenskapliga originalpublikationer. En komplett lista över Svante Pääbos meriter och publikationer finns på <https://www.eva.mpg.de/genetics/staff/paabo/> Publicerad med tillstånd av Max Planck-institutet ©Karsten Möbius.

8. Paabo S, Irwin DM, Wilson AC. DNA damage promotes jumping between templates during enzymatic amplification. *J Biol Chem.* 1990;265(8):4718–21.
9. Handt O, Höss M, Krings M, Pääbo S. Ancient DNA: methodological challenges. *Experientia.* 1994;50(6):524–9.
10. Zischler H, Höss M, Handt O, von Haeseler A, van der Kuyl AC, Goudsmit J, et al. Detecting dinosaur DNA. *Science* (80–). 1995;268(5214):1192–3.
11. Hagelberg E, Hofreiter M, Keyser C. Ancient DNA: the first three decades. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2015 Jan 19;370(1660):20130371.
12. Poinar HN, Hofreiter M, Spaulding WG, Martin PS, Stankiewicz BA, Bland H, et al. Molecular coproscopy: Dung and diet of the extinct ground sloth *Nothrotheriops shastensis*. *Science* (80–). 1998;281(5375):402–6.
13. Hofreiter M, Jaenicke V, Serre D, Von Haeseler A, Pääbo S. DNA sequences from multiple amplifications reveal artifacts induced by cytosine deamination in ancient DNA. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(23):4793–9.
14. Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, et al. A Draft Sequence of the Neandertal Genome. *Science* (80–). 2010;328(May):710–22.
15. Reich D, Green RE, Kircher M, Krause J, Patterson N, Durand EY, et al. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova cave in Siberia. *Nature.* 2010;468(7327):1053–60.
16. Zhang D, Xia H, Chen F, Li B, Slon V, Cheng T, et al. Denisovan DNA in Late Pleistocene sediments from Baishiya Karst Cave on the Tibetan Plateau. *Science* (80–). 2022;370(6516):584–7.
17. Demeter F, Zanolli C, Westaway KE, Joannes-Boyau R, Düringer P, Morley MW, et al. A Middle Pleistocene Denisovan molar from the Annamite Chain of northern Laos. *Nat Commun.* 2022;13(1):1–17.
18. Slon V, Mafessoni F, Vernot B, de Filippo C, Grote S, Viola B, et al. The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father. *Nature* [Internet]. 2018; 561(7721):113–6. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0455-x>.
19. Dannemann M, Kelso J. The Contribution of Neanderthals to Phenotypic Variation in Modern Humans. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2017;101(4):578–89. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.09.010>.
20. Skov L, Peyrégne S, Popli D, Iasi LNM, Devièse T, Slon V, et al. Genetic insights into the social organization of Neanderthals. *Nature.* 2022;610(7932):519–25.
21. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature.* 2020;587(7835):610–2.
22. Zeberg H, Dannemann M, Sahlholm K, Tsuo K, Maricic T, Wiebe V, et al. A Neanderthal Sodium Channel Increases Pain Sensitivity in Present-Day Humans. *Curr Biol.* 2020;30(17):3465–3469.e4.
23. Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan, Bianba Z, Peter BM, Vinckenbosch N, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature.* 2014;512(7513):194–7.
24. Sajantila A, Pääbo S. Language replacement in Scandinavia. *Nat Genet.* 1995;11(4):359–60.
25. Sajantila A, Lahermo P, Anttinen T, Lukka M, Sistonen P, Savontaus M-L, et al. Genes and languages in Europe: An analysis of mitochondrial lineages. *Genome Res.* 1995;5(1):42–52.
26. Sajantila A, Salem A-H, Savolainen P, Bauer K, Gierig C, Pääbo S. Paternal and maternal DNA lineages reveal a bottleneck in the founding of the Finnish population. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(21).
27. Mallick S, Li H, Lipson M, Mathieson I, Gymrek M, Racimo F, et al. The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations. *Nature.* 2016;538(7624).
28. Von Haeseler A, Sajantila A, Pääbo S. The genetical archaeology of the human genome. *Nat Genet.* 1996;14(2).
29. Lazaridis I, Patterson N, Mittnik A, Renaud G, Mallick S, Kirsanow K, et al. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. *Nature.* 2014;513(7518):409–15.
30. Lamnidis TC, Majander K, Jeong C, Salmela E, Wessman A, Moiseyev V, et al. Ancient Fennoscandian genomes reveal origin and spread of Siberian ancestry in Europe. *Nat Commun* [Internet]. 2018 [hämtad 2019 Sep 3];9(1):5018. Tillgänglig på: www.nature.com/naturecommunications.

Jan Lindsten har hisnande perspektiv på den genetiska utvecklingen

Få har samma perspektiv på genetikens utveckling som emeritusprofessor Jan Lindsten i Stockholm. Hans forskargrupp var representerad i Denver år 1959, på den forskarkonferens som bestämde hur kromosomerna skulle numreras, och själv var han på plats på nästa avgörande kongress, där man definierade kromosomernas bandmönster.

Inom klinisk genetik är han pionjär i Sverige, för han byggde både upp landets första kliniskt genetiska laboratorium och lade grunden för den genetiska rådgivningen.

Dessutom var han i tolv år sekreterare i Nobelkommittén som utser Nobelpristagare i medicin, för att bara nämna en del av allt han varit med om – fast han egentligen hade tänkt sig ett liv som provinsialläkare!

Alltsammans började med att han tog några kurser i genetik och statistik i Uppsala för att komma in på medicinarutbildningen efter studenten år 1953. När han sedan också genomgått den korta genetikkurs som läkarstudierna innehöll på den tiden, blev han så inspirerad att han kontaktade Institutionen för medicinsk genetik i Uppsala och frågade om han kunde få jobba extra där. Svaret blev ja.

Att institutionens vicechef hette Marco Fraccaro var en lyckträff, för Fraccaro kom från italienska Pavia, som på den tiden var ett centrum för genetik med flera framstående forskare och själv hade Fraccaro kompletterat sin utbildning vid Galton Laboratory i London under professor Lionel Penrose, legendarisk genetikern.

– Fraccaro var inspirerande och vi höll kontakt så länge han levde. Han kände forskare runtom i Europa. Den vägen fick institutionen i Uppsala ett värdefullt nätverk.

Lindsten konstaterar att genetikern egentligen var inne i sin andra utvecklingsperiod kring mitten av 1950-talet, när han började studera medicin. Den första vägen kännetecknas av Mendel och återupptäckten av Mendels lagar och trots att det tidigt fanns böcker med uppgifter om sällsynta genetiska sjukdomar, så var det först sedan Tjio och Levan år 1956 hade beskrivit de mänskliga kromosomerna och därefter Lejeune, Gautier och Turpin i Frankrike hade karaktäriserat den första kromosomavvikelsen, Downs

syndrom, som genetikern växte från att ha varit ett område, som främst handlade om sällsyntheter, till att bli mer tillämpbar i sjukvården. Nästa stora steg togs sedan kring 1970 när Caspersson visade att kromosomer var bandade, påminner han.

Började med cellodling

När Jan Lindsten år 1957 kom till institutionen i Uppsala gick hans arbete ut på cellodling och kromosomanalys.

– På den tiden fanns det kanske fem, allra högst tio ställen i världen, där man tittade på kromosomer. Det togs hudbitar som odlades i cellkulturer och det dröjde ett bra tag innan det fanns teknik för att utgå från blodceller som stimulerats med fytohemagglutinin.

– Intressanta tider, säger Lindsten. När man upptäckte en ny avvikelse var det bara att publicera. På det sättet var det möjligt att ganska snabbt få många artiklar antagna.

En pikant detalj är att den institution han kom till som ung forskare hade startats av Herman Lundborg, den man, som på uppdrag av svenska regeringen år 1922 hade grundat Statens Rasbiologiska institut, på sin tid världsledande inom rasbiologi.

– Men när jag fick ett skrivbord där, då var några lådor med glasfotografier, tagna under Lundborgs resor i Norrland, allt vad som påminde om den epoken – ja, utom att kvinnan, som fött Lundborg en son, och hennes bror fortfarande bodde i huset.

Man visste alltså att Lundborg verkat här, men redan 1935 hade han efterträtt av Gunnar Dahlberg, professor i genetik och välkänd antinazist, som även tog avstånd från rasbegreppet. Dahlberg själv var framför allt statistiskt orienterad och intresserad av inavel i små byar och det var han som myntade begreppet: ”Tack gode gud för dansbanorna.” I glesbygden har de varit viktiga för spridning av det genetiska materialet, konstaterar Lindsten.

Men även Dahlberg var borta när Lindsten började här och år 1958 ändrades också namnet till Institutionen för medicinsk genetik. Verksamheten var nu underställd Uppsala universitet och chefen hette Jan-Arvid Böök.

Allt började i ett kök

Jan Lindsten är med andra ord en person som på nära håll sett den medicinska genetikern utvecklas. I dag är genetik lika basalt i medicinstudierna som kemi och fysiologi, konstaterar han. Ja, den har utvecklats till ett så vittomfattande ämnesområde att han år 1990 inte längre ansåg sig ha de kunskaper som var nödvändiga för att fortsätta som KI-professor i medicinsk genetik och överläkare på Kliniskt genetiska laboratoriet vid Karolinska sjukhuset, vilket karriären småningom hade lett till.

– Jag hade helt enkelt inte vad som krävdes för att leda en institution och hade nått en punkt där jag inte längre var rätt person att vägleda doktorander vid bänken.



Jan Lindsten

Att han i tiden flyttade till Stockholm kom sig av att han valde Turners syndrom, när det år 1961 blev aktuellt att disputera. Då behövde han tillgång till patientdata och blickarna riktades därför mot professor Rolf Luft på Karolinska sjukhuset, som hade patienter med just de förändringar som han studerade.

Där blev han sedan en sann pionjär. På endokrinologen på Karolinska sjukhuset i Stockholm inhystes han först i köket till en vårdavdelning och där skötte han i flera år patientmottagning, fotografering och mikroskopering. I början var han inte ens riktigt väl sedd av vissa kolleger. Det där är ju inte endokrinologi, tyckte de. Men Lindsten hade professor Rolf Lufts stöd och fick också lite plats att jobba i ett laboratorium.

Kliniska genetiken fick fotfäste

Det var full fart på kromosomanalyser av olika slag redan från början och speciellt sedan Caspersson med medarbetare upptäckt kromosomernas bandmönster.

– Men då allmängenetiken var mycket väl representerad på Karolinska Institutet vid den tiden, så valde jag i stället att satsa på att bygga upp klinisk genetik på Karolinska sjukhuset år 1970.

Institutionen som han startade var den första i sitt slag i Sverige och den stod sedan modell för motsvarande verksamhet i Uppsala, Umeå, Göteborg, Lund och Linköping.

– Stockholm var föregångare i Norden. Visst hade något liknande funnits på sina håll, men vi fick den första institutionen med klinisk genetik som ett eget ämnesområde.

Historien om hur Jan Lindsten kom att dra i gång verksamheten har flera poänger. 1966 hade han sökt professuren i medicinsk genetik i Århus och till sin stora förvåning fått den.

– Men där fanns inga utrymmen för det, så därför kunde jag inte flytta ner. Att planera och rita en institution tog ett par år och medan arbetet pågick fortsatte jag jobba i Stockholm och pendlade till Århus.

Men vid den tiden bestämde man sig alltså i Stockholm för att inrätta en professur i medicinsk genetik vid Karolinska Institutet, kopplad till en överläkartjänst i klinisk genetik, vilket fick Lindsten att säga upp sig i Århus.

– Att sedan starta upp verksamheten i Stockholm var inte svårt, för nu utvecklades genetiken snabbt och det fanns förståelse för att det behövdes någon som företrädde den på kliniksidan. Dessutom

var det så tursamt, att det sedan någon tid varit aktuellt med en ny laboratoriebyggnad på Karolinska sjukhusets område. Finansieringen hade länge varit ett problem, konstaterar Lindsten, men när man nu planerade att inrymma också den kliniska genetiken här fick man pengarna och huset kunde byggas.

Att få ett nytt, eget laboratorium kändes som stor lyx, konstaterar han och säger att verksamheten sedan sakta men säkert byggdes ut.

I början hade han i stort sett arbetat ensam, utan någon som ens kunde svara för kromosomanalyserna när han var på semester.

– Det går sällan att få något helt nytt att växa snabbt. Det gäller att få andra att förstå att det man gör är betydelsefullt och man får vara glad om man får en medarbetare till och kan visa att man nu kan utträta lite mer.

När Lindsten lämnade den kliniska genetiken hade kliniken fem sex anställda doktorer.

Gradvis breddning

Det var framför allt två patientkategorier som kliniken betjänade i början: barn med olika slags missbildningar och med-

födda defekter och par som antingen hade sökt hjälp för barnlöshet eller svårigheter i samband med förlossning.

– Vi startade också diskussionsklubbar. På hudkliniken visade det sig till exempel att det fanns någon doktor som intresserade sig för ärftliga hudsjukdomar. Då träffades vi en gång i månaden, gick igenom deras patienter och skaffade fram genetisk litteratur som behandlade sjukdomarna. Också många ögonsjukdomar var ärftliga och vi gjorde samma sak där. Vi hade även systematiska genomgångar med barnpatologer och så vidare. På det sättet fångade vi upp intresset ute i klinikerna, som insåg att de fick värdefull information av oss. Man måste ligga i och visa att man behövdes.

Ansträngningarna ökade inte bara förståelsen för den hjälp som institutionen kunde ge utan ledde också till många forskningsprojekt.

Med fosterdiagnostiken breddades fältet ytterligare och problematiken har inte blivit mindre med den utveckling som skett. I och med den molekylära genetiken kan allt mera studeras, konstaterar Lindsten. Det är ju enkelt att ta celler från foster och analysera dem på basnivå, men det gäller att hålla i gång diskussionen om vad som är acceptabelt och vad som inte är det.

Rådgivningssamtal spelades in

– På mottagningen för patienter med genetiska sjukdomar och för föräldrar till barn som dött gjorde vi till exempel videobandsinspelningar av samtal som fördes. Sedan bad jag en känd psykiater, Johan Cullberg, titta igenom banden och kommentera vad vi gjorde bra, hur vi inte skulle göra och vad vi borde tänka på. I dag är sådana rådgivningssamtal nästan ett helt eget jobb.

Lindsten tycker framför allt att vissa gränsdragningar i fosterdiagnostiken är problematiska. Hur ska man till exempel förhålla sig till sent debuterande sjukdomar, som Huntingtons chorea, där patienterna kanske lever friska till 40–60-årsåldern? Är de första 40–60 år då meningslösa? Hur tungt får argument från familjen väga?

När det gäller Downs syndrom, så påminner han att man oftast ser bilder på pigga och glada Down-barn, men få tänker på, att två tredjedelar av fostren med en extra kromosom aborterar i fosterstadiet eller dör kring födseln.

– Spektret är alltså brett. Vi diskuterade frågorna så gott vi kunde med patienterna själva och med läkare som ville utnyttja vår kunskap.

Lindstens sakkunskap utnyttjades förresten också i Socialstyrelsens råd för aborter, där det även gällde att ta ställning till i vilken mån släktingar fick gifta sig med varandra.

– Det finns enstaka fall där syskon vill gifta sig och skaffa barn, och när sådant behandlades sade jag alltid ja. Så länge det bara är ett fåtal som gör det, spelar det ingen roll ur genetisk synvinkel. Det är bara om det är vanligt, som det en gång var uppe i Norrland eller är i dag i vissa invandrargrupper, som det blir ett inavelsproblem.

Tog steget över till administration

Lindsten minns sin tid inom klinisk genetik som intressant och givande, särskilt sedan de första doktoranderna börjat analysera DNA. Nu kunde man på ett helt nytt sätt studera retinoblastom och andra ärftliga ögonsjukdomar och analysera risker. Också bröstcancer generer kom tidigt i fokus.

Ändå hade han inga betänkligheter när han år 1990 tog steget över till administration och blev chefsläkare och sjukhusdirektör på Karolinska sjukhuset. Därmed lämnade han år 1990 forskningen för gott.

– Det var ett riktigt beslut. Jag hade ju inte den bakgrund som krävdes för att leda institutionen längre. Sedan trivdes jag fantastiskt bra som sjukhusdirektör också.

Men oproblematiske var den tiden inte.

När han till exempel ville försnabba det kirurgiska patientflödet fick han cheferna för berörda operationsavdelningar emot sig.

– Vi hade visat att de hade långa bytestider. Det gick ungefär 50 minuter från att ett team hade satt sista suturen i en patient tills nästa låg på operationsbordet. Rationaliserar vi det, så kan vi minska intervallet till 20 minuter, ansåg jag. Vi hinner med fler operationer per dag och gör man det generellt i Stockholm, så kan ett sjukhus läggas ner.

Men trots att beslutet hade varit rationellt blev det nej från politikerna. De ville inte lägga ner något sjukhus – av rädsla för att stöta sig med väljarna.

Annan praxis var enklare att förändra. Lindsten fick till exempel igenom att narkosläkarna tog emot sina patienter ett par

dagar innan de skulle sövas ner. Också det gruffades det om först, men sedan visade det sig att det inte var så dumt med en anestesimottagning. Patienterna hade fler frågor och problem än läkarna hade trott, konstaterar han.

Införde divisioner

Den största reformen var divisionalisering av verksamheten. Vi hade ett femtiotal olika kliniker, konstaterar han, och ska sjukhusdirektören träffa ledningen för varje klinik två timmar i månaden, då är vi uppe i 100 timmar.

– Så jag delade in klinikerna i tio divisioner med decentraliserat beslutsfattande. Bara övergripande beslut behövde då diskuteras på högsta nivå och brådslande ärenden tog jag, biträdande sjukhusdirektören och chefsläkaren dagligen ställning till. Samtidigt införde vi månatliga klinikchefs-luncher för att stärka gemenskapen och i en större krets mer informellt kunna diskutera vad som var på gång.

Men visst gällde det att kunna hantera konflikter. Han såg sig till exempel tvungen att byta ut några klinikchefer som inte fungerade som de borde, och det fanns de som blev så arga att de fortfarande inte hälsar. Men sådant får man ta, säger han.

– Det största problemet var ändå, att medan sjukhuschefen måste tänka på hur verksamheten skulle utvecklas på 10–15 års sikt, så var den politiska ledningen vald på fyra år. Men när politikerna sade, att nu gör vi så här, och jag sade okej och satte full fart åt det hållet, då kom det en ny politisk ledning efter nästa val med helt andra åsikter. Jag fick lov att backa och så blir man inte trovärdig i en organisation, konstaterar han.

Patienthotell blev ny vändpunkt

Lindsten ville bland annat göra om Karolinska sjukhusets administrationsbyggnad till patienthotell. Dels fanns det efterfrågan på vård bland utländska patienter, dels fanns det till exempel föderskor som gärna snabbt hade velat flytta från förlossningsavdelning till patienthotell när barnet var fött. Ett hotell hade också kunnat betjäna Radiumhemmets patienter och så vidare.

Eftersom politikerna ville skära ner på kostnaderna och Lindsten ansåg att sjukhusets 1 200 bäddplatser var för många, så verkade hotellplanen optimal och

han presenterade ritningar och förslag på vilka kompetenser det skulle finnas i personalen.

– Men se, då blev det nej. Det där kan vi inte stödja, sade politikerna, det skulle ju se ut som om vi favoriserade Karolinska sjukhuset!

Jag är nog inte är rätt person för den här uppgiften heller, började han tänka. Jobbet blev i längden omöjligt. Men fyra år var han Karolinska sjukhusets sjukhusdirektör och det fina interna samarbetet minns han fortfarande med värme.

Därefter blev han sjukhusdirektör på Rigshospitalet i Köpenhamn och det var hemskt, säger han, så den posten lämnade han efter mindre än två år.

– Varje klinik där hade egen budget. Men när det efter några månader visade sig att de använt mera pengar och producerat mindre än de skulle, och jag frågade hur det kom sig, så blev svaret: Vi har gjort som vi alltid gjort. Och vad tänker du göra åt det?

Det fick honom att återvända till Stockholm och professuren i medicinsk genetik vid KI, som legat på stat, som det hette. Den fanns alltså kvar. Men vid återkomsten blev han dekan, så fram till pensionen år 2000 blev det hur som helst ändå mest administration.

Nobeljobb på hög nivå

Jan Lindstens erfarenhet av den medicinska utvecklingen har ett ovanligt djup, för i tolv år, 1979–1990, var han även sekreterare i Nobel församlingen och medicinska Nobelkommittén vid Karolinska Institutet.

När han går in på den eran börjar han med att påminna att Karolinska Institutet i tiden fick uppdraget att dela ut Nobelpriset i fysiologi eller medicin och först var det lärarkollegiet, alltså KI:s samtliga professorer, som skulle ta beslutet. Det utsåg sedan en Nobelkommitté inom sig.

– Men i och med den lagstiftning som gjorde alla statliga organisationers handlingar offentliga, spolades lärarkollegiemodellen och man bildade en Nobelförsamling, bestående av femtio KI-professorer.

Manövern gjordes för att förhindra att alla nomineringar och utredningar kring Nobelpriset skulle bli offentliga handlingar. Nobelförsamlingen blev alltså en fristående organisation, lokaliserad till Karolinska Institutet, förklarar Lindsten,

och den församlingen har en Nobelkommitté och en sekreterare. Det var den uppgiften han skötte, vilket innebar att han var sekreterare både för Nobelkommittén och Nobelförsamlingen.

– Som sekreterare blir man nästan den som vet mest om varje kandidat. Enskilda ledamöter kan läsa in sig på vissa ämnen, men sekreteraren måste sätta sig in i allt och på det sättet också få det största kunnandet. Det ger möjlighet till en viss styrning, men sådant försökte jag undvika totalt. Jag gick in för att vara opolitisk och uppfattade uppgiften så, att jag skulle se till att allt fungerade, så att kommittén kunde fatta beslut.

Fast egentligen hänger ju allt på nomineringarna. Är man inte nominerad, så kan man inte komma i fråga för Nobelpris, konstaterar Lindsten.

Av tradition inbjuds enskilda individer, institut och fakulteter att komma med nomineringar och vilka som gör det roterar något, men varje år skickas ett par tre tusen sådana nomineringsinbjudningar ut för Nobelpriset i fysiologi eller medicin. När svaren sedan anländer per den 1 februari ska de bedömas.

Minnesvärda möten, bokskatter

Allt detta omges av stor sekretess, men så mycket berättar Jan Lindsten att uppdraget var både spännande och givande, inte minst på grund av alla möten med de pristagare som utsågs under de år som han var med. Alldeles speciellt minns han Barbara McClintock, världens främsta genetiker, som fick priset för upptäckten av rörliga strukturer i arvsmassan år 1983.

– Hon var enastående, en liten, tunn person. När hon steg upp på scenen i fofriktiga skor för att hålla sin Nobelföreläsning hänförde hon publiken fullkomligt.

Efter pensioneringen blev Jan Lindsten chef för Karolinska Institutets kulturråd. I den egenskapen bidrog han till att starta och utveckla bokmuseet Hagströmerbiblioteket i Hagaparken. Det hade visat sig att det bland annat i läkarsällskapets källare fanns praktiskt taget ovärderliga bokskatter, som fallit i glömska. I dag kan grupper beställa visning på museet med de unika volymerna.

Bildspel om omdiskuterat pris

Jan Lindstens aktuella uppgift har varit att åstadkomma ett bildspel kring

ett av de mest omdiskuterade medicinska Nobelprisen, det som gavs för upptäckten av insulin år 1923. Priset gick till Frederick G. Banting och John J. R. Macleod, men ingendera kom till prisutdelningen och Banting delade sedan sitt pris med Charles Best, medan Macleod delade sin del av priset med James Collip.

– Nu 100 år efteråt handlar diskussionen om det var de rätta personerna som belönades. För att få klarhet har vi gått igenom all existerande korrespondens och dokumentation i fallet och resultatet är ett bildspel, som finns på nätadressen [1923 års Nobelpris för upptäckten av insulin i ett 100-årigt perspektiv \(47:20 min.\)](#)

När det gäller priset till Svante Pääbo är Jan Lindsten noga med att påpeka att han visserligen bara kan tala för egen del, men säger att det var ett väldigt bra val.

– Pääbo har verkligen lyckats bevisa en utveckling, som vi inte sett slutet på än. Det blir spännande att se hur många neandertalgener man har, och om de är bra eller dåliga.

Men framför allt reflekterar priset vilken betydelse genetiken i dag har inom snart sagt all forskning och utveckling, konstaterar han.

Text Mardy Lindqvist
Foto Richard Nordgren

Vem och vad?

Jan Lindsten, Stockholm, född 1935.

Familj: Hustru, tre barn och fem barnbarn.

Vistas gärna på Gotland, där familjen använder en före detta bondgård från början av 1700-talet som fritidsbostad.

Disputerade år 1963 i medicinsk genetik vid Karolinska Institutet i Stockholm.

Var överläkare för kliniskt genetiska laboratoriet vid KS 1970–1990.

Professor i medicinsk genetik vid KI 1970–1990.

Sjukhusdirektör vid KS 1990–1994.

Sekreterare i Karolinska Institutets Nobelkommitté 1979–1990.

Ledamot av Kungliga Vetenskapsakademien blev han 1975.

Utländsk hedersmedlem i Finska Läkaresällskapet 1985.

Folkhälsans Albert de la Chapellepris i medicinsk genetik delades ut för första gången

För att uppmärksamma professor Albert de la Chapelles livsverk har Samfundet Folkhälsan instiftat priset "Samfundet Folkhälsan Albert de la Chapelle Prize in Medical Genetics". Kajsa Paulsson, professor vid Lunds universitet, är historiens första mottagare av priset.



Professor Kajsa Paulsson är den första mottagaren av Samfundet Folkhälsans Albert de la Chapelle-pris i medicinsk genetik.

Professorn och akademikern Albert de la Chapelle var den första professorn i medicinsk genetik i Finland. Han var en internationellt erkänd pionjär inom medicinsk genetik och hans vetenskapliga karriär sträckte sig över sex decennier genom modern medicin och genetik. Efter sin disputation 1962 blev de la Chapelle forskare vid Folkhälsans nyinrättade genetiska institut, som han sedan ledde ända fram till 2003. Vart femte år delas priset i hans namn ut till en etablerad ung forskare som är verksam i ett av de nordiska länderna och har gjort exceptionella insatser inom

medicinsk genetik. Professor Kajsa Paulsson blev mottagare av priset när det delades ut för första gången 2022.

Kajsa Paulsson tog magisterexamen i biologi 2001 och doktorexamen i experimentell klinisk genetik 2005, båda från Lunds universitet. Hennes doktorsavhandling var inriktad på trisomier och hur de påverkar leukemiska celler. Åren 2006–2008 var hon postdoktoral forskare i professor Bryan D. Youngs grupp vid Cancer Research UK Medical Oncology Centre, St. Bartholomew's Hospital i London, där gruppen banade väg för användning av SNP-array-analyser i analysen av antalet kopior och förlust av heterozygositet i tumörprover. År 2009 återvände Paulsson till avdelningen för klinisk genetik vid Lunds universitet där hon fick en docentur i experimentell klinisk genetik och startade en egen forskargrupp 2010. År 2015 fick hon det prestigefyllda priset "Senior Investigator Award" från Svenska Cancerfonden. Paulsson blev professor i medicinsk genetik vid Lunds universitet 2020.

Kajsa Paulssons forskningsområde är cancergenetik. Målet med hennes forskning är att utreda vilka grundläggande biologiska mekanismer som styr leukemicellers utveckling. Mera specifikt undersöker hon hur aneuploidi, onormalt antal kromosomer, uppkommer i somatiska celler samt hur aneuploidin påverkar cancerutvecklingen och dess samband med prognosen och behandlingsresultaten. Majoriteten av hennes arbete fokuserar på en av de vanligaste

cancerformerna hos barn, nämligen akut lymfatisk leukemi (ALL), som uppvisar förändringar i kromosomantalet i en stor andel av fallen – både för många, *hyperdiploidi*, och för få, *hypodiploidi*, kromosomer.

Paulsson har gjort banbrytande upptäckter om de genetiska mekanismerna bakom ALL. Exempelvis var hon den första som gjorde en fullständig karakterisering av genomet i den genetiska subtypen hög hyperdiploidi (51–67 kromosomer) av ALL bland barn, där hon genererade genetisk evidens för tidig uppkomst av extra kromosomer i benmärgen hos ALL-patienter. Hennes senare forskning har fokuserat på att utreda interaktionen mellan aneuploidin och veckningen av kromatinet, DNA-strängen med vidhängande proteiner. Paulsson har genomfört en omfattande proteogenomisk analys där hon studerat aktiviteten i fler än 8 000 gener och proteiner; det är den största studien av proteiner i barnleukemi. Resultaten visade att extra kromosomer medför stor påverkan på geners och proteiners uttryck, både i form av direkta doseffekter – fler kopior ger högre genuttryck – och indirekt genom den påverkan som gener med doseffekter har på det övriga genomet. Dessutom visade det sig att hyperdiploid ALL hos barn har ett lågt uttryck av CTCF och kohesin, vilket verkar leda till en avreglering av genuttrycket, som möjligtvis är kopplad till en förändring i kromatinets veckning. Paulssons grupp har även påvisat en ny mekanism för uppregering av onkgenen FLT3, som är



Professor Paulsson höll sitt festtal under rubriken "Understanding Hyperdiploidy: Clonal Evolution and Role of Chromosomal Gains in Acute Leukemia".



Från vänster: Siv Sandberg (Samfundet Folkhälsans ordförande), Kajsa Paulsson, Karl Tryggvason (ordförande för priskommittén) och Anna-Elina Lehesjoki (Samfundet Folkhälsans forskningsdirektör).

involverad i leukemiutvecklingen. Små deletioner precis framför FLT3-genens promotorregion leder till klippning av en närliggande förstärkare som ställer genen under ny kontroll. Paulssons upptäckter i sin helhet banar väg för en utveckling av nya behandlingsmetoder för barnleukemi.

Sammanfattningsvis är professor Kajsa Paulsson en internationellt renommerad expert inom genetik kring barnleukemi. Hennes forskning karakteriseras av originalitet och utomordentlig kvalitet. I sin forskning baserad på egna banbrytande upptäckter förenar Kajsa Paulsson ny toppforskning med de intressen som var kännetecknande för Albert de la Chapelle under hela hans karriär, nämligen mekanismer som styr cancerutvecklingen samt forskning av högsta möjliga kvalitet. Därmed konstateras Kajsa Paulsson vara särskilt lämpad som första mottagare av det pris som bär Albert de la Chapelles namn. Priset tilldelades Paulsson under ett symposium som hölls i juni för att fira 60 år av genetisk forskning vid Folkhälsan. Kajsa Paulsson höll sitt festtal under rubriken "Understanding Hyperdiploidy: Clonal Evolution and Role of Chromosomal Gains in Acute Leukemia".

**Simon Granroth och
Anna-Elina Lehesjoki**

Folkhälsans forskningscentrum,
Helsingfors

Bokrecension

Ahlskog Markus: Katsaus Suomen varhaiseen atomihistoriaan
Finska Vetenskaps-Societeten. Helsingfors 2022. ISBN 978-951-653-480-3



Figur 1. Publicerad med tillstånd av Finska Vetenskaps-Societeten.

Markus Ahlskog, professor i fysik vid Jyväskylä universitet, behandlar i sin bok "Katsaus Suomen varhaiseen atomihistoriaan" (Översikt över Finlands tidiga atomhistoria) ämnets tidiga skeden i fem kapitel och på 266 sidor. Såsom skriven av en fysiker behandlar den naturvetenskapliga och tekniska ämnen, och går bara ibland in på expertnivå inom kärnfysik och kärnteknik. Verket har en mycket rik kavalkad av karaktärer, där också vetenskapens och politikens snirklar och personliga konflikter kommer fram. Från andra vetenskapsområden beskrivs bland annat historien om användningen av radioisotoper. Personskildringar har fördjupats genom att presentera personlig korrespondens och intervjuer. Historisk forskning på detta område är utmanande, eftersom det på sin tid var svårt att prata om ämnet, viss information måste hållas hemlig och helt enkelt för att personernas minnen och förståelse för samma sak kunde variera mycket. Jag tycker att Ahlskogs arbete är värdefullt: han har lyckats utmärkt med sitt projekt och presenterar mycket nytt intressant material. I det följande ska

jag kort beskriva bokens innehåll och presentera några historiska milstolpar. Jag fokuserar lite mer på händelser relaterade till medicin. Historisk dokumentation saknades för mycket av det som återges i boken. Som av en ödets nyck var mitt första sommarjobb på området på Maria sjukhus isotoplaboratorium redan i slutet av 1960-talet. Det var då jag stötte på några av pionjärerna inom området, vilket kan ha bidragit till mitt eget intresse för ämnet och för att följa upp det, och också till min uppfattning om sanningshalten i vissa saker i boken.

Upphovet till Ahlskogs bok var att han av sin överordnade fick höra om den italienske toppfysikern Bruno Pontecorvos avhopp till Sovjetunionen via Helsingfors 1950. Relativt lite var känt om fallet, så Ahlskog bestämde sig för att ta reda på mera om de finländska forskare i Sovjetunionens tjänst som hjälpte atombombforskaren Pontecorvo, samt deras överordnade. Rätt snart stod det klart att Ahlskog inte skulle få svar på alla sina frågor. Däremot fördjupades informationen om atomhistorien till en nivå som inte har presenterats tidigare. Eftersom fysikkretsarna var mycket små på 1940- och 1950-talen var det lätt att utöka rapporten om Pontecorvo till en bok om Finlands tidiga atomhistoria. Det är häpnadsväckande hur många verkliga kontakter finländarna hade med världens berömda fysiker.

I kapitel I redovisas situationen inom den finländska fysiken och för det vetenskapliga området mer allmänt på 1930- och 1940-talen, i början av de händelser som beskrivs i boken. Den nya boomen inom atomfysiken började med upptäckten av neutronen 1932, efter den första boomen som hade startat med upptäckten av radioaktivitet 1896. En nyckelupptäckt redan på 1920-talet var spårämnestekniken (*tracer principle*), för vilken den ungerskfödde uppfinnaren Georg de Hevesy (1885–1966) fick Nobelpriset i kemi 1943. Med denna metod undersöktes växters och djurs metaboliter genom att en atom i molekylerna ersattes med en lämplig

radionuklid, vars strålning kunde mätas när metabolismen förändrades. Andra anmärkningsvärda händelser var Ernest Lawrences (1901–1958) Nobelpris i fysik 1939 för att ha uppfunnit den första partikelacceleratorn, cyklotronen. Cyklotroner används fortfarande inom forskning i kärnfysik och för att producera medicinska radioisotoper för behandling och diagnostik. Robert van de Graaff hade uppfunnit sin generator för radionuklidproduktion lite tidigare. Utvecklingen inom kärnfysik på 1930-talet kulminerade i upptäckten av uranets fission (^{235}U) 1938, vilket förvånansvärt snabbt ledde till att atombomben togs i bruk 1945.

Ett stort nordiskt naturvetarmöte ordnades i Helsingfors 1936. Närvarande var bland andra dansken Niels Bohr (1885–1962), som fick 1922 års Nobelpris i fysik för sin atommodell som var en av kvantfysikens första pärlor, och den svenske Nobelpristagaren Manne Siegbahn, vars accelerator gav Finland den första spårämnesradionukliden (^{32}P) efter kriget. På mötet deltog alla de ledande namnen inom finländsk naturvetenskap, bland annat från områdena kemi, botanik, zoologi, geologi, genetik, antropologi, fysiologi, bakteriologi och havsforskning, vid sidan av fysikens olika delområden.

Boken beskriver mer i detalj så många viktiga personer med anknytning till Finlands atomhistoria att jag inte kan räkna upp dem alla här. Jarl A. Wasastjerna, som tack vare internationella kontakter blev professor i fysik vid Helsingfors universitet 1925, var landets ledande fysiker under förkrigstiden. Han hade 1923 gått i lära hos Nobelpristagarna och pionjärerna inom röntgendiffraktion William och Lawrence (far och son) Bragg vid universitetet i Cambridge. Wasastjernas doktorander var bland andra Nils Fontell, Väinö Hovi, Erkki Laurila, Risto Niini, Lennart Simons och Paavo Tahvonen, det vill säga nästan alla som genast efter kriget bildade stommen i den finländska fysiken. Kapitlet går också kort igenom finansieringen av ve-

tenskapen före kriget. Tidens politiska turbulens påverkade även fysikerna. Ett betydande fenomen var de extremistiska rörelsernas lockelse internationellt och även migrationen till USA bland Tysklands judiska fysiker. Förhållandena och extrema företeelser i Finland före och efter kriget beskrivs med exempel från tal och brev.

Kapitlen II och III är de mest omfattande och innehåller verkets huvudbudskap. De presenterar information om kärnteknikens tidiga skeden i Finland utifrån litterära källor, arkivdata och intervjuer, och innehåller rentav helt ny information. Händelserna i kapitel II äger rum åren 1938–1952, händelserna i kapitel III åren 1953–1964.

Kapitel II behandlar utförligt skeendena vid anskaffningen av accelerators och strålningsdetektorer. En masspektrografapparat tillverkad i Wien levererades till Helsingfors universitets kemiavdelning 1939 tack vare kemisten Walter Wahls ansträngningar. Under kriget var apparaten i säkert förvar i Stockholm, dit bland andra de kända kärnfysikerna Lise Meitner och Georg de Hevesy flyttade (Otto Hahn fick Nobelpriset för uranfissionen, även om de flesta tyckte att Lise Meitner borde ha tilldelats priset ensam eller tillsammans med

Hahn). Fysikprofessorn Wasastjerna var intresserad av att få en radiumisotop till Finland. En avhandling om mätning av strålning med Geiger-Müller-detektorn gjordes redan 1939 och en accelerator av typ Cockcroft-Walton byggdes för institutionen. Några fysikforskare hade sökt utbildning i USA. Till den tidens historia hörde att många forskare stupade i kriget eller gick vidare till andra uppdrag efter kriget. Också Wasastjerna lämnade kärnfysiken 1946 och gick in i affärlivet. Hans elev Lennart Simons hade disputerat om Ramanspektroskopi och gjorde ett långt forskningsbesök på Niels Bohr Institutet 1938–1940. Det var här tanken på att skaffa en van de Graaff-generator till Finland föddes. Kapitlet beskriver Simons verksamhet mycket detaljerat, oberoende av om det gäller de första kärnfysikexperimenten vid institutionen för fysik, politisk aktivitet under kriget eller finansieringen av van de Graaff-acceleratorn.

All utveckling påverkades av det allmänna politiska läget i Finland, men de stora idéerna levde kvar. På 1940-talet föddes tanken på att via ett sjukhus skaffa en "atomkrossare", det vill säga ett förstadium till en strålbehandlingsapparat, till Finland. van de Graaff-acceleratorn färdigställdes slutligen 1958, trots att medel hade beviljats redan 1947. Kapitlet går igenom finansieringsprocessen och oklarheter i samband med den. Den akademiska världen var turbulent på många sätt. Skälen till professor Wasastjernas avgång blev inte helt klarlagda. Den finska Nobelpristagaren A.I. Virtanen och Biokemiska forskningsinstitutet var också intresserade av atomteknik, så isotoper började användas vid biokemiska mätningar. Tack vare Erkki Laurila inrättades en institution för teknisk fysik vid Tekniska högskolan. Finlands Akademi återupprättades 1946–1948, men inga fysiker kvalificerades för institutionen av olika, främst politiska skäl. Vid samma tid grundades också Finlands fysikerföreningar. Kapitlet beskriver även atombombens tillkomsthistoria och hur man i Finland reagerade på dess användning. Lennart Simons elev Runar Gåsström var en central och gåtfull person vid institutionen för fysik. Han hade en grundexamen i fysik från Moskvas statsuniversitet och sade sig vara en nära elev till Nobelpristagaren i fysik

Pjotr Kapitza, vilket man inte trodde på i Finland. Han deltog också i byggprojektet för van de Graaff-acceleratorn och senare i radioisotopexperimenten på Maria sjukhus.

Ett svenskspråkigt centralsjukhus planerades för Helsingfors; planen gick i stöpet och som en alternativ lösning inrättades IV Medicinska kliniken vid Maria sjukhus genom ett avtal mellan Helsingfors stad och universitetet. De första isotoptesterna gjordes på Maria sjukhus. Endast ett fåtal radioisotoper lämpliga för medicinskt bruk fanns tillgängliga på 1940-talet (^{131}I , ^{22}Na , ^{32}P). Jim Gustaf Östling hade åtta patienter med leversjukdom och andra försökspersoner. Dessa gavs ^{32}P -märkt natriumfosfat i blodomloppet för att mäta mängden fosfatidsyntes i levern genom bestämning av fosfat i blodet. Fosfatiden går tillbaka i blodcirkulationen, så genom att senare mäta aktiviteten i blodet kan leverfunktionen följas upp med blodprov. Östling publicerade sina första resultat i denna tidskrift 1949 (92(2), s.232). Fosfor ^{32}P erhöles från Nobelinstitutet för fysik i Stockholm av professor Siegbahn 1947–1948. Senare kom fosfor från England (Atomic Energy Research Establishment, Harwell).

Den första mätningen av strålning i kliniskt bruk publicerades av Harry Zilliacus 1947, där strålningen från radium som användes vid cancerbehandling mättes med bistånd av Lennart Simons (till exempel ^{223}Ra är en α -strålkälla som producerar cirka en procent γ -strålning). Zilliacus skrev mycket grundliga artiklar om kärnfysikens tillämpningar inom medicinen i denna tidskrift 1948–1949 (vol. 91, s. 153 och vol. 92(1), s. 49). Den första isotopstudien enligt *tracer principle* var Lars Reinius doktorsavhandling, där han 1950–1953 studerade flödet av ^{14}C -märkta molekyler i råttor. I början av 1950-talet började Raine Jussila, som hade studerat också i USA, undersöka sköldkörtelns funktion med isotopen ^{131}I . Bror-Axel Lamberg inledde 1950 sin doktorandforskning, som innefattade djurförsök samt användning av isotopmetoder med bistånd av Runar Gåsström. Här undersöktes absorptionen av radioisotopen ^{32}P i sköldkörteln hos kycklingar och dess samband med TSH-koncentrationen i blodet. Lamberg disputerade för medicine doktorsgraden



Figur 2. Omtryckt med tillstånd av Barbara Hertz. Dr. Saul Hertz (1905–1950) Discovers the Medical Uses of Radioactive Iodine: The First Targeted Cancer Therapy. p. 108. in Jekunen A (Ed): The Evolution of Radionanotargeting towards Clinical Precision Oncology: A Festschrift in Honor of Kalevi Kairemo, Bentham Science Publishers, Sharjah 2022, UAE, ISBN 978-1-68108-866-2

Bilden har ursprungligen publicerats i American Weekly, June 2nd 1946. Bilden har tillhandahållits av Barbara Hertz och publicerades i Festschriften.

våren 1953 som den första i Finland med radioisotoper som ämne; Reinius disputerade två veckor senare. Peter Wahlberg studerade utsöndringen av sköldkörtelhormoner med isotopen ^{131}I . Hans far var professorn i inre medicin Johannes Wahlberg, som ursprungligen hade gett Lamberg ämnet för avhandlingen. Peter Wahlberg disputerade 1955. Dessutom använde Ralph Gräsbeck och Wolmar Nyberg radionukliderna ^{59}Fe och ^{60}Co i sina blodsjukdomsstudier. Carl August Hernberg studerade skelettet med isotopen ^{32}P . Lamberg använde också isotoperna ^{14}C och ^{35}S i sin forskning. Baserat på denna forskningserfarenhet gavs Finlands första radiojodbehandling (^{131}I) för tyreotoxikos 1954. Sjukhusavdelningen överfördes 1958 till Helsingfors stad och införlivades i den offentliga hälso- och sjukvården, eftersom verksamheten utökades till mer än tusen in vitro-tester per år. Det bör här noteras att den första radiojodbehandlingen gavs i USA i mars 1941.

Kapitel III behandlar i stor utsträckning professor Lennart Simons oegentligheter och rättegångar i olika rättsinstanser, Energikommittén och dess efterträdare, Atomenergidelegationen (Atomenergianeuvosto, AEN), van de Graaff-laboratoriet samt professorerna Erkki Laurilas och K.V. Laurikainens verksamhet vid Tekniska högskolan respektive Helsingfors universitet. Inrättandet av Statens energikommitté kan betraktas som den första milstolpen i Finlands atomkraftshistoria. Eisenhowers tal Atoms for Peace vid FN:s generalförsamling den 8 december 1953 ledde slutligen till att Internationella atomenergiorganet (IAEA) i augusti 1955 inrättades vid FN:s internationella atomenergikongress i Genève. Finlands energikommitté sammanträdde första gången den 15 april 1955, och den 25 oktober 1956 utsågs den till en tillfällig atomdelegation och följdes av Atomenergidelegationen AEN som inrättades året därpå. Energikommittén delade inte ut medel och gav inte rekommendationer om utdelning av medlen, till skillnad från AEN som senare hade samma uppdrag.

Ordförandena för energikommittén (och AEN) Erkki Laurila och Pekka Jauho fokuserade konsekvent på hur Tekniska högskolan skulle förvärva

testreaktorn TRIGA med hjälp av den generösa finansieringen till kommittén. Testreaktorn skulle göra det möjligt att framgångsrikt konstruera kärnkraftverk och ta dem i drift. Kärnkraftverken har nu svarat för en stor del av Finlands elförsörjning i mer än 40 år utan nämnervärda bakslag. Reaktorn invigdes under högtidliga former i september 1962 med president Kekkonen som hedersgäst. I anslutning till reaktorlaboratoriet i Otnäs utbildades finländska kärnkraftsexperten med god framgång, men testreaktorn förvärvades ursprungligen också för isotopproduktion och grundforskning vid Tekniska högskolan. I början av 1990-talet kom den radiofarmaceutiska fabriken MAP Medical Technologies Oy till vid reaktorlaboratoriet, och den fortsätter än idag med sin framgångsrika verksamhet som varat i mer än 30 år (namnet har ändrats till Curium Finland Oy).

En annan betydande satsning av AEN var institutionen för radiokemi vid Helsingfors universitet, som Jorma K. Miettinen kallade ”atomforskningscentrets kemiska avdelning i miniatyr”. Miettinen institution för radiokemi har långsiktigt deltagit i arbetet med slutförvaringen av kärnavfall, där Finland är ett av världens mest avancerade länder. I slutet av 1953 deltog Miettinen i en två månader lång isotopkurs anordnad av den franska atomenergikommissionen vid Institut du Radium i Paris. Efter det fokuserade han alltmer på radioaktiva isotoper. A.I. Virtanen skrev i ett rekommendationsbrev att Miettinen sedan 1955 varit helt inriktad på radioisotopteknik och att han deltagit i Biokemiska forskningsinstitutets isotopprojekt, som redan påbörjats. Miettinen första artikel på detta område gällde upptaget av ^{14}C -märkt alanin från tillväxtmediet hos en ärtväxt. Suomalaisten Kemistien Seura (Föreningen för finska kemister) anordnade det första isotopsymposiet den 2 november 1955. Miettinen utvecklade senare högkvalitativ mätutrustning för radioaktivitet anpassad till fältförhållanden. Med den studerade hans grupp flödet av radioaktiva isotoper (^{90}Sr , ^{137}Cs) från kärnnedfall i näringskedjan lav \rightarrow ren \rightarrow människa i Lappland. Projektet var som intensivast i början av 1960-talet, då de erhållna resultaten publicerades i prestigefyllda internationella vetenskapliga tidskrifter, varav den mest betydande var en artikel i

Nature. A.I. Virtanen höll öppningstalet vid femte kemistdagarna som anordnades 1957 och pläderade kraftfullt för en professur i radiokemi. Förslaget om en radiokemiprofessur gick igenom vid Helsingfors universitet 1962 efter några års försök, och Miettinen blev den första innehavaren. Det måste sägas att radiokemiforskningen ännu i dag är på en hög nivå i Finland, och kompetensexporten på området är fortfarande betydande.

Ingen representant för medicin hade antagits som ledamot i energikommittén. Det är av betydelse, för idag är nukleärmedicin det överlägset viktigaste tillämpningsområdet för radionuklidteknik. Miettinen och Virtanen konstaterade i mitten av 1950-talet att ungefär 50 procent av användningen av radioisotoper redan vid den tiden skedde inom det medicinska området.

De tekniska testerna med van de Graaff-acceleratorn påbörjades efter att accelerationsröret hade installerats och inledande tester hade gjorts våren 1955. Syftet med experimenten var att accelerera protonstrålen som producerats av prototypen för den högfrekventa jonkällan och att mäta de tidigare kända resonansenergierna för kärnreaktionen $^{27}\text{Al}(p,\gamma)^{28}\text{Si}$ (isotopen ^{27}Al absorberar protonen p, omvandlas till isotopen ^{28}Si och avger ett gammakvantum γ motsvarande resonansenergin), vilket skulle ge de preliminära spänningsstandarderna som grund för energimätningar i acceleratoren. Den första atomfissionen skedde dock på sätt och vis av en slump under en förtrollande vinternatt 1955. Bredvid institutionen för fysik byggdes 1958 ett acceleratorlaboratorium dit acceleratoren flyttades. Mårten Brenner var den första av Simons elever som gjorde sin doktorsavhandling med användning av van de Graaff-acceleratorn. Titeln var ”Gamma radiation from proton capture in aluminum at the 991 keV resonance” och det handlade alltså om den ovan presenterade kärnreaktionen. Mårten Brenner spelade senare en nyckelroll i radionuklidproduktionen vid PET-centrum i Åbo.

Den experimentella kärnfysiken upphöjdes till internationell nivå tack vare acceleratoren, och Simons förblev chef för acceleratorlaboratoriet, trots att han hade blivit avskedad från sin tjänst som professor i fysik. Han deltog i internatio-

nella konferenser och höll många föredrag. Hans gruppmedlemmar var också framgångsrika och Simons fick flera förtroendeuppdrag i vetenskapliga samfund. Ett långsiktigt mål var ett tidsbestämningslaboratorium (^{14}C -bestämning inom exempelvis geologi och arkeologi), som Walter Wahl hade föreslagit redan 1954. Simons höll ett tal vid invigningen av laboratoriet 1969. En professur i kärnfysik inrättades vid Helsingfors universitet och K.V. Laurikainen valdes till den första innehavaren efter att de övriga drog sig ur ansökningsprocessen. Erkki Laurila ansågs vara Finlands ledande atomexpert, medan Laurikainen betonade vikten av en betydande förbättring av kompetensen inom teoretisk fysik. Finland fick en institution för teoretisk fysik 1964. Laurila utnämndes till en akademikertjänst vid Finlands akademi 1963, vilket då innebar slutet för professuren vid Tekniska högskolan. Före sin atomkarriär hade Erkki Laurila ett betydande intresse för halvledarteknik och många av hans elever hade kopplingar till Finska Kabelfabriken Ab, som redan 1963 hade en separat datoravdelning.

Atomhistoriskt sett var åren 1945–1960 de viktigaste. På den tiden hade atomteknik ingen beaktansvärd konkurrent för allmänhetens intresse, förutom rymdfärderna från och med mitten av 1950-talet. I kapitlen IV och V reflekterar Ahlskog över den senare utvecklingen. På 1960-talet minskade pratet om atomåldern, och det avtog ytterligare i början av 1970-talet när antikärnkraftsrörelsen växte till sig. Kärnkraften blev en viktig del av elproduktionen, men tvärt emot 1950-talets förväntningar uppfattas kärntekniken på intet sätt som en central teknik för samhället. Något liknande drama som det kring kärnkraften förekom inte kring utvecklingen av mikroelektroniken och den informationsteknik som den möjliggör. Detta trots att halvledartekniken, som växte fram med början under 1960-talet, så småningom ledde till att man sedan 1990-talet har talat om informationsåldern och informationssamhället. Ahlskog antar att beskrivningen av vår nuvarande tid i framtiden troligen kommer att fokusera på revolutionerande framsteg inom mikroelektronik och molekylärbiologi, utan att atomåldern nämns.

Kapitel IV går igenom hur atomåldern blev en del av historien. Termen atomteknik som användes på 1950-talet ersattes gradvis med termen kärnteknik. Redan på 1960-talet föll det utopistiska talet om atomåldern så småningom i glömska. Inställningen till kärnteknik och förväntningarna på dess inverkan på samhället var mer realistiska än under den första entusiasmen på 1950-talet. Den främsta orsaken till 1950-talets atomära entusiasm var insikten om den enorma mängd energi som kunde erhållas via en kontrollerad uranfissionsreaktion. De vetenskapliga resultaten med radioisotoper som markörer var också viktiga, till exempel för att belysa de grundläggande mekanismerna för biologiska processer, såsom fotosyntes i växter. Radioisotoper var tänkta att användas nästan överallt – inom industri, jordbruk, medicin och så vidare – men de flesta nya initiativ tappade fart när de krockade med verkligheten. Verkligheten innebar att radioisotoper inte var kompatibla med människans vardag. När strålningens effekt på biologisk vävnad studerades förstod man så småningom risken för cancer som följer av långvarig strålning. Om teknik baserad på radionuklider hade fått bred användning skulle det ha fört med sig små strålkällor överallt, vilket inte var acceptabelt enligt nyare bedömningar.

Kapitlet går också igenom de sena skedena i tre av atomveteranernas liv – Lennart Simons, Erkki Laurila och Runar Gåsström – som var väldigt olika. Den tidiga utvecklingen av Finlands antikärnkraftsrörelse beskrivs också. Det konstateras vidare att särskilt den industriella isotoptekniken stod inför en utgallring. Den medicinska radionuklidteknologin var dock här för att stanna och kapitlet nämner den första cyklotronen för radiofarmaceutisk tillverkning och för PET-avbildning i Åbo 1988. Institutionen för radiokemi fick en cyklotron 1997. Det bör noteras att PET-avbildning för närvarande hör till god medicinsk praxis, särskilt vid många cancerformer. Förutom vid sköldkörtelbehandlingar baserade på *tracer principle* (överfunktion, cancer) används radionuklider vid många andra cancerformer. Enbart nu på 2020-talet har ett tiotal radiofarmaka fått myndig-

hetsgodkännande, främst för cancerdiagnostik och cancerbehandlingar.

I bokens sista tankegångar återkommer författaren ännu en gång till den roll som omstridda personer spelade i atomhistorien, bland annat för att det inte skrivits så mycket om dem. Här nämns till exempel Lennart Simons, vars meriter samtiden inte ville notera, trots att han hade startat den experimentella kärnfysiken i Finland. Man ville inte heller erkänna Runar Gåsström på grund av hans internationella bakgrund och färgstarka förflutna (Moskva, sovjetagent). När han inte valdes till professor vid Helsingfors universitet på grund av sina bristfälliga kunskaper i finska, kom han till sist att forska i kärnfysik via Groningen som professor i Akademogorok i Novosibirsk (som randanmärkning vet jag att en amerikansk Nobelpristagare har sitt eget laboratorium där än idag). Ahlskog diskuterar till sist en episod från vetenskapspolitikens historia, dispyten mellan Meitner och Hahn om vem eller vilka som med rätta borde ha fått Nobelpriset för uranfissionen.

Verket är förtjänstfullt illustrerat med 23 historiska svartvita fotografier. Bokens grafik inkluderar en tidslinje för tidig kärnteknik och stapeldiagram som visar antalet tidningsartiklar om radioisotoper i tre europeiska tidningar mellan 1945 och 2014 (Frankfurter Allgemeine, Le Monde, La Vanguardia).

Förutom källhänvisningar innehåller bilagorna personbeskrivningar, en schematisk bild av van de Graaff-acceleratorn, hovrättens åtalspunkter från rättegången Simons mot Helsingfors universitet och en lista över andra verk med anknytning till ämnet.

Den mångsidiga och verifierade historien ställs i relation till sin tid, och boken lämpar sig som uppslagsverk för den som är intresserad av området. Och någon tråkig lektyr är det inte. Rekommenderas.

Kalevi Kairemo

Medicine doktor, diplomingenjör, professor
Specialist och docent i nukleärmedicin samt klinisk kemi
Nyvald president för World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy

J.W. RUNEBERGS PRIS



J.W. Runebergs pris 2023 till Mikael Knip

Johan Wilhelm Runebergs pris för 2023 tilldelades professor Mikael Knip för hans banbrytande forskning inom typ 1-diabetes. Mikael Knip är professor emeritus i pediatrik och har under sin

långa forskarbana utrett mekanismer bakom uppkomsten av typ 1-diabetes och strävat efter att hitta sätt att förebygga sjukdomen. Redan på 1980-talet visade hans forskargrupp att barn som insjuknar i typ 1-diabetes har starkare autoantikroppsrespons och aggressivare sjukdom än vuxna som insjuknar i typ 1-diabetes. Senare har hans grupp visat att sådana autoantikroppar kan utvecklas redan under det första levnadsåret. Vidare har han framgångsrikt utrett den så kallade hygienhypotesen, det vill säga att allergier och också autoimmuna sjukdomar såsom typ 1-diabetes är vanligare i högt utvecklade länder. Professor Knips forskning sträcker sig från att utreda sjukdomsmekanismer på molekylnivå till att utveckla förebyggande åtgärder som han sedan utvärderar i stora ran-

domiserade studier. Tanken är att det bästa sättet att behandla en sjukdom är att förebygga den.

Mikael Knip har publicerat över 700 vetenskapliga originalartiklar och handlett 35 doktorsavhandlingar. Knips publikationer har citerats mer än 35 000 gånger och han har fått flera pris och utmärkelser.

Johan Wilhelm Runeberg var professor i medicinsk klinik vid Helsingfors universitet 1877–1907, hedersledamot av Finska Läkaresällskapet och nationalskaldens tredje son. År 1902 instiftade han och donerade pengar till en prisfond med ändamålet att Finska Läkaresällskapet ska dela ut ett pris för framgångsrik vetenskaplig verksamhet. Priset utgörs av en medalj som bär donatorns bild och åtföljs av ett penningbelopp. Priset delas ut vartannat år.

EMIL ROSENQVISTS PRIS



Emil Rosenqvists pris 2023 till Fredrik Åberg

Emil Rosenqvists pris för 2023 tilldelades docent Fredrik Åberg, som är specialist i gastroenterologi, expert på leversjukdomar och avdelningsöverläkare vid Helsingfors universitetssjukhus. Åberg är förstaförfattare i en prisbelönt artikel som publicerades i tidskriften

Hepatology 2020. Hepatology är en högtstående vetenskaplig tidskrift med en impaktfaktor på 17. Forskarna studerade över 8 000 finländare med icke-alkoholorsakad fettleversjukdom och visade att redan måttlig alkoholkonsumtion avsevärt ökade risken för leverskada hos dem (studien FINRISKI). Arbetet har citerats flitigt och också blivit mycket uppmärksammat utanför forskarsamhället. Emil Rosenqvists pris delas ut vart femte år till författaren av det ”värdefullaste, till den inre medicinen hörande arbete, som av finsk medborgare offentliggjorts under de senaste fem åren”.

Det prisbelönta arbetet: Åberg F, Puukka P, Salomaa V, Männistö S, Lundqvist A, Valsta L, Perola M, Färkkilä M, Jula A. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts. Hepatology 2020;71:835–48.

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för 2022

Given på Sällskapets årsmöte den 27 januari 2023 av sekreteraren Taisto Sarkola.

Finska Läkaresällskapets 187:e verksamhetsår har avslutats.

I slutet av 2022 var antalet medlemmar i Sällskapet sammanlagt 1 231, varav 1 189 ordinarie medlemmar, 16 finländska hedersmedlemmar, 13 finländska kallade medlemmar, 2 utländska hedersmedlemmar och 11 utländska kallade medlemmar.

Sällskapet hade vid utgången av 2022 följande hedersmedlemmar: Leif Andersson, Björn Eklund, Carl G. Gahmberg, Marianne Gripenberg-Gahmberg, Harald zur Hausen, Christer Holmberg, Matti Klockars, Krister Höckerstedt, Olof Lindfors, Jan Lindsten, Risto Pelkonen, Kari Raivio, Henrik Riska, Brita Stenius-Aarniala, Ulf-Håkan Stenman, Kaj Tallroth, Matti J. Tikkanen och Peter Wahlberg.

Följande 36 medlemmar valdes in 2022: Benjamin Bergan, Jenna Ehn, Jani Huuhtanen, Katarina Johansson, Tuomas Kaprio, Terese von Knorring, Hanna Koivisto, Ines Kumpulainen, Erkki Laasonen, Joonas Lehikoinen, Rasmus Lehikoinen, Miia Lehtinen, Emilia Lehtoranta, Adalia Lindström, Sonja Mattson, Eero Mellanen, Niklas Mäkelä, Nicolas Nietosvaara, Max Nurmi, Nicolina Nyman, Joel Ristikankare, Ninja Savonius, Sofia Saxén, Gilbert Simons, Sofia Sokolowski, Isabella Stenberg, William Söderling, Samuel Söderqvist, Laura Tanner, Niklas Ulfvens, Sandra Uoti, Teresa Vest, Arthur von Koskull, Kirmo Wartiovaara, Viola Westerholm och Mikael Westerlund.

Följande medlemmar avled under året: Johan Edgren, finländsk hedersmedlem, samt Carol Forsblom, Katarina Michelson, Olof Palmgren, Henry Troupp och Patrik Österlund.

Styrelsen hade följande sammansättning: Ordförande Pertti Panula, vice ordförande Nina Lindfors, sekreterare Taisto Sarkola, skattmästare Tom Böhling samt övriga medlemmar Clas-Göran af Björkesten, Michelle Renlund, Lena Sjöberg och Malin Sund.

Styrelsen sammanträdde tolv gånger och i samband med ett av styrelsemötena hölls ett strategimöte. Thorax ordförande Gilbert Simons representerade Thorax på styrelsemötena.

Pris- och stipendienämnden arbetade under ordförandeskap av Patrik Finne med Ove Eriksson-Rosenberg, Eija Kalso, Ilmo Leivo, Johan Lundin och Lena Thorn som medlemmar.

Revisorer för 2021 års verksamhet var Rabbe Nevalainen, CGR, och Paul Grönroos.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar bestod av huvudredaktör Tom Pettersson samt redaktörerna David Gyllenberg, Minna Kylmä, Nina Linder, Patrik Schroeder, Victoria Webster och Tom Wiklund.

Finska Läkaresällskapets Handlingar utkom med två nummer, ett temanummer om diabetes och ett om covid-19-pandemin.

Lena Sjöberg representerade Sällskapet i Läkardagarnas programutskott.

I Vetenskapliga samfundens delegation representerades Sällskapet av Per-Henrik Groop.

Susanne Eklom-Kullberg var Sällskapets kontaktperson i redaktionen för Duodecims "God medicinsk praxis". Översättningen av fem patientversioner finansierades under 2022.

Marianne Gripenberg-Gahmberg var bibliotekarie tillsammans med kommittemedlemmen Gerd Haglund.

Klubbmästarens uppdrag sköttes av Michelle Renlund.

Sällskapets kansli förestods av kansli-sekreterare Pamela Edgren.

Under året skickades fyra medlemsblad, varav en växande del enbart elektroniskt.

På Sällskapets årsmöte den 28 januari 2022 fick vi höra ett föredrag av avgående ordföranden Per-Henrik Groop under rubriken "Diabetisk njursjukdom – en följd av arv eller miljö?".

På årsmötet delades följande priser och utmärkelser ut:

Maaliskuun 19. Päivän 1916 rahastos pris till Vivian Lindholm för artikeln Vivian Lindholm, Sari Pitkänen, Sari Koskenmies, Anne Keinonen, Meri Övermark och Kirsi Isoherranen, Näin hoidan "Aktininen keratoosi", Duodecim 2021;137 (8):869–76.

Styrelsens pris för bästa föredrag på svenska av yngre forskare 2021 tilldelades Oscar Holmström och styrelsens pris för bästa examensarbete på svenska 2021 tillföll Oskar Westerlund.

Årsfesten på Börsklubben inaherades på grund av pandemiläget.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd inkom 109 ansökningar om forskningsanslag för 2022. Sammanlagt 2 032 300 euro betalades ut och fördelades på 95 stipendiemottagare. Einar och Karin Stroems stiftelse delade ut 81 000 euro.

Covid-19-pandemin påverkade de praktiska arrangemangen vid Sällskapets sammankomster och möten. Under året samlades Sällskapet till sju månadsmöten, varav tre under våren och fyra under hösten. Styrelse- och månadsmötesverksamheten ordnades på distans fram till februari. Från och med mars ordnades månadsmötesverksamheten som hybridmöten. Vid de interna mötena hörde Sällskapets medlemmar tjugo vetenskapliga föredrag. Av föredragshållarna var elva medlemmar av Sällskapet och nio inbjudna föredragshållare. Antalet deltagare var i medeltal 35 personer per möte.

På Läkardagarna i januari ordnades en svenskspråkig kandidatkurs under rubriken "Allergi, atopi, astma eller annat?" med Lena Sjöberg och Lena Thorn som koordinatörer.

På Internationella kvinnodagen i mars ordnade Finska Läkaresällskapet ett kulturevenemang på Ateneum tillsammans med Duodecim.

På våren ordnades utbildningsdagen för Thorax under rubriken "Kliniskt beslutsfattande".

Trädgårdsfesten den 11 juni samlade 60 deltagare i olika åldrar. Det serverades lunchbuffé i trädgården. Flip floppbandet skötte musikunderhållningen.

Sällskapets traditionella kräftsiva för medlemmar med sällskap arrangerades i Annexet fredagen den 2 september med cirka 60 deltagare.

Höstutflykt till Villa Gyllenberg ordnades den 7 september med presentation av Signe och Ane Gyllenbergs stiftelses verksamhet samt guidad tur i utställningen *Torsten Wasastjerna – Sagornas och fantasins värld* med Jannica Fagerholm och Lotta Nylund som värdar.

Under våren ordnades en klubbkväll med besök hos NJK på Blekholmen. Under hösten ordnades i Annexet klubbkvällen "Vid livets gräns", en musikfylld föreställning om musikens kraft på en sjukhusavdelning av sjukhusmusikern Anna Brummer och skådespelaren Helena Ryti regisserade av Jaana Taskinen.

Under året stöddes Sällskapets verksamhetsfond genom inköp av 70 gratulations- och kondoleansadresser.

Musikgrupperna Five Alive och Notknackarna övade tidvis i Sällskapets lokaler eftersom de flesta deltagande är medlemmar i Sällskapet.

Taisto Sarkola, sekreterare

Skattmästarens berättelse för verksamhetsåret 1.1–31.12.2022

Året började i positiva tecken då covid-19-pandemins negativa verkningar på samhällets funktioner började avklinga. Optimismen fick snart ge vika när Ryssland i februari inledde sitt anfallskrig mot Ukraina. Utöver det omfattande mänskliga lidandet och de materiella förlusterna i Ukraina har kriget påverkat det ekonomiska klimatet, framför allt i Europa. Som en följd av kriget har risken för en energikris uppstått och inflationen i Europa har stigit till över 10 procent. Samtidigt har räntorna stigit snabbt och börserna har rasat. 2022 blev således ett synnerligen svagt placeringsår. De globala aktiemarknaderna uppvisar en nedgång på minus 12,6 procent (i euro) medan utvecklingen på Helsingforsbörsen var minus 12,7 procent.

Givet är att även värdet på Sällskapets portfölj har sjunkit. Vid årets början var portföljens värde cirka 139,5 miljoner euro och i slutet av december var värdet cirka 118,5 miljoner euro. Då man beaktar värdeförändringar, vinstutdelningar, räntor och försäljningsvinster kan man konstatera att portföljens avkastning varit minus 11 procent. Året innan, alltså 2021, var avkastningen 25 procent. Trots värdeminskningen har kassaflödet varit gott, cirka 5 miljoner euro, då bolagens resultat och vinstutdelningar varit på god nivå. Detta möjliggör en rekordutdelning 2023 på cirka 2,1 miljoner euro.

Fonderna

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Bank under överinseende av Ekonomiska rådet (ER). Rådet har bestått av de externa

medlemmarna PM Kim Lindström, EM Peter Immonen och EM Dag Wallgren. I början av året representerades banken av VH, EM Stefan von Knorring. Sedan maj har EM Manu Rimpelä varit Sällskapets bankkontakt. Stefan von Knorring avtackades med FLS 175-årsmedalj för sitt tolv år långa arbete Sällskapet till fromma. Sällskapets representanter i ER var Pertti Panula, Björn Eklund och Tom Böhling (ordf.). ER sammanträdde fyra gånger till placeringsmöten under året.

På rekommendation av Ekonomiska rådet beslöt Sällskapets styrelse att dela upp investeringarna i två portföljer: en internationell portfölj (ca 25 % av portföljen) som förvaltas av experter på Nordea och de nordiska innehaven (ca 75 % av portföljen) som fortfarande förvaltas så att investeringsbesluten fattas av Ekonomiska rådet. Placeringarna har ytterligare diversifierats enligt Sällskapets placeringspolicy. Alternativa investeringar utgör nu cirka 3,3 procent av portföljen.

Genom att beakta placeringarnas ESG-faktorer (Environmental, Social och Governance) strävar Sällskapet efter högsta möjliga långsiktiga avkastning som inte sker på bekostnad av vare sig människors välbefinnande eller miljön. Portföljens ESG-rating får ett gott betyg, och klassas som AA, då jämförelseindex klassas som A.

Janssons fond förvaltas av Aktia. Styrelsen i denna fond består av Kaj Tallroth (ordf.) samt Pertti Panula och Tom Böhling. Banken har representerats av Tina Ropponen. Portföljens värde var cirka 2 miljoner euro i slutet av året, en nedgång på cirka 12 procent.

Förutom fonderna administrerar Sällskapet två självständiga stiftelser; Karin och Einar Stroems stiftelse och Kurt och Doris Palanders stiftelse. Styrelserna i dessa utses av Sällskapet, och har under 2022 bestått av Tom Böhling (ordf.) samt Karl von Smitten och Tom Wiklund. För att underlätta administrationen och spara förvaltningskostnader beslöt stiftelsernas styrelser att förbereda en fusion av stiftelserna. Arbetet görs i samarbete med VH Harriet Rydberg på Procopé & Hornborg.

Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8

Styrelsen för Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8 har bestått av ordförande Björn Eklund samt medlemmen Tom Böhling och Thorax disponent. Under verksamhetsperioden har styrelsen sammanträtt två gånger. Fred Packalén från Freddis Ab har varit disponent och Seppo Pakkala fastighetsskötare. Vederlaget för Villan och gårdskarlshuset har varit 18 euro per kvadratmeter och för Annexet 6,50 euro per kvadratmeter. Utöver normalt underhåll har badrummen i två av forskarbostäderna renoverats. Detta blev nödvändigt, då det uppkommit läckage i dem. I köket byttes en del av apparaturen ut och dessutom har en luftvärmepump införskaffats.

Villan värms upp med olja. Förbrukningen varierar beroende på temperaturförhållandena, men i medeltal konsumeras närmare 20 ton olja årligen. Av ekologiska skäl, men också på grund av de skenande energipriserna beslöt styrelsen att utreda möjligheterna att

införa alternativa energikällor. En ingående analys utfördes av en utomstående expert, Energiaspektri Oy, som rekommenderade övergång till jordvärme. Styrelsen beslöt att gå vidare med projektet och bad om offerter för arbetet. Dessa inkom i december, och besluten om leverantör kommer att fattas i början av 2023. Tanken är att jordvärme ska kunna installeras sommaren 2023.

Sällskapets ordinarie verksamhet

Sällskapets ekonomi är i god balans. Verksamheten bekostas delvis med medlemsavgifter, vilka varit 65 euro för medlemmar bosatta i Nyland, 50 euro för övriga samt en frivillig avgift om 20 euro för pensionärer. Uthyrningen av Villan och Annexet har varit på rekordnivå. Dessutom bidrog fonderna till verksamhetskostnaderna. Sällskapets ekonomi stärktes ytterligare av ett bidrag på 40 000 euro av Minervastiftelsen. Bidraget baserar sig på professor Ruth Wegelius testamentsdonation till Minervastiftelsen, där det stipuleras att Stiftelsen genom medlen ska understödja utländska forskares boende i Helsingfors. Då Minervastiftelsen inte har bostäder uppfyller man donatorns vilja på detta sätt.

Bokslutet och balansuträkningen presenteras i normal ordning på Sällskapets marsmöte.

Helsingfors den 27 januari 2023

Tom Böhling
Skattmästare

Bibliotekskommitténs berättelse för 2022

Bibliotekskommittén har under året närmast ägnat sig åt att verkställa den uppgift vi gick in för i fjol, det vill säga att göra ett digitalt kartotek över all litteratur som finns i biblioteket. Vi beslöt emellertid att inte i det här skedet röra listan med skannade titelblad på antika böcker, som finns på Sällskapetets hemsida, eller att skanna nya titelsidor, även om skrifterna är gamla. Beträffande den övriga litteraturen beslöt vi att lista författare, titel på verket, utgivningsår och medicinskt område. En indelning i litteratur utgiven före och efter år 1900

har också gjorts. Detta arbete är tyvärr ännu inte slutfört.

Arbetet med det digitala kartoteket har också inbegripit diverse ”städjobb” och flyttning av litteratur från och till utrymmena i övre våningen på Villa Aikala. Bland annat har böcker från slutet av 1800-talet och början av 1900-talet som härstammar från Kirurgiska sjukhusets bibliotek fått plats i kansliet.

Frågan om huruvida Finska Läkaresällskapetets Handlingar ska digitaliseras eller inte behandlades på ett möte med styrelsen i februari. På hösten klarnade

det att den bästa lösningen vore ett samarbete med Duodecim så att det digitaliserade materialet skulle finnas tillgängligt på Terveysportti. Styrelsen beslöt i december att gå in för denna lösning med ett pilotprojekt för de äldsta numren.

Bibliotekskommittén har under året sammanträtt 13 gånger. Finska Läkaresällskapetets Handlingar har under 2022 skickats till 15 olika bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte har vi fått tidskrifter, som i huvudsak förvaras i Campusbiblioteket i Mejlans.

Helsingfors den 18 januari 2023

Marianne Gripenberg-Gahmberg
Bibliotekarie

Gerd Haglund
Medlem

FINSKA LÄKARESÄLLSKAPETS FORSKNINGSUNDERSTÖD 2023

Forskare som ej doktorerat (24)

199 850

ML Hanna Belfrage 5 500

Mekanismer vid och riskfaktorer för pankreascancer

ML Pi Emilie Fagerlund 13 500

Smärta bland unga arbetstagare: socioekonomiska riskfaktorer, mental ohälsa och arbetsoförmåga

ML Theresa Eva Kristina Höglund 20 250

Handledens ligamentskador: Analys av ledernas kinematik i den symtomfria handleden

ML Rikhard Ihamuotila 13 500

Mekanismerna bakom minskad dödlighet hos spädbarn med massadministreringsprogram av azitromycin i låginkomstländer

ML Mirjam Margareta Jern-Matintupa 6 000

Inverkan av digitala hälsovårdstjänster (e-tjänster) på patienternas välmående inom arbetshälsovården

ML Katarina Johansson 9 000

Bilddiagnostik vid cystiska pankreastumörer

ML Annika Kolster 13 500

Naturinterventioners effekt på mentalt välmående, sömn, fysisk aktivitet och ensamhet hos klienter i primärvården.

ML Cedric Korpjaakko 9 000

Kardiovaskulär hälsa och morbiditet hos barn till personer med typ 1-diabetes

ML Helena Lapatto 6 000

NAD+ och sirtuinmetabolism vid obesitas: karakterisering av NAD+ och sirtuinmetabolismen i fettvävnad och skelettmuskel hos BMI-diskordanta monozygotiska tvillingar

ML Harry Ljungqvist 5 100

Prehospital anestesi och intubation

ML Anna Maunula 6 000

Prognostiska faktorer för multipel skleros

ML Niklas Mäkelä 13 500

Behandling av pengspelsberoende med intranasalt naloxon

ML Teija Nieminen 6 000

Värdebaserad vård av patienter med cancer i huvud- och halsregionen

ML Anna Pankakoski 6 000

Prevalens, riskfaktorer och komorbiditeter för autoimmuna blåsdermatoser

ML Jonatan Mikael Panula 4 000

Riskfaktorer för ogynnsamma utfall efter en första psykos

ML Mirjam Saarinen 4 000

Kirurgisk maskulinisering av bröstkorngen – Faktorer som påverkar vårdkvaliteten, patienternas livskvalitet och tillfredsställelse med estetiska resultatet

ML Niklas Sarelin 6 000

Immunohistokemiska prognostiska faktorer för hepatocellulärt karcinom

ML Sabina Selenius 5 100

Genetisk bakgrund och postoperativa följder hos patienter med hypoplastiskt vänsterkammarsyndrom i Finland

MK Patrik Smidtslund 5 100

Förekomst, riskprofil och prognos för hjärtinfarkt vid typ 1-diabetes

Med.stud. Sofia Sokolowski 4 700

Arktisk dykning

ML Samuel Söderqvist 13 500

eCochlea

ML Reetta Tuominen 6 000

Delning i magmuskler efter graviditet – epidemiologi och kirurgisk behandling

MK Sandra Uoti 5 100

Epidemiologi och behandling av Zenkers divertikel i Finland

ML Anni Ylinen 13 500

Multimorbiditet vid typ 1-diabetes

Doktorandstipendium (14)

147 950

Doc. Camilla Böckelman 5 100

Molekylära undergrupper som prognostisk modell för ventrikeltcancer
ML Jefim Brodtkin

Doc. Camilla Böckelman 5 100

Kort- och långtidsresultat för kolorektalcancerpatienter i Finland 1991–2015 – en nationell registerstudie
MK Tanja Hukkinen

Prof. Per-Henrik Groop 27 000

Artärstelheten som en kardiovaskulär riskfaktor i typ 1-diabetes
ML Anniina Tynjälä

Prof. Klaus Hedman 13 500

Innovativa metoder för serodiagnos av virusinfektioner och immunitet.
ML Visa Nurmi

MKD Janina Kaislasuo 6 000

Graviditetsrester eller residua - optimal vård samt psykisk belastning
ML Heini Sorasto

Doc. Nina Lindfors 4 000

Karaktärisering av ett nytt bioaktivt glas med antibakteriella egenskaper för behandling av kritiska bendefekter
ML Elin Eriksson

Doc. Nina Lindfors 4 000

Karaktärisering av bioaktivt glas och dess användning som bensubstitut
ML Gustav Strömberg

MD Erik Litonius 6 000

Ventilation under återupplivning: vad, var, hur?
ML Jukka Kopra

Doc. Mikko Mäyränpää 13 500

Juvenil arterioskleros – etiologi och patogenes vid en ärftlig skleroserande kärlsjukdom
Mikko Asiala

MKD Jani Pirinen 6 000

Studier om fysiologiska fynd och utlösande faktorer bakom kryptogen hjärnfart hos unga vuxna
ML Lauri Tulkki

MKD Tuukka Puolakka 13 500

Värdkedjans funktionalitet vid misstänkt akut ischemisk hjärnfart
ML Kristina Wikman

Doc. Rahul Raj 6 000

Långtidsprognos, behandlingens kostnadseffektivitet och prognosmodeller för intensivvårdade patienter efter spontan hjärnblödning
ML Marika Smeds

Doc. Taisto Sarkola 27 000

Livsstilsintervention för familjer med preeklampsi – barnens kardiovaskulära hälsa
ML Michelle Renlund

Prof. Markus Skrifvars 11 250

Neurobiomarkörer för prognosbedömning efter hjärtstillestånd
ML Lauri Wihersaari

.....

Yngre forskare (som doktorerat för högst 5 år sedan) (8)

131 713

MKD Patrick Björkman 20 000

Scandinavian Trial of Uncomplicated Aortic Dissection Therapy (SUNDAY Trial)

Doc. Oscar Brück 17 500

Den digitala AML-tvillingen

MD Petra Grahn-Shahar 7 000

Evidensbaserad vård inom barnortopedi med fokus på övre extremiteten

MKD Markus Haapanen 25 313

Tidiga livsfaktorer som riskfaktorer för takten av och början till ökande multimorbiditet och multimorbiditetsgrupper från medelåldern till ålderdomen

MD Linda Helenius 10 000

Perioperativ behandling av barn vid kirurgisk korrektion av skolios och förebyggande av kronisk ryggsmärta efter operation

MD Petra Loid 15 000

Genetiska och kliniska faktorer vid metabola bensjukdomar och svår fetma

Doc. Nina Mars 21 900

Genernas effekt på prognos och behandling av cancer
(tvåårigt forskningsanslag)

MD Sami Saku 15 000

Finnish Carpal Tunnel Study (FinCATS) – Karpaltunnelskivning jämfört med placebo-kirurgi vid karpaltunnelsyndrom

.....

Projektunderstöd till äldre forskare (57)

1 600 600

Prof. Leif Andersson 25 000

Astroprincin; en reglerare av aktincytoskelettet vid EMT

Prof. Sture Andersson 23 100

Användning av big data för utveckling av prematur- och förlossningsvård

Doc. Nils Bäck 15 000

Sekretorisk och endosomal membranprotein- och lipidtrafikering i epiteliala och insulinutsöndrande celler

Doc. Camilla Böckelman 30 000

Utveckling av rutinmässiga metoder för att bestämma molekylära fenotyper för utnyttjande vid prognosbedömning för patienter med cancer i mag-tarmkanalen (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Tom Böhling 30 000

Nya mål för precisionsbehandling och biomarkörer för ovanliga typer av cancer

Prof. Olli Carpén 45 000

Nya verktyg för upptäckt av biomarkörer vid ovarialcancer - digital patologi, bildanalys och spatiell transkriptomi (tvåårigt forskningsanslag)

Doc. Sebastian Dahlbacka 9 300

Resultaten av stentgraftbehandling av torakala aortan (TEVAR) på HNS 2009–2022.

Doc. Ove Eriksson-Rosenberg 15 000

Studier av det mitokondriella proteinet LACTB på molekylär nivå och i en knockoutmusmodell

Doc. Antti Eskelinen 13 950

Modern total höftledsplastik och frågan om belastningspar: en omfattande studie av kliniska resultat, skademekanismer och vävnadsreaktioner på avnötta partiklar

Prof. Vineta Fellman 45 000

Nya sjukdomsmekanismer vid nedsatt funktion i andningskedjans komplex III – experimentella studier i en musmodell (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Patrik Finne 35 000

Prognostiska faktorer vid njurersättande behandling (tvåårigt forskningsanslag)

MD Erik Sebastian Forsblom 3 750

Staphylococcus aureus-bakteremi. Moderna biomarkörer för sjukdomsprogression och prognos: Betydelsen av MMP-8, PF12, TAT komplex, FVIII, AT III, APTT och D-dimer.

Prof. Carl G. Gahmberg 25 000

Reglering av blodcellers integriner och interaktion med hemoglobin vid cancer

Doc. Nina Maria Gardberg 25 000

Molekylära sårbarheter i sarkom – en translationell studie med inriktning på polyaminmetaboli

Prof. Per-Henrik Groop 50 000

Den genetiska bakgrunden till diabeteskomplikationer (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Caj Haglund 45 000

Utvecklande av nya cancermarkörer och evaluering av kliniska användbarheten i gastrointestinala tumörer (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Oskari Heikinheimo 35 000

Missfall i tidig graviditet och långvariga psykologiska symtom (tvåårigt forskningsanslag)

Doc. Johanna Hästbacka 28 000

Pandemins efterdyningar. Om intensivvård av covid-19- och icke-covid-19-patienter under pandemin i Finland och de övriga nordiska länderna. (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Eero Kajantie 35 000

Prematurt födda barn och vuxna i hög- och låginkomstländer

Prof. Eija Kalso 45 000

Störd cirkadisk reglering vid neuropatisk smärta

MD Susann Karlberg 10 000

Mulibrey nanism – fenotyp och patofysiologi

Prof. Mikael Knip 50 000

Interaktioner mellan cirkulerande immunceller och tarmmikrobiotan vid uppkomsten av typ 1-diabetes hos barn (tvåårigt forskningsanslag)

Doc. Heikki Koistinen 25 000

Nya faktorer som påverkar insulinkänslighet och typ 2-diabetesrisk i muskeln

Doc. Pauliina Kronqvist 15 000

Prognostiska faktorer vid aggressiv bröstcancer

Doc. Jyrki Kukkonen 20 000

Orexinreceptorsignalering

MD Sini Laakso 15 000

Neuronala autoantikroppar: kliniska manifestationer, mekanismer och upptäckt av nya autoantikroppar vid autoimmun epilepsi

Bitr.prof. Merja Laine 30 000

Hur påverkar moderns typ 1-diabetes under graviditeten barnens hälsa i vuxen ålder?

Prof. Hannele Laivuori 25 000

Graviditetshypertoni och preeklampsi som prediktorer för hjärt- och kärlsjukdomar hos kvinnor (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Anna-Elina Lehesjoki 25 000

Sjukdomsmekanismerna vid progressiv myoklonusepilepsi, EPM1 – undersökning av mikroglia-cellers dysfunktion med hjälp av möss och humana inducerade pluripotenta stamceller som forskningsmodell (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Marjatta Leirisalo-Repo 15 000

Etiologi, inflammatoriska mekanismer, kardiovaskulära komplikationer, behandling, prognos och prognostiska faktorer vid inflammatoriska ledsjukdomar

Prof. Ilmo Leivo 30 000

Nya generationens diagnostiska och prognostiska biomarkörer vid huvud- och halscancer

Doc. Nina Linder 25 000

Djupinläring för bestämning av immuncellslandskapet i hudlymfom -en retrospektiv multicenterstudie

Doc. Nina Lindfors 30 000

Karaktärisering av bioaktiva glasimplantat för behandlingen av kritiska bedefekter (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Dan Lindholm 35 000

CNPY2 – en sammanlänkade faktor mellan nervceller och oligodendrocyter i modeller av Huntingtons sjukdom och andra degenerativa tillstånd i hjärnan

Doc. Marie Lundberg 15 000

Biomarkörer som förutser rekurrens av näspolyper

Prof. Johan Lundin 45 000

Patientnära diagnostik med mobil digital mikroskopi och bildbaserad artificiell intelligens (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Kaj Metsärinne 25 000

Studien CADKID (Chronic Arterial Disease in KIDney patients) (tvåårigt forskningsanslag)

Doc. Liisa Myllykangas 30 000

Bakomliggande neuropatologiska och genetiska faktorer till vanliga neurodegenerativa sjukdomar

Prof. Antti Mäkitie 20 000

Registerbaserad utvärdering av diagnostiska markörer och alternativa behandlingsprinciper vid cancer och andra sällsynta tumörer i huvud- och halsregionen

Doc. Jaana Panelius 8 000

Patogenesen av skleroderma och nya läkemedel mot fibros

Prof. Pertti Panula 40 000

Nya receptormekanismer för hjärnans sjukdomar (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Tiina Paunio 40 000

Växelverkan mellan sömn och emotioner vid ångestsyndrom

MD Maria Perdomo 15 000

Klinisk betydelse av det mänskliga viromet

Doc. Rahul Raj 30 000

Prognos, behandling och långtidskomplikationer efter hjärnblödningar av varierande etiologi (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Ari Ristimäki 20 000

Identifiering av molekylära subgrupper inom kolorektal cancer med inverkan på diagnostiskt arbetsflöde, patientuppföljning och behandling (tvåårigt forskningsanslag)

Doc. Taisto Sarkola 30 000

Kardiovaskulär sjukdom hos barn och unga (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Markus Skrifvars 50 000

STEP CARE (Sedation, TEMperature and Pressure after CARDiac arrest and Resuscitation)

Prof. Leif Andre Sourander 35 000

DIGIPARENT - Implementering, personalisering och genetik i digitalt stödd föräldrahandledningsintervention för att förbättra mentalvårdstjänster för barn

Prof. Malin Sund 29 500

Tidig detektion och förbättrad diagnostik av bukspottkörtelcancer (tvåårigt forskningsanslag)

Bitr.prof. Lena Thorn 25 000

Åldrandets inverkan på personer med typ 1-diabetes

Doc. Tiinamaija Tuomi 30 000

Heterogeniteten av diabetes: hur ärftliga mutationer och varianter påverkar insulinsekretion vid typ 1-, typ 2- och monogen diabetes (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Bjarne Udd 35 000

Multisystemproteinopati (MSP) – molekylärbiologisk relevans för vakuolära myopatier

Doc. Carina Wallgren-Pettersson 30 000

Molekylärgenetik och patogenetiska mekanismer vid kongenitala myopatier (tvåårigt forskningsanslag)

Doc. Erika Wilkman 25 000

Studien ASSESS-SHOCK (ASSESSment of peripheral perfusion, tissue oxygen saturation, endothelial function and coagulation disorder in circulatory SHOCK) (tvåårigt forskningsanslag)

Doc. Fredrik Åberg 50 000

Fettlever och leverfibros i den finska befolkningen (tvåårigt forskningsanslag)

Prof. Karl Erik Åkerman 5 000

Effekten av hypoxi på embryonala neuroners motilitet

Prof. Pia Johanna Österlund 40 000

RAXO: en finsk populationsbaserad studie i metastatisk kolorektalcancer – hur förutspå nyttan av tarmcancerbehandling

Linda Gadd (1)

20 000

Prof. Jukka Meurman 20 000

Studier av den orala hälsans betydelse vid användning av läkemedel och läkemedlens påverkan på den orala hälsan. En registerstudie med 35 års uppföljning

Einar och Karin Stroems stiftelse (5)

51 500

Doc. Terhi J. Heino 8 000

Stamceller vid angiogenes och sårläggning

Fil.mag. Madeleine Helena Lackman 9 000

Rollen av endotelceller i utvecklingen av fettceller

MD Miia Lehtinen 7 500

Modern bilddiagnostik vid ischemisk mitralisinsufficiens

MD Pirkka Pekkarinen 20 000

Inflammation efter hjärtstillestånd i intensivvård

Prof. Heikki Vapaatalo 7 000

Det lokala renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) i mag-tarmkanalen: Den lokala aldosteronsyntesen i tarmen, reglering, fysiologisk betydelse vid elektrolyt- och vätskebalans.