

Teija Paakkola, Sini Keskinen, Pia Pohjola, Minna Toivonen, Maaret Ridanpää,
Marja Hietala ja Maria K. Haanpää

Laajojen geenitutkimusten sivu- ja sattumalöydökset

Sekvensointitekniikoiden kehittymisen myötä yksittäisten potilaiden koko perimää pystytään tarkastelemaan täysin uudella tasolla. Tietomäärän lisääntyminen tuo mukanaan myös kasvavan vastuun tutkimustulosten tarkastelussa, sillä kyseisten tutkimusten myötä myös sattuma- ja sivulöydöksiä tulee väistämättä vastaan. Sattuma- ja sivulöydösten tarkastelu tuo analyysitiimille eli perinnöllisyyslääkäreille ja sairaalageneetikoille lisähaasteita laboratorion käytännön työhön. Kansainvälisissä laajoissa potilasaineistoissa sivulöydöksiä todetaan noin 1–6 %:lla tutkituista, mikä on yhtenevä Tyks Genomiikalla todetussa noin 2,5 %:n sattuma- ja sivulöydösmäärän kanssa. Sivu- ja sattumalöydökset liittyvät usein suurentuneeseen syöpärisäkiin.

Ihmisen perimä on pakattu kromosomeihin deoksiribonukleiinihappo- eli DNA-ketjuuna, jonka toiminnallisia yksiköitä kutsutaan geeneiksi. Geenin muodostava DNA käännetään ribonukleiinihapoksi eli RNA:ksi, josta edelleen tuotetaan soluissa toimiva proteiinituote, jonka viallisuus tai puuttuminen voi johtaa taudin puhkeamiseen. Tarkasteltaessa geeniä tarkemmin DNA-tasolla, jaetaan perimän DNA yksittäisiin nukleiinihappoemäksiin (adeniini-, tyymiini-, sytosiini- ja guaniini). Genetiikan laboratorion tiimi analysoi potilaan perimää lukemalla DNA-sekvenssiä ja havaitsemalla siinä potilaan sairauden kannalta merkitykselliset emäsvirheet.

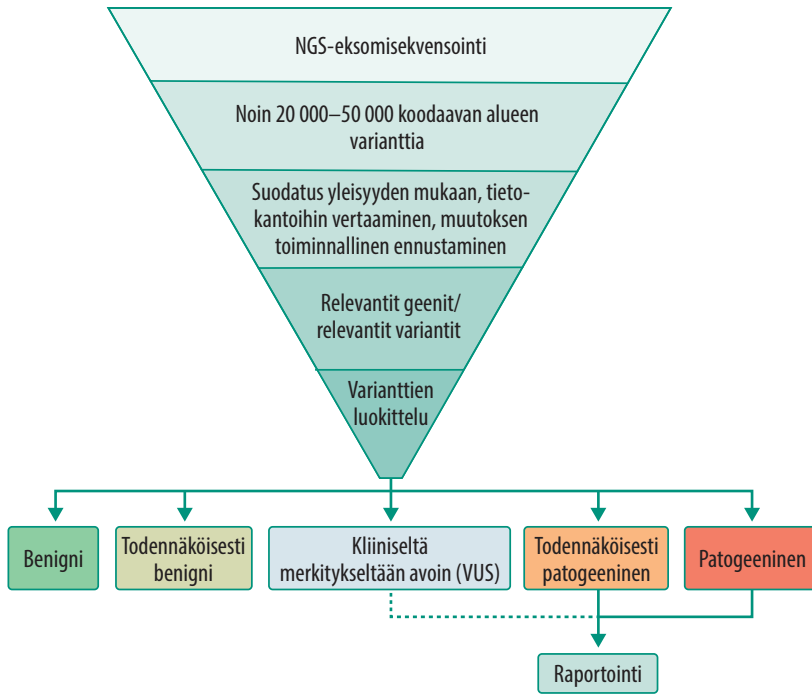
Uuden sukupolven sekvensointitekniikat (NGS, next generation sequencing) mahdollistavat yksittäisten potilaiden koko perimän tarkastelun täysin uudella tasolla. Potilaiden perimä pystytään tutkimaan yhdestä verinäytteestä vaivattomasti laboratoriossa ja tutkimus voidaan keskittää koko perimän eli genomien tutkimiseen tai ainoastaan proteiinia koodaavien geenialueiden eli eksonien tutkimiseen. Valtaosa tunnetuista sairauksista johtuukin proteiinia koodaavien geenialueiden virheistä, ja tutkimalla kyseisiä alueita tutkimus keskittyy noin 1 %:iin ihmisen koko perimäaineksesta.

Laajojen geenitutkimusten analysointi on tutkimuksen eniten aikaa vievä kokonaisuus, jossa hyödynnetään jo olemassa olevan kirjallisuuden ja tietokantoihin merkittyjen nukleiinihappoemästen eli varianttien muutoksia sekä erilaisia ennustusohjelmia (KUVA 1). Jokaisella meistä on useita tuhansia variantteja, jotka poikkeavat referenssisekvenssistä, mutta jotka eivät aiheuta sairautta vaan ovat perusta jokaisen ainutlaatuisuudelle.

Sekvensointitekniikoiden kehittymisen myötä valtavan tietomäärän lisääntyminen tuo mukanaan myös kasvavan vastuun tutkimustulosten tarkastelussa, sillä kyseisten tutkimusten myötä myös sattuma- ja sivulöydöksiä tulee väistämättä vastaan. Tutkittavilla tulee olla Suomessa tasavertainen oikeus tietää tai halutessaan olla tietämättä mahdollisia merkittäviä sattuma- ja sivulöydöksiä. Sattuma- ja sivulöydösten esiintyminen on tuonut sekä sairaalageneetikoille että perinnöllisyyslääkäreille lisähaasteita laboratorion käytännön työhön.

Tutkimuksen kysymyksenasettelu

Genomia tutkittaessa painotetaan analyysissa eri asioita tutkimuksen kysymyksenasettelusta riippuen (1). Kysymyksenasettelu voi olla



KUVA 1. NGS-analyysin varianttidatan suodattaminen ja ACMG-luokittelun variantin raportointi.

hyvin spesifinen tai kohdennettu, jolloin analyysi pystytään suorittamaan nopeasti. Esimerkiksi, jos potilaan oirekuvan myötä tutkitaan munuaissairauksia, silmän verkkokalvon rappeumaa tai kuulovikaa, pystytään sekvensointitiedon analyysi keskittämään niihin geeneihin, joiden virheet tunnetusti aiheuttavat kyseisiä tauteja. Tämän kaltaisessa kysymyksenasettelussa voidaan pyytää tehtäväksi geenipaneelitutkimus, jolloin sattuma- ja sivulöydösten riski pienenee.

Kehitysvamma- ja muihin laaja-alaisiin oireyhtymiin liittyvät kysymyksenasettelut sen sijaan ovat monimutkaisempia ja edellyttävät tarkkoja oirekuvauksia tutkittavista potilaista. Olisi tärkeää pystyä erittelemään lähetetietoihin potilaan pääoireet, jotka aiheuttavat vakavimmat ongelmat ja tarkentamaan oirekuvausta myös lievemmillä oireilla. Mitä huoleellisempi ja tarkempi lähetteen teksti on, sitä suurempi on mahdollisuus löytää todellinen taudinaiheuttaja, ja kliiniseltä merkitykseltään epäselvien löydösten määrä pienenee.

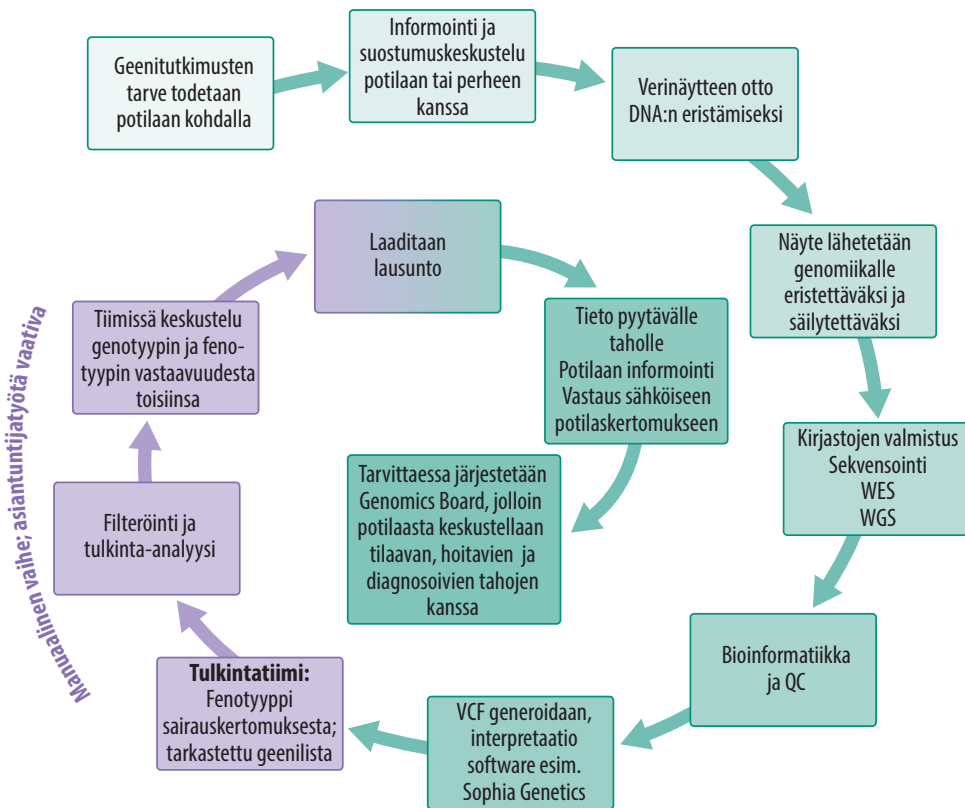
Erityisesti lapsipotilaiden kohdalla myös vanhempien tiedot ja mahdollinen vanhem-

pien lieväkin oirekuva ovat tärkeitä selvittää, jotta voidaan tutkia variantin mahdollista peiriytymistä (1). Vertailu vanhempien referensisekvenssiin auttaa sulkemaan pois harvinaisia mutta harmittomia varianteja, joista ei ole vielä olemassa tietoa kirjallisuudessa. Potilaan ja vanhempien perimän yhtäaikaista tutkimusta kutsutaan trioanalyysiksi, joka antaa heti tiedon siitä, onko todettu variantti uusi de novo-muutos vai vanhemmalta peritty variantti.

Varianttien luokittelu

Analysoitaessa varianttien patogeenisuutta, hyödynnetään ACMG-luokittelua, joka perustuu American College of Medical Genetics and Genomics perustamaan globaalisti käytettyyn luokitusjärjestelmään (KUVA 2) (2–4). Variantti voidaan luokitella viisiportaisella asteikolla; patogeeneksi, todennäköisesti patogeeniseksi, kliiniseltä merkitykseltään epäselväksi (VUS, variant of unknown significance), todennäköisesti benigniksi tai benigniksi (1,5).

Sekvenssianalyysissa potilaan kaikki variantit arvioidaan ACMG-luokittelun mukaisesti.



KUVA 2. Geenitutkimusten polku laboratoriossa ja molekyyllitason diagnoosin saavuttaminen. Kuvassa TYKS Genomiikan malli, jossa moniammatillinen analyysitiimi tekee lausunnot yhteistyössä.

Benignejä ja todennäköisesti benignejä eli harmittomia muutoksia ei raportoida, vaan ne suodatetaan pois automaattisesti. Kliiniseltä merkitykseltään epäselvien varianttien raportoinnissa tulee käyttää suurta harkintaa, sillä varianttien luokittelu voi tiedon lisääntyessä muuttua joko todennäköisesti benigniksi tai todennäköisesti patogeeneiksi. Hyvin harvinainen variantti voi jäädä VUS-löydökseksi, koska siitä ei ole olemassa riittävästi tutkimustietoa, vaikka in silico -ennusteohjelmat puoltaisivatkin variantin patogeenisuutta.

Variantin patogeenisyyden arviointi

Osa patogeenisista varianteista aiheuttaa sairauden autosomaalisesti vallitsevasti, eli sairauden puhkeamiseen riittää yksi virheellinen geenikopio, joka voidaan periä toiselta vanhemmalta tai se voi olla de novo eli uusi muutos, jota ei havaita kummallakaan vanhemmista. Sairaus

voi myös periytyä autosomaalisesti peittyvästi, jolloin patogeeminen variantti on yleensä periytynyt kummaltakin vanhemmalta. Näiden lisäksi on myös olemassa X-kromosomaalinen periytymismalli sekä mitokondriaalinen periytymisen.

Sekvenssianalyysissa periytymisen lisäksi on merkityksellistä tutkia variantin yleisyyttä eli esiintyvyyttä väestössä. Variantti voi siis olla yhdessä populaatiossa varsin yleinen ja toisessa hyvinkin harvinainen. Suomalaisten perimä erotellaan tietokannoissa omaksi entiteetiksi, koska suomalaisen tautiperimään kuuluu meillä yleistyneitä kantajuuksia tiettyihin sairauksiin, jotka puolestaan ovat muualla maailmassa harvinaisempia (6–8). Toisaalta suomalaisessa tautiperimässä on vähemmän joidenkin toisten harvinaisten sairauksien kantajia kuin muualla maailmassa yleisesti (6–8). Pääsääntö on se, että todettuja kantajuuksia ei raportoida, ellei niitä erikseen kysytä lähetteessä.

Ydinasiat

- ▶ Geenitutkimukset tulevat yleistymään lähitulevaisuudessa lähes kaikilla lääketieteen erikoisaloilla.
- ▶ Sekvensointitutkimuksilla tullaan havaitsemaan kasvavassa määrin sivu- ja sattumalöydöksiä.
- ▶ Sivulöydökset liittyvät usein suurentuneeseen syöpärisiin.
- ▶ Sivulöydös-termiä tulisi käyttää aina, kun molekyyligeneettisissä tutkimuksissa todetaan jotain sellaista, mitä ei tutkimuksella lähdetty alun perin hakemaan.

Variantin patogeenisuuden arviointi on suoraviivaista, jos variantti tunnetaan hyvin, eli silloin kun se on kuvattu kirjallisuudessa ja tietokannoissa. Toisaalta potilaan sekvenssianalyysissä voidaan havaita variantteja, joita ei ole kuvattu koskaan aikaisemmin. Tällöin variantin patogeenisuuden arviointiin hyödynnetään muun muassa *in silico* -ennusteohjelmia, joiden avulla pyritään arvioimaan variantin vaikutusta geenin luetaan ja muodostuvaan proteiinituotteeseen. Esimerkiksi usein käytetty CADD-arvo yhdistelee erilaisia ennusteohjelmia ja antaa numeerisen luvun. Mitä suurempi CADD-arvo on, sitä todennäköisemmin kyseinen variantti sopii patogeenisiksi.

Yleisesti voidaan sanoa, että variantin arvioinnissa pyrkimyksenä on selvittää, onko kyseessä harmiton variantti vai sairauden kantalta merkityksellinen variantti. Toisaalta on myös pohdittava, onko kyseessä kausaalinen oireet selittävä variantti vai raportoitava sivu- tai sattumalöydös. Sivu- ja sattumalöydöksinä raportoidaan pääasiassa vain patogeenisiksi tai todennäköisesti patogeenisiksi määrittävät variantit. VUS-luokan sivu- ja sattumalöydöksiä ei raportoida.

Sivu- ja sattumalöydökset

ACMG- on linjannut tällä hetkellä 78 geenii (ACMG SFv.3.1), jotka ovat lääketieteellises-

ti merkittäviä, ja näiden geenien geenivirheiden kantajille on olemassa erilliset suositukset muun muassa seurannasta, hoidosta tai riskiä vähentävistä toimenpiteistä (3,4). Sivulöydöksellä tarkoitetaan eksomi- tai genomitutkimuksessa tutkittavalla todettavaa patogeenista tai todennäköisesti patogeenista varianttia jossakin 78:sta ACMG-listan geenistä, joka ei liity potilaan senhetkiseen oirekuvaan. ACMG-listan geenien variantit voidaan tutkia laajan sekvensointitutkimuksen (yleisimmin eksomitutkimuksen) yhteydessä. Ennen eksomitutkimusta pyydetään aina kirjallinen suostumus, jossa kysytään henkilön kantaa mahdollisten sivulöydösten raportointiin. Sivulöydösten analysointi on siten aktiivinen prosessi, ja tutkittava päättää millaista tietoa hän haluaa vastaanottaa. Suurin osa suomalaisista tutkittavista haluaa tietää sivulöydökset.

Kansainvälisissä laajoissa potilasaineistoissa sivulöydöksiä on todettu noin 1–6 %:lla tutkituista (4,9–15). Ison-Britannian biopankin laajassa tutkimuksessa (yli 49 000 osallistujaa) todettiin raportoitava sivulöydös 2 %:lla tutkitavista (16). Suurin osa niistä oli patogeenisia tai todennäköisesti patogeenisia variantteja geneissä, joihin liittyy suurentunut riski sairastua tiettyihin syöpiin. Yleisimmät sivulöydökset olivat *BRCA2*-, *BRCA1*-, *PMS2*- ja *MSH6*-geneissä (16). Seuraavaksi yleisimpänä olivat *LDLR*-geenin variantit, jotka liittyivät perinnölliseen hyperkolesterolemiaan ja sydänsairauksiin liittyvät variantit erityisesti *KCNQ1*-, *PKP2*- ja *MYBPC3*-geneissä (16).

Sattumalöydöksellä tarkoitetaan patogeenista tai todennäköisesti patogeenista varianttia, joka havaitaan pääoireen syyn selvittämisen yhteydessä sattumalta. Sattumalöydös ei liity potilaan fenotyyppiin eikä selitä hänen oireitaan, vaan kyseessä on sattumalta löytynyt variantti, joka liittyy johonkin toiseen sairauteen tai oireeseen. Sattumalöydösten raportointi harkitaan aina potilas- ja tapauskohtaisesti (1,17).

Sivu- ja sattumalöydökset Tyks Laboratorioissa

Valtaosa Tyksin genomiikan laboratorioissa perinnöllisten sairauksien tutkimusten yhtey-

dessä todetuista sivulöydöksistä on havaittu trioeksomitutumuksissa, joissa lapsipotilas ja hänen terveet vanhempansa on tutkittu lapsen sairauden selvittämiseksi. Yleisimmät sivulöydökset ovat olleet syöpäalittiuden riskiä lisäävät patogeeniset variantit terveillä vanhemmilla.

Kaikkiaan sivu- ja sattumalöydöksiä on todettu Tyksin genomiikalla noin 2,5 %:lla tutkituista. Syöpäalittiuden riskiä lisääviä patogeenisiä variantteja todettiin sivulöydöksenä 0,8 %:lla tutkituista *APC*-, *MSH6*- ja *BRCA1*-geeneissä. Sattumalöydöksenä havaittiin 0,5 %:lla *CHEK2*-geenin patogeenisiä variantteja. *CHEK2*-geenivirhe liittyy keskisuureen syöpäriskiin, mutta myös sukuhistoria sekä muut perinnölliset tekijät vaikuttavat kokonais-syöpäriskiin.

Maturity onset diabetes of the young (MODY) -tautiin liittyviä patogeenisiä variantteja todettiin sivulöydöksenä 0,5 %:lla *GCK*-, *HNF4A*- ja *PDX1*-geeneissä. Pitkä QT -oireyhtymään liittyvässä *KCNE1*-geenissä sivulöydöksiä havaittiin 0,2 %:lla tutkituista. Lisäksi 0,2 %:lla tutkituista todettiin sivulöydös *RYR1*-geenissä, joka liittyy malignin hypertermian riskiin.

Sattumalöydöksenä todettiin myös 0,3 %:lla kromosomin 16 lyhyen käsivarren osittainen duplikaatio (16p11.2), joka ei kuitenkaan sopinut selittämään potilaalle tilatun tutkimuksen kysymyksenasettelussa mainittuja oireita. Osa kromosomistossa todettavista kopiolumuutoksista (erityisesti duplikaatioista) liittyvät pienen penetranssin neurokognitiivisiin ja neuropsykiatrisiin ongelmiin altistaviin tekijöihin, mutta näiden raportoimisesta ei ole olemassa mitään kansainvälisiä ohjeistuksia. Farmakogenetiikkaan liittyviä variantteja ei ole raportoitu sattumalöydöksinä.

Esimerkki sattumalöydöksestä

Eksomitutkimuspyyntö oli tehty pienen lapsen kehitysviiveen/kehitysvamman vuoksi, eikä potilaalla epäilty kuulovikaa. Eksomitutkimuksessa todettiin kuitenkin patogeeninen variantti geenissä, jonka virheet aiheuttavat progredioivan, tyyppillisimmin kouluiässä alkavan kuulovian. Punnitsimme variantin raportoimista,

koska eksomitutkimuksen syynä ei ollut kuulonheikkenemää. Oli kuitenkin ilmeistä, ettei potilas kehitysvamman vuoksi osaisi tuoda kovin selkeästi esille kuulon heikkenemistä. Vaikka potilaalla ei ollut todettu kuulovikaa, päädyimme raportoimaan tämän löydöksen, jotta hänen kuuloaan voidaan seurata tarkemmin ja kuulon kuntoutus osataan aloittaa ajoissa.

Kuinka sivu- ja sattumalöydöksiin tulisi suhtautua?

Potilaan hoidon kannalta on tärkeää puntaroida sattumalöydöksen merkitystä. On ratkaisevaa, millainen löydös on kyseessä ja mikä sen vaikutus potilaan elämäntilanteessa on. Esimerkiksi kuulonalenemaan liittyvien geenien tutkimuksessa voidaan parivuotiaalla tytöllä tai kaksikymmentävuotiaalla miehellä todeta *STRC*-geenin deleetion yhteydessä myös *CATSPER2*-geenin deleetio, joka miehillä aiheuttaa hedelmättömyyttä (18). Tiedolla ei ole käytännössä merkitystä ensimmäiselle potilaalle, mutta jälkimmäisen kohdalla asia voi olla relevantti. Tässä tapauksessa sattumalöydöksen raportoiminen on selkeää, koska kyseessä on vierekkäisten geenien deleetio, jolloin diagnostista löydöstä ei voi raportoida kertomatta deleetion laajuutta. Tiedon välittäminen potilaalle on merkittävässä roolissa.

Vaikka potilas tai vanhemmat voisivat alkuun kokea tiedon sivulöydöksestä raskaana tai ahdistavana, asia kuitenkin yleensä kääntyy positiiviseksi tai neutraaliksi hyvän ja selkeän neuvonnan jälkeen. Mikäli esimerkiksi lapsen kehitysvamman selvittelyiden yhteydessä todetaan nuori äiti *BRCA1*- tai *BRCA2*-geenivirheen kantajaksi, hänet voidaan ohjata asianmukaisesti seurantoihin, jolloin mahdollinen syöpä voidaan havaita jo hyvin alkuvaiheessa. Sivulöydöksen raportoiminen hyödyttää usein myös sukulaisia. Sukulaisille voidaan tarjota kattavan perinnöllisyysneuvonnan jälkeen enustavaa geenitutkimusta, ja heidät voidaan ohjata tarvittaessa seurantojen piiriin.

ACMG-luokitusjärjestelmän mukaisesti raportoitaviin 78 geeniin liitettyihin sairauksiin on olemassa joko hoito- tai seurantasuositus (3,4). Sivulöydösten raportoimisen tarkoitus

on, että geenivirheestä tietoinen henkilö voi halutessaan osallistua tarvittaviin seurantoihin tai saada asianmukaista hoitoa (1). Esimerkiksi periytyvän syöpäalittiuden kohdalla, suurentuneesta syöpäriskistä tietäminen mahdollistaa riittävän seurannan. Sivu- ja sattumalöydösasiaa ei kuitenkaan ehkä tule miettiä tarpeeksi silloin, kun tutkimuksiin lähdetään esimerkiksi kehitysvammaisen lapsen kohdalla, jossa terveiden vanhempien näytteet toimivat verrokinäytteinä. Vanhempi ei ehkä huomaa ajatella, että tutkimuksessa voi paljastua jotain relevanttia tietoa hänestä itsestään tai muista perheenjäsenistä. Sivu- ja sattumalöydösten mahdollisuudesta on tärkeää aina keskustella kiireettömästi potilaan ja perheen kanssa ennen kuin laajoja geenitutkimuksia pyydetään.

Sivu- ja sattumalöydösten raportoimiseen ei ole Suomessa olemassa valtakunnallisia suosituksia. Ei ole myöskään kansallista konsensusta siitä, milloin tulisi puhua sivu- ja milloin sattumalöydöksestä. Kirjoittajakunta ehdottaa, että olisi selkeämpää käyttää vain yhtä termiä. Ehdotuksemme on, että jatkossa käytetään sivulöydös-termiä kaikista raportoitavista löydöksistä, joita tutkimuksella ei primaaristi lähdetty hakemaan. Kansainvälisissä laboratorioissa ja eri mantereiden välillä on merkittäviä suhtautumiseroja siinä, miten kertynyttä tietoa tulisi tai ei tulisi käyttää ohjaamaan potilaan hoitoa (1,3,4).

On tärkeää pohtia geenitutkimusten eettisiä näkökohtia ja ottaa huomioon potilaan oikeudet tietää halutessaan merkitykselliset löydökset omasta perimästään. Välillä ei ole helppoa arvioida, mikä on potilaan kohdalla merkityksellinen löydös, ja näissä tilanteissa laboratorioissa toimiva perinnöllisyyslääkäri on vastuullisessa roolissa siinä, mikä on lopulta merkityksellistä raportoida potilaan kohdalla.

Tarvittaessa laboratorioissa toimiva lääkäri voi konsultoida hoitavaa lääkärää, mikäli kokee, että pelkästään lähetetietojen perusteella ei voida ottaa kantaa löydöksen merkityksellisyy-

teen. Potilaalle merkityksettömän tiedon välittäminen voi tuottaa vain huolta. Potilaalla on myös oikeus olla halutessaan tietämättä merkityksellisiäkin löydöksiä, jolloin laboratorion on velvollisuus kunnioittaa potilaan toivetta.

Lopuksi

NGS-tekniikalla saavutettava analyysitulosten tietomäärä on valtava, ja sen myötä potilailla tullaan havaitsemaan yhä enemmän sivulöydöksiä. Tiedon lisääntyminen edellyttää väistämättä eettistä pohdintaa ja linjauksia sen suhteen, millaisia patogeenisiä variantteja lausutaan unohtamatta potilaan toiveita siitä, millaista tietoa hän haluaa vastaanottaa.

Parhaimmassa tilanteessa sekä hoitava lääkäri että tutkittava ymmärtävät, millaista tietoa sekvensointitutkimuksessa voi tulla vastaan. Periaatteessa tutkimuksessa voi paljastua jotain täysin yllättävää; esimerkiksi alttius syöpäriskille kuolonheikkenemän yhteydessä. Tällainen tieto ei ole välttämättä itsestäänselvyys niin tutkimuksen tilaajalle kuin tutkittavallekaan, sillä elämme murrosvaihetta, jonka myötä sekvensointitutkimukset tulevat yleistymään kaikilla lääketieteen erikoisaloilla ja myös tutkittavat tulevat olemassa olevan tiedon myötä valvutuneemmiksi ja osaavat pyytää perimän tutkimuksia enemmän.

Tärkeintä olisi tietoisesti ennakoita raportoitavan tiedon mahdollista sisältöä, jotta päätöksen teko tutkimukseen suostuttaessa olisi tutkittavalle aidosti mahdollinen. Sekvensointitutkimusten myötä tutkittava voi hyötyä merkittävästi analyysituloksista, sillä niiden tarkoitus ei ole hämmentää vaan tuoda konkreettista tietoa ja antaa molekyyli-tason diagnoosi oireille. Sivulöydökset, jotka voivat esimerkiksi liittyä suurentuneeseen syöpäriskiin, mahdollistavat nopean reagoinnin ja seurannan sekä auttavat siten tutkittavan elämänlaatua ja hoitoon pääsyä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Katz AE, Nussbaum RL, Solomon BD, ym. Management of secondary genomic findings. *Am J Hum Genet* 2020;107:3–14.
2. American College of Medical Genetics and Genomics. About us. ACMG 2021.
3. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, ym. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2022;24:1407–14.
4. Miller DT, Lee K, Gordon AS, ym. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*;23:1391–8.
5. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, ym. 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;19:249–55.
6. Norio R. Finnish Disease Heritage I: characteristics, causes, background. *Hum Genet* 2003;112:441–56.
7. Norio R. The Finnish Disease Heritage III: the individual diseases. *Hum Genet* 2003;112:470–526.
8. Norio R, Perheentupa J NH. Hereditary diseases in Finland; rare flora in rare soil. *Ann Clin Res* 1973;5:9–41.
9. Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD, ym. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res* 2015;25:305–15.
10. Yang Y, Muzny DM, Xia F, ym. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA* 2014;312:1870–9.
11. Retterer K, Juusola J, Cho MT, ym. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med* 2016;18:696–704.
12. Schwartz MLB, McCormick CZ, Lazzeri AL, ym. A model for genome-first care: returning secondary genomic findings to participants and their healthcare providers in a large research cohort. *Am J Hum Genet* 2018;103:328–37.
13. Dewey FE, Murray MF, Overton JD, ym. Distribution and clinical impact of functional variants in 50,726 whole-exome sequences from the DiscovEHR study. *Science* 2016;354:aaf6814.
14. Tang CS, Dattani S, So M, ym. Actionable secondary findings from whole-genome sequencing of 954 East Asians. *Hum Genet* 2018;137:31–7.
15. Arslan Ateş E, Türkyilmaz A, Yıldırım Ö, ym. Secondary findings in 622 Turkish clinical exome sequencing data. *J Hum Genet* 2021;66:1113–9.
16. Van Hout CV, Tachmazidou I, Backman JD, ym. Exome sequencing and characterization of 49,960 individuals in the UK Biobank. *Nature* 2020;586:749–56.
17. Ackerman SL, Koenig BA. Understanding variations in secondary findings reporting practices across U.S. genome sequencing laboratories. *AJOB Empir Bioeth* 2018;9:48–57.
18. Nishio S, Usami S. Frequency of the STRC-CATSPER2 deletion in STRC-associated hearing loss patients. *Sci Rep* 2022;12:634.

TEIJA PAAKKOLA, FT, erik.sairaalageneetikko

Tyks, Genomiikka, VSSHP

SINI KESKINEN, LL

PIA POHJOLA, FT, sairaalageneetikko

MINNA TOIVONEN, FT, sairaalageneetikko

MAARET RIDANPÄÄ, dos., sairaalageneetikko

Tyks, Genomiikka, Laboratoriotuotimialue, VSSHP

MARJA HIETALA, Dos, perinnöllisyyslääketieteen el

Tyks, Kliininen genetiikka, Medisiininen tuotimialue VSSHP

MARIA K. HAANPÄÄ, LT, oyl, perinnöllisyyslääketieteen el

Tyks, Genomiikka, Laboratoriotuotimialue, VSSHP

Tyks, kliininen genetiikka, Medisiininen tuotimialue, VSSHP

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT

Eveliina Salminen ja Eeva-Riitta Savolainen

VASTUUTOIMITTAJA

Helka Parviainen

SIDONNAISUUDET

Teija Paakkola: Ei sidonnaisuuksia

Sini Keskinen: Ei sidonnaisuuksia

Pia Pohjola: Ei sidonnaisuuksia

Minna Toivonen: Ei sidonnaisuuksia

Maaret Ridanpää: Ei sidonnaisuuksia

Marja Hietala: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amicus)

Maria K. Haanpää: Ei sidonnaisuuksia