



**TURUN
YLIOPISTO**

**Laajat uuden sukupolven NGS-pohjaiset
eksomitutkimukset Turun yliopistollisen
keskussairaalan genomiikan laboratoriossa 2020–
2023**

Tyks Genomiikka
Syventävien opintojen opinnäytetyö

Laatija:
Lilli Mäkelä

01.03.2026
Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen opinnäyte

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Lääketieteen lisensiaatti, kliininen genetiikka

Tekijä: Lilli Mäkelä

Otsikko: Laajat uuden sukupolven NGS-pohjaiset eksomitutkimukset Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratoriossa 2020–2023

Ohjaaja: LT, osastonylilääkäri, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri Maria Haanpää

Sivumäärä: 34 sivua, 3 viitesivua, 4 liitesivua

Päivämäärä: 01.03.2026

Eksomisekvensointitutkimuksilla tarkoitetaan laajoja NGS-menetelmällä toteutettavia geneettisiä tutkimuksia, joissa sekvensoidaan ihmisen proteiineja koodaava alue eli eksomi. Kliinisen eksomin tutkimuksessa sekvensoidaan ainoastaan jo ennalta sairautta tai oireyhtymää aiheuttaviksi tunnetut geenit, ja koko eksomin tutkimuksessa tutkitaan koko eksomi. Eksomitutkimuksia käytetään silloin, kun potilaalla epäillä geneettistä sairautta, mutta tämän oirekuva ei kuitenkaan selkeästi sovi mihinkään tiettyyn oireyhtymään tai sairauteen. Erityisesti lapsipotilaiden kohdalla eksomianalyysia voidaan tarkentaa tutkimalla lapsen ja vanhempien näytteet yhdessä. Tällöin puhutaan trio-eksomitutkimuksesta, jossa verrataan lapsella esiintyviä variantteja vanhemmillä esiintyviin.

Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli tarkastella Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratorion tilattujen eksomisekvensointitutkimusten käyttöä vuosina 2020–2023. Tarkoituksena oli selvittää tutkimusten diagnostinen saanto sekä se, kuinka monen potilaan kohdalla eksomitutkimuksen avulla päästiin tarkkaan molekyylogeneettiseen diagnoosiin. Tutkimuksen avulla saadaan lisää informaatiota myös eksomitutkimusten kohdentamisesta, tutkimusten tuloksista ja poikkeavan tuloksen saaneiden tutkittavien oirekuvasta. Tutkimusaineistoon kuuluvat ne Turun yliopistollisessa keskussairaalassa hoidossa olleet potilaat, joista on tilattu eksomitutkimus aikavälillä 25.3.2020–30.5.2023.

Kyseisellä aikavälillä Turun yliopistollisen keskussairaalan sisältä tilattuja tutkimuksia tehtiin 798 kappaletta. Tutkittavista tasan puolet olivat index-potilaita, ja loput olivat trio- tai duo-tutkimusten vanhempia. 399:stä index-potilaasta 138:n tutkimustulos oli poikkeava, eli kaikkien aikavälillä toteutettujen index-potilaiden eksomisekvensointitutkimusten diagnostisen saanto oli 35 %. Diagnostinen saanto vaihteli eri tutkimuskoodilla välillä 33–58 %, ja paras saanto todettiin olleen koko eksomin trio-tutkimuksella.

Sekvensointitutkimuksissa löytyneiden poikkeavien geenivarianttien todettiin assosioituvan potilaiden oirekuvaan pääosin melko hyvin. Kaikista eksomitutkimusten poikkeavista löydöksistä jopa 75 % selitti potilaan oirekuvan joko kokonaan tai osittain. Eri tutkimuskoodien vastaavat osuudet vaihtelivat välillä 50–100 %. Kliinisen eksomin duo-tutkimusten löydökset selittivät oirekuvan useimmin, ja koko eksomin trio-tutkimusten löydökset harvimminkin.

Diagnostisten saantojen vertailu aiempien tutkimusten vastaaviin todettiin hankalaksi, sillä aihetta on tutkittu aiemmin lähinnä oirelähtöisin tutkimusasetelmin. Vastaavia yhden laboratorion kaikkia potilaita koskevia tutkimuksia ei ole juurikaan saatavilla. Koko eksomin sekvensointitutkimuksissa todetut geenivariantit assosioituivat tutkittavan oirekuvaan kliinisen eksomin tutkimuksissa todettuja löydöksiä harvemmin. Tähän vaikuttaa koko eksomin tutkimusten vähäinen määrä tutkimusaineistossa sekä se, että näissä tutkimuksissa löydöksiä voidaan todeta myös niissä geneeissä, joiden merkitystä ei yleensä vielä tunneta.

Avainsanat: eksomisekvensointitutkimus, kliininen eksomi, koko eksomi, CLINEXOM, WES

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
1.1	Ihmisen perimäaines ja eksomi	4
1.2	Geenimutaatiot ja niiden ilmeneminen	4
1.3	Eksomitutkimukset	5
1.4	Duo- ja trio-eksomitutkimukset	6
1.5	Eksomitutkimuksen tekninen suorittaminen	6
1.6	Vastausten tulkinta	7
1.7	Sivulöydökset	8
1.8	Muita genetiikan tutkimuksia	9
2	Tavoitteet	10
3	Aineisto ja menetelmät	11
3.1	Aineiston kerääminen ja käsittely	11
3.2	Tilattujen tutkimusten lukumäärä	11
4	Tulokset	14
4.1	Eksomisekvensointitutkimusten vastaukset	14
4.2	Poikkeavien löydösten jakauma	15
4.3	Tutkittavat, joiden löydös oli poikkeava	19
4.4	Tutkimusten tilaamisen syy ja niitä pyytäneet tahot	22
4.5	Aiemmat potilaille tehdyt tutkimukset	24
4.6	Poikkeavan löydöksen vaikutus diagnostiikkaan	26
4.7	Duo- ja trio-tutkimusten vanhempien tulokset	27
5	Pohdinta	31
6	Johtopäätökset	35
	Lähteet	37
	Liitteet	40
	Liite 1. Tutkimusta varten potilastietojärjestelmästä kerätyt tiedot	40
	Liite 2. Esimerkkejä poikkeavaksi todetuista geeneistä ja diagnooseista	42

1 Johdanto

1.1 Ihmisen perimäaines ja eksomi

Ihmisen solujen tumissa sijaitseva perimäaines koostuu kaksijuosteisesta deoksiribonukleinihaposta eli DNA:sta. Se sisältää geenejä, jotka toimivat kaikkien kehon proteiinien rakennusohjeina. Näitä proteiinia koodaavia geenejä on uusimpien arvioiden mukaan ihmisen genomissa 19 000–20 000, eikä läheskään kaikkien tehtävää vielä tunneta. Eri ihmisten perimäaineksessa on havaittavissa runsaasti pieniä eroavaisuuksia, jotka tekevät jokaisesta ihmisestä uniikin yksilön. Näistä muutoksista suurin osa on luonteeltaan harmittomia. Yli 5 000 ihmisperimän geeniä yhdistetään kuitenkin yhden geenin aiheuttamaan sairauteen. Näistä yksittäisistä geneista on olemassa jopa kymmeniä tuhansia eri geenivariantteja, joista osan tiedetään olevan patogeenisiä eli sairautta aiheuttavia (aiemmin käytettiin termiä ”mutaatio”). Esimerkiksi lisääntyneeseen syöpäriskiinkin liittyvästä BRCA1-geenistä tunnetaan noin 34 000 geenivarianttia, joista yli 2 000 on patogeenisiä. [1]

Geenistä valtaosa ei osallistu proteiinien koodaamiseen ollenkaan. Näitä osia kutsutaan introneiksi. Osa proteiineja koodaamattomista DNA-molekyylien osista osallistuu muun muassa geenien säätelyyn ja ilmenemiseen. Niiden tarkoitus perimän osana on kuitenkin edelleen osittain tuntematon. [2] Ihmisen perimän geneista alle 2 % muodostuu proteiinien rakennusohjeita sisältävistä eksoneista, joiden merkitys on erilaisten geneettisten sairauksien kannalta hyvin oleellinen. [3, 4] Tätä ihmisen perimäaineksen proteiineja koodaavaa kokonaisuutta kutsutaan termillä eksomi.

1.2 Geenimutaatiot ja niiden ilmeneminen

Geenit muodostava DNA-juoste koostuu deoksiriboosiyksiköistä, fosforihaposta sekä typpiämäksistä. Typpiämäksset kiinnittyvät toisiinsa vetysidoksin muodostaen emäspareja, joiden myötä syntyy molekyylin kaksijuosteinen rakenne. Typpiämäksiä on neljä: adeniini, guaniini, sytosiini ja tyymiini. Emästen järjestys ketjussa määrää geenin koodaaman proteiinin aminohappojärjestyksen. Geenimutaatio tarkoittaa yksinkertaisimmillaan DNA:n yhden tai useamman emäksen muutosta, jonka myötä geenin emäjärjestyksen määräämän proteiinin aminohappojärjestys voi muuttua. Osa näistä muutoksista on merkityksettömiä ihmisen ilmiänsun eli fenotyypin kannalta, mutta osa voi muuttaa geenin luentaa merkittävästi aiheuttaen monogeenisen sairauden.

Useimmista geneistä on ihmisen genomissa kaksi vastinparia. Kumpikin geenikopio sijaitsee eri vastinkromosomissa, joista toinen peritään äidiltä ja toinen isältä. Geenivirhe on siis mahdollista periä kummalta tahansa vanhemmalta. Tämän lisäksi uusia geenivirheitä syntyy yksilön omassa genomissa ituradan kehittymisen aikana. Geneettiset sairaudet voivat periytyä eri tavoin, mm. osa on resessiivisiä eli peittyviä ja osa dominantteja eli vallitsevia. Dominantti vastinpari peittää alleen resessiivisen alleelin vaikutuksen niin, ettei resessiivisen alleelin vaikutus näy fenotyypissä ollenkaan. Tällöin yksilön genomissa on geenistä kaksi erilaista versiota, eli genomi on tämän geenin suhteen heterotsygoottinen. Resessiivisesti periytyvän ominaisuuden näkyminen fenotyypissä vaatii sen, että molemmissa vastinkromosomeissa on samassa lokuksessa sama, resessiivinen alleeli. Mikäli geenin molemmat alleelit ovat identtisiä, perimä on sen geenin suhteen homotsygoottinen. Harvinaista tilannetta, jossa geenin molemmat alleelit ovat peräisin samalta vanhemmalta, kutsutaan uniparentaaliseksi disomiaksi.

Ihmisen genomissa on 22 paria autosomaalisia kromosomipareja ja yksi pari sukupuolikromosomeja, jotka ovat biologisella naisella tyyppiä XX ja miehellä XY. Siispä miehen sukupuolikromosomeissa X ja Y sijaitsevista geneistä on olemassa vain yksi kopio. Tämä hemitsygoottinen ilmenemistapa johtaa siihen, että etenkin miehen X-kromosomissa esiintyvien resessiivisten alleelien vaikutus näkyy aina fenotyypissä. Tämän myötä X-kromosomaalisesti periytyvien sairauksien ilmiäisy näkyy kaikilla geenivirhettä kantavilla miehillä. Naisilla sama ominaisuus näkyy fenotyypissä ainoastaan silloin, kun perimä on kyseisen geenivirheen suhteen homotsygootti.

1.3 Eksomitutkimukset

Eksomitutkimus on laaja NGS-menetelmällä toteutettava geneettinen tutkimus, jossa sekvensoidaan koko ihmisen proteiineja koodaava eksomi (Next Generation Sequencing, massiivinen rinnakkaissekvensointi.) Koko genomien sekvensoinnissa sekvensoidaan tutkittavan koko genomi, eli myös sen introniset alueet. Eksomitutkimuksia käytetään etenkin silloin, kun potilaalla epäillään geneettistä sairautta, mutta tämän oirekuva ei selkeästi sovi mihinkään tiettyyn oireyhtymään tai sairauteen. Eksomitutkimusta suositellaan nykyään käytettäväksi ensilinjan tutkimuksena epäselvän kehitysvamman etiologisissa selvittelyissä. [5]

Nykyään Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratoriossa on käytössä koko eksomin sekvensointitutkimus, jossa sekvensoidaan nimensä mukaisesti tutkittavan koko

eksomi. Aiemmin käytössä oli myös kliinisen eksomin tutkimus, joka kattoi ainoastaan ennalta tunnetut, sairautta tai oireyhtymää aiheuttavat geenit. Kliinisen eksomin sisältö (geenien lukumäärä) muuttui sitä mukaa, kun uusia sairauksiin yhteydessä olevia genejä löytyi. Kliinisen eksomitutkimuksen sisältö vaihtelee eri laboratorioissa. Tyksin genomiikan laboratorion kliinisen eksomin tutkimus sisälsi käytössä ollessaan noin 5500 geeniä. Kliinisen eksomin tutkimusten tekeminen loppui Tyksin genomiikan laboratoriossa lokakuussa 2024, jolloin siirryttiin kokonaan koko eksomin sekvensointitutkimukseen [6, 7]. Koko genomien tutkimusta ei ole vielä vuonna 2026 tarjolla rutiinidiagnostiikassa Tyksin genomiikan laboratoriossa, mutta validaatio on sen suhteen menossa.

1.4 Duo- ja trio-eksomitutkimukset

Eksomitutkimus voidaan suorittaa sekvensoimalla ainoastaan tutkittavan henkilön eli index-potilaan genomi (solo-tutkimus), ja seulomalla siitä oirekuvaan mahdollisesti liittyvät poikkeavat variantit tai sekvenssimuutokset. Erityisesti lapsipotilaiden kohdalla eksomianalyysiä voidaan tarkentaa sekvensoimalla samalla myös lapsen vanhempien näytteet. Tällöin puhutaan trio-eksomitutkimuksesta, jossa potilaan näytteessä todettuja geenimuutoksia verrataan kummankin vanhemman näytteestä todettuihin muutoksiin. Trio-eksomitutkimusten diagnostinen osuvuus on parempi verrattuna pelkkään potilaan oman näytteen tutkimiseen. Lisäksi hankalasti tulkittavat muutokset saadaan luokiteltua tarkemmin, kun potilaan löydöksiä saadaan vertailtua vanhempien tuloksiin. [8] Vanhempien tutkiminen antaa lisätietoa etenkin niissä tapauksissa, joissa löytynyt geenivariantti ei ole aiemmin tunnettu tai sen merkitys sairauden aiheuttajana on epäselvä. Duo-tutkimus puolestaan tarkoittaa tilannetta, jossa vertailunäyte on saatu vain tutkittavan toiselta vanhemmalta. Tällöin toinen vanhempi on menehtynyt, kieltäytynyt osallistumasta tutkimukseen tai hänestä ei jostain muusta syystä olla saatu näytettä tutkittavaksi. Duo- ja trio-eksomitutkimuksen voi tilata tutkittavan potilaan vanhempien oirekuvasta huolimatta. Vanhemmilla voi olla samankaltaisia oireita kuin potilaalla itsellään, tai vanhemmat voivat olla täysin terveitä.

1.5 Eksomitutkimuksen tekninen suorittaminen

Eksomitutkimuksen tutkimusläheteessä on tärkeä kuvata potilaan oirekuva, kliiniset esitiedot ja mahdollinen sukuhistoria oleellisin osin mahdollisimman tarkkaan. Näiden tietojen avulla sekvensoidun perimän löydöksiä tarkasteltaessa voidaan keskittyä tarkemmin oirekuvan kannalta oleellisiin sekvenssimuutoksiin. Tutkimusta tilattaessa tutkittavan tulee täyttää

suostumuslomake NGS-pohjaista eksomisekvensoitintutkimusta varten. Tällöin tulee ilmoittaa myös se, haluaako tutkittava tietoonsa myös mahdolliset oirekuvaan liittymättömät sivulöydökset (kts. kohta 1.7).

Tutkimusmenetelmänä käytetään NGS-sekvensointia, joka on kattoterminä useille DNA:n sekvensoinnissa käytettäville metodeille. [9] Menetelmällä ei voida tunnistaa kaikkia tautia aiheuttavia muutoksia, kuten toistojaksomutaatioita, uudelleenjärjestäytymiä tai matalasteisia mosaiikkimuotoisia muutoksia. Menetelmällä havaitaan yhden emäksen muutokset, pienet insertiot ja deleetiot sekä yli kahden eksonin kokoiset kopiolumuutokset. Tutkimus sisältää myös mitokondriaaliset geenit.

Eksomitutkimus suoritetaan yleensä eristämällä DNA-näyte verinäytteestä. Tietyissä tapauksissa näyte on mahdollista ottaa myös muista kudoksista, kuten ihobiopsiasta, lapsivedestä tai istukanäytteestä. Ihonäyte on erityisen suositeltava niillä potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet allogeenisen eli vieraasta luovuttajasta saadun kantasolusiirron. [5]

Eksomin sekvensointiin vaaditaan näytteeksi 3 ml EDTA-verta. Vastasyntyneistä 0,5 ml:n suuruinen näyte on riittävä. Tutkimuksen tulosten valmistumisessa kestää normaalisti noin kahdeksan viikkoa, kiireisenä tilattuna 15 arkipäivää. [6, 7]

1.6 Vastausten tulkinta

Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratoriossa sairaalageneetikot arvioivat ja tulkitsevat eksomitutkimusten löydökset perinnöllisyyslääkärinä konsultoiden. Eksomista tarkastellaan tutkittavalla todettuun oirekuvaan mahdollisesti liittyviä variantteja tai sekvenssimuutoksia, sekä tutkittavan toiveen mukaan myös tämän terveyteen vaikuttavia sivulöydöksiä. Erilaisten geenivarianttien merkityksen tulkinta on toisinaan haastavaa, sillä löydökset voivat olla hyvin harvinaisia. Niiden vaikutuksesta solutasolla tai syy-yhteydestä sairauteen tai oireisiin ei ole välttämättä aina saatavilla varmaa tietoa.

Eksomitutkimuksen tulokset ilmoitetaan American College of Medical Genetics (ACMG) -järjestön kehittämän viisiportaisen järjestelmän avulla. Löydöksen vaikeusasteen määrittämisessä käytetään ACMG:n suosittelemaa menetelmää, joka perustuu tiettyihin ennalta määritettyihin kriteereihin. Löydetyn geenivariantin ominaisuudet ja kirjallisuudesta löydetty tiedot täyttävät kriteereitä, jotka voivat tukea eri todennäköisyyksillä joko löydöksen benigniä tai patogeenistä merkitystä. Täyttyvien kriteerien tyyppiä ja määrää tarkastelemalla voidaan määrittää poikkeavan löydöksen vaikeusaste. [10] Löydökset luokitellaan viiteen kategoriaan:

benigni (1), todennäköisesti benigni (2), epäselvä merkitys (variant of uncertain significance VUS, 3), todennäköisesti patogeeninen (4) ja patogeeninen (5). [11] Pääsääntö on, että eksomitutkimuksessa todetuista varianteista benignit ja todennäköisesti benignit (ACMG 1–2) jätetään raportoimatta, sillä ne ovat potilaan sairauden kannalta merkityksettömiä. Näin ollen tutkimuksessa todetuista löydöksistä raportoidaan vain ne variantit, jotka luokitellaan merkitykseltään epäselviksi, todennäköisesti patogeenisiksi tai patogeenisiksi (ACMG 3–5). ACMG-luokkaan 3 (VUS) kuuluvien löydösten kohdalla käytetään tarkkaa harkintaa sen suhteen, kannattaako kyseinen variantti raportoida poikkeavana. Kts. kuva 1.



Kuva 1 Eksomitutkimuksen löydökset jaetaan vaikeusasteeltaan viiteen luokkaan American College of Medical Genetics (ACMG) suosituksen mukaisesti. Luokkien 1 ja 2 löydökset jätetään raportoimatta niiden hyvänlaatuisen luonteen vuoksi.

Merkitykseltään epäselvistä löydöksistä (VUS) valtaosa on harmittomia, mutta osa voi olla myös tautia aiheuttavia. Usein olemassaolevan tiedon perusteella ei voida täysin poissulkea tai vahvistaa todetun geenivariantin mahdollista vaikutusta potilaan oirekuvaan.

Eksomitutkimuksessa todetun VUS-löydöksen luokitus voidaan myöhemmin päivittää, kun aiheesta karttuu riittävästi tutkimustietoa. Variantin patogeenistä luonnetta vahvistaa etenkin se, jos sama variantti todetaan samanlaisen oirekuvan omaavilla tutkittavilla, jotka eivät ole keskenään sukulaisia. VUS-löydöksen benigni luonne voi varmistua esimerkiksi segregaatiotutkimuksella eli silloin, jos sairaan potilaan oireettomalla vanhemmalla todetaan sama geenivariantti ja penetranssin tiedetään olevan korkea.

1.7 Sivulöydökset

Varsinaisten tutkittavan oirekuvaan liittyvien geenivarianttien lisäksi tutkimuslöydöksistä raportoidaan tutkittavan halutessa myös ACMG:n suosittamat oirekuvaan liittymättömät sivulöydökset. [12] Lisäksi klinisen harkinnan perusteella voidaan raportoida muita löydöksiä, joilla on relevantti merkitys tutkittavan terveydentilaan. Sivulöydöksinä raportoitavat variantit altistavat tutkittavan sellaisille geneettisille sairauksille, joiden ilmenemisen riskiin ja ennusteeseen voidaan vaikuttaa aikaisen diagnoosin, seurannan ja ennaltaehkäisevien toimien avulla. Tällaisia sivulöydöksiä ovat esimerkiksi syöpäriskiin liittyvät BRCA1- ja BRCA2-geenin variantit. Tutkittava voi eksomitutkimuksen

tilaushetkellä joko toivoa tai kieltää mahdollisten sivulöydösten raportoinnin sen mukaan, haluaako hän saada ne tietoonsa vai ei. Sivulöydöksiä löytyy keskimäärin vain 2–4 %:lta tutkituista, mutta kaikille potilaille tulee tarjota mahdollisuus täyttää suostumuslomake.

1.8 Muita genetiikan tutkimuksia

Eksomitutkimus on laajin tällä hetkellä Suomessa rutiinikäytössä olevista sekvensointiin perustuvista geneettisistä tutkimuksista. Sen lisäksi Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratoriossa on käytössä myös muita tutkimusvaihtoehtoja geneettisten sairauksien selvittelyä varten. Tiettyjen, hyvin tunnettujen ja sairautta aiheuttavien geenimutaatioiden esiintyminen tutkittavan genomissa voidaan selvittää yhden geenin täsmätutkimuksella. Esimerkiksi fragiili X -oireyhtymää epäiltäessä voidaan selvittää sairautta aiheuttavan FMR1-geenin kopiolumuutokset monistamalla tätä tiettyä genomiosaa PCR-menetelmän avulla. [13] Laboratoriosta on tilattavissa myös oirekuvalähtöisiä geenipaneeleja, joissa kartoitetaan kerralla useita tiettyyn oirekuvaan liitettyjä geenivariantteja. Esimerkiksi kuulovamman etiologisen syyn kartoittamiseksi voidaan tehdä geenipaneeli, jossa kartoitetaan tunnetut kuulovammaan liittyvät geenimutaatiot. [14] Kromosomipoikkeavuuksia voidaan selvittää eksomitutkimusten lisäksi myös molekyylikaryotyypityksellä.

Molekyylikaryotyypitys sopii genomien kopiolumuutosten, eli deleetioiden ja duplikaatioiden selvittelyyn, mutta se ei tunnista yhden geenin sisäisiä muutoksia samalla tavalla kuin eksomitutkimus. [15] Lisäksi tutkimusvalikoimassa on edelleen niin sanottu tavallinen kromosomitutkimus, jota voidaan käyttää esimerkiksi trisomioiden, epäselvän sukupuolen tai muiden kromosomipoikkeavuusepäilyjen diagnostiikassa. [16]

2 Tavoitteet

Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli tarkastella Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratoriosta tilattujen eksomisekvensointitutkimusten käyttöä vuosina 2020–2023. Tänä ajanjaksona kliinisen eksomin tutkimuksia alettiin enenevässä määrin korvaamaan koko eksomin sekvensointitutkimuksilla. Opinnäytetyön avulla saatiin kokonaiskuva eksomitutkimuksen käytöstä Turun yliopistollisessa keskussairaalassa sairauksien diagnostiikassa kyseisellä aikavälillä.

Tarkoituksena oli kerätä informaatiota eksomitutkimusten kohdentamisesta ja tutkimusten tuloksista suhteessa tutkimuksen syyhyn, tutkittavan sukupuoleen ja sairauden periytymismalliin. Tarkoituksena oli myös selvittää tutkimusten diagnostinen saanto sekä se, kuinka monen potilaan kohdalla eksomitutkimuksen tuloksesta oli hyötyä tarkemman diagnoosin määrittämisessä.

3 Aineisto ja menetelmät

3.1 Aineiston kerääminen ja käsittely

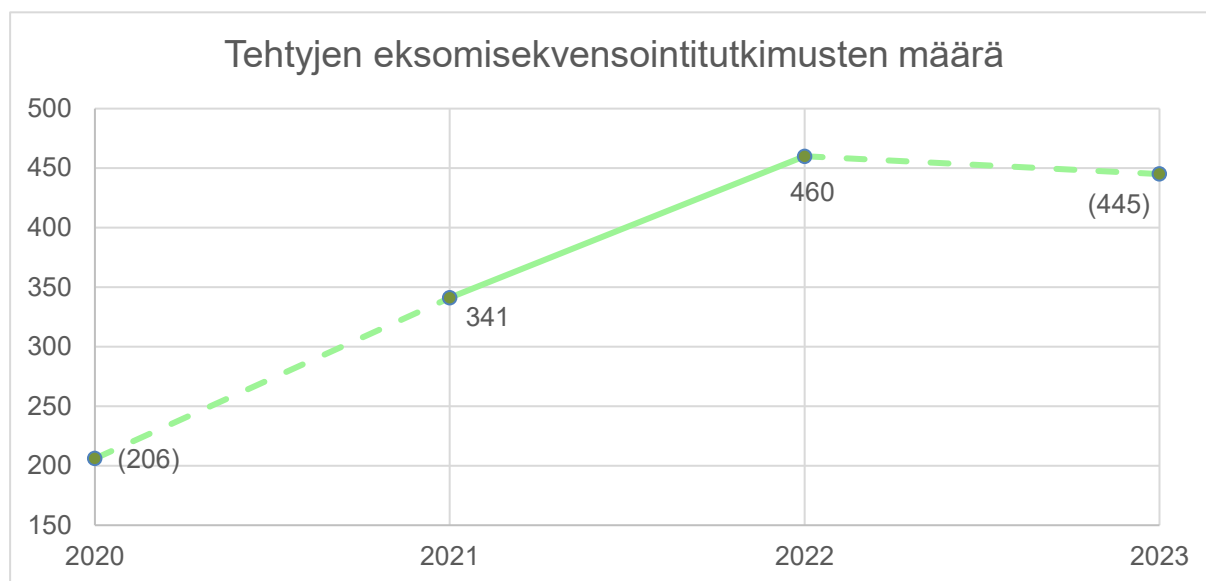
Tutkimuksessa käytettiin rekisteritietoa vuosina 2020–2023 Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratoriosta tilatuista eksomitutkimuksista, tutkimusläheteistä ja tutkimusten tuloksista. Tietojen keruu aloitettiin vuodesta 2020 ajalta, jolloin Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratorion Qpati-järjestelmässä siirryttiin nukleiinihappopuolelle (GN-). Näin tiedot saatiin kerättyä kätevämmiin yhdestä järjestelmästä, eikä eri järjestelmien yhdistämisestä tullut ongelmaa. Tiedonkeruu aloitettiin 25.3.2020, ja aineistoa kerättiin tehdyistä tutkimuksista aina 30.5.2023 asti. Vaikka eksomitutkimukseen vaadittava DNA voidaan eristää myös muista kudoksista, tässä tutkimuksessa keskityttiin ainoastaan verinäytteestä toteutettuihin eksomisekvensointitutkimuksiin. Tarkastelun kohteena olivat siis kaikki ne verinäytteestä tehdyt eksomitutkimukset, joita oli tilattu Tyksin genomiikan laboratoriosta aikavälillä 25.3.2020–30.5.2023. Näin ollen tietoa kerättiin tutkimuskoodeista B-CLINEXOM, B-CLINTRIO, B-CLINDUO, B-WESTRIO, B-WES-D, B-TRIOVANH ja B-WESVANH.

Normaalina vastatuista eksomisekvensointitutkimuksista otettiin ylös vain niiden lukumäärä. Poikkeavan tutkimustuloksen saaneiden potilaiden sairaskertomusmerkinnät käytiin tarkemmin läpi. Näistä potilaista kerättiin aineistoon muun muassa potilaan ikä, sukupuoli, kliininen kuva, tutkimuksen tilaamisen syy, tutkimuksen tilannut yksikkö, potilaalle mahdollisesti tehdyt kuvantamis- ja laboratoriotutkimukset, mahdollinen sukuhistoria, tarkemmat tiedot löydöksen tyypistä ja löydöksen merkitys potilaan diagnoosin määrittämisessä. Kerätyt tiedot nähdään tarkemmin liitteessä 1.

3.2 Tilattujen tutkimusten lukumäärä

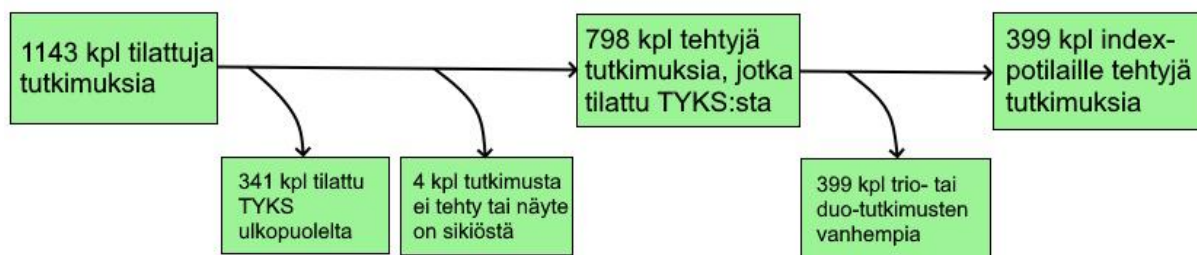
Tutkimuksessa tarkastellulla aikavälillä eksomitutkimuksia tilattiin Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratoriosta 1143 kappaletta. Tehtyjen tutkimusten määrän havaittiin kasvaneen vuosi vuodelta. Vuoden 2020 aikana 25.3.2020 alkaen eksomisekvensointitutkimuksia oli tilattu 159 kappaletta. Vuonna 2021 tutkimuksia tilattiin 341 kappaletta ja vuonna 2022 tutkimusten määrä oli kasvanut jo 460 kappaleeseen. Vuoden

2023 alusta 30.5.2023 mennessä tutkimuksia oli tilattu 183 kappaletta. Kts. kuva 2.



Kuva 2 Eri vuosina tehdyt eksomisekvensointitutkimukset. Tutkimusten määrä vuosina 2020 ja 2023 on arvioitu olettaen, että tutkimuksia olisi tilattu tasaisesti yhtä paljon koko vuoden aikana. Ensimmäinen ja viimeinen lukuarvo ovat siis molemmat arvioita.

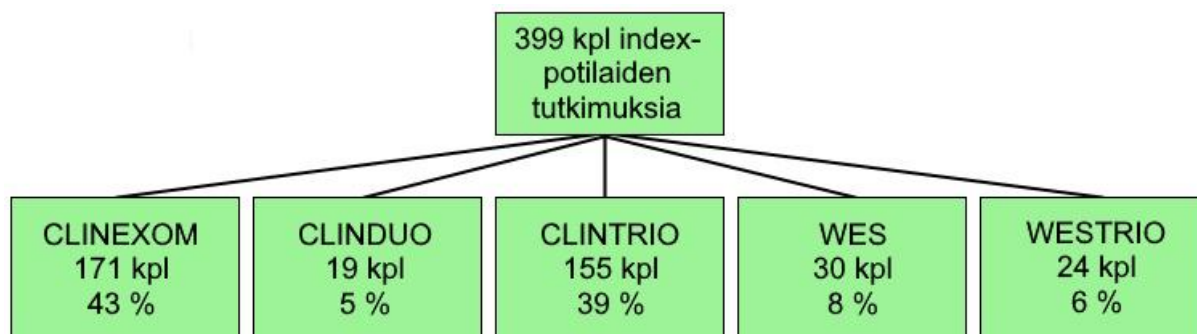
Tutkimuksen tarkoituksena oli tutustua tarkemmin poikkeavan tuloksen saaneiden potilaiden sairaskertomusmerkintöihin. Muiden toimijoiden erilaisten potilastietojärjestelmien ja laboratoriojärjestelmien yhteensopimattomuuden vuoksi tämän tutkimuksen aineistoon valittiin lopulta ainoastaan sellaiset potilaat, jotka olivat hoidossa Turun yliopistollisen keskussairaalan eri poliklinikoilla tai osastoilla. Turun yliopistollisen keskussairaalan ulkopuolelta tilattuja tutkimuksia oli kaikista tutkimuksista 341 kappaletta. Näistä 229 kappaletta oli tilattu Satakunnan sairaanhoitopiiristä (nykyään Satakunnan hyvinvointialue), 30 kappaletta Varsinais-Suomen alueelta Turun yliopistollisen keskussairaalan ulkopuolelta, 6 kappaletta Ahvenanmaalta ja yksittäisiä Päijät-Hämeen sekä Itä-Suomen alueilta. Turun yliopistollisen keskussairaalan sisäisten toimijoiden tilaamia eksomisekvensointitutkimuksia oli tutkittavalla aikavälillä siis 802 kappaletta. Näistä tilatuista tutkimuksista jouduttiin karsimaan pois vielä 4 kappaletta. Kahdessa ongelmana oli riittämätön näyte, ja toiset kaksi tutkimusta oli tilattu kesken menneistä sikiöistä, jotka rajattiin tämän tutkimuksen ulkopuolelle. Näin ollen toteutuneita, Turun yliopistollisen keskussairaalan sisältä tilattuja eksomisekvensointitutkimuksia oli aikavälillä 25.3.2020-30.5.2023 tehty ja vastattu 798 kappaletta. Kts. kuva 3.



Kuva 3 Tehtyjen eksomisekvensointitutkimusten määrä aikavälillä 25.3.2020-30.5.2023. Tutkimuksia tilattiin koko aikana 1143 kappaletta, joista 798 tutkimusta toteutui ja oli tilattu TYKS:n sisältä. Näistä tasan puolet olivat index-potilaiden tutkimuksia, ja puolet trio- tai duo-tutkimusten vanhempien tutkimuksia.

Näistä tutkimuksista 399 kappaletta oli trio-sekvensointitutkimuksissa tutkittujen vanhempien tuloksia. Varsinaisia index-tutkimuksia oli siis tasan puolet, eli 399 kappaletta. Näistä tutkimuksista 345 kappaletta oli kliinisen eksomin tutkimuksia, joista trio-tutkimuksia oli 155 kappaletta ja duo-tutkimuksia 19 kappaletta. Koko eksomin sekvensointitutkimuksia tehtiin 54 kappaletta, ja näistä 24 kappaletta oli trio-tutkimuksia. Kts. kuva 4. Näin ollen 86 % tehdyistä tutkimuksista oli kliinisen eksomin tutkimuksia, ja vastaavasti vain 14 % tutkimuksista oli koko eksomin sekvensointitutkimuksia. Tähän jakaumaan vaikuttaa se, että aineiston keruun aikana koko eksomin tutkimukset olivat vasta alkutekijöissään.

Tarkastellulla aikavälillä ensimmäinen koko eksomin sekvensointitutkimus toteutettiin vasta 30.11.2021.

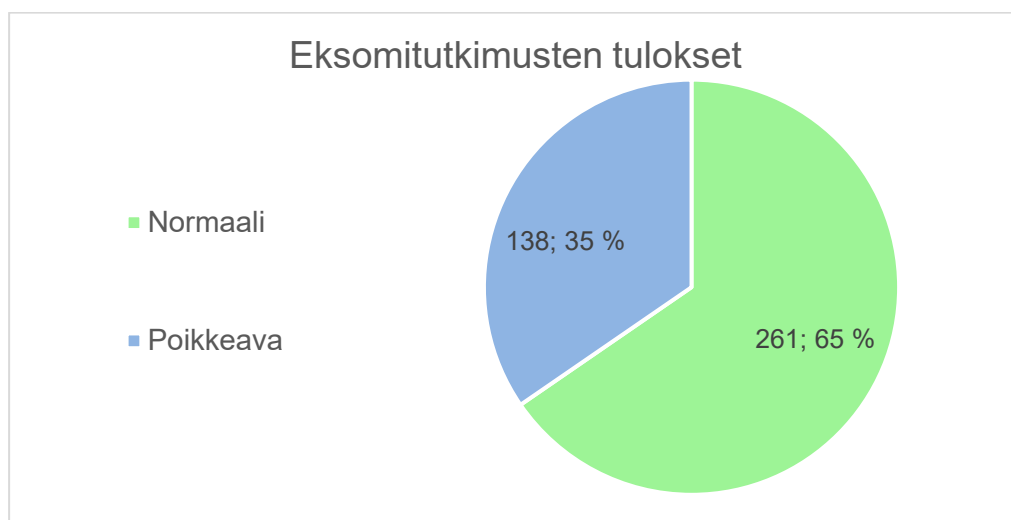


Kuva 4 TYKS genomiikan laboratorioissa tehtyjen TYKS:n sisältä tilattujen eksomitutkimusten jakauma aikavälillä 25.3.2020-30.5.2023. Kliinisen eksomin sekvensointitutkimuksia (CLINEXOM) tehtiin 171 kappaletta, trio-eksomitutkimuksia (CLINTRIO) 155 kappaletta ja duo-eksomitutkimuksia (CLINDUO) 19 kappaletta. Koko eksomin sekvensointitutkimuksia (WES) tehtiin tarkasteluvälillä 30 kappaletta, ja koko eksomin trio-tutkimuksia (WESTRIO) 24 kappaletta.

4 Tulokset

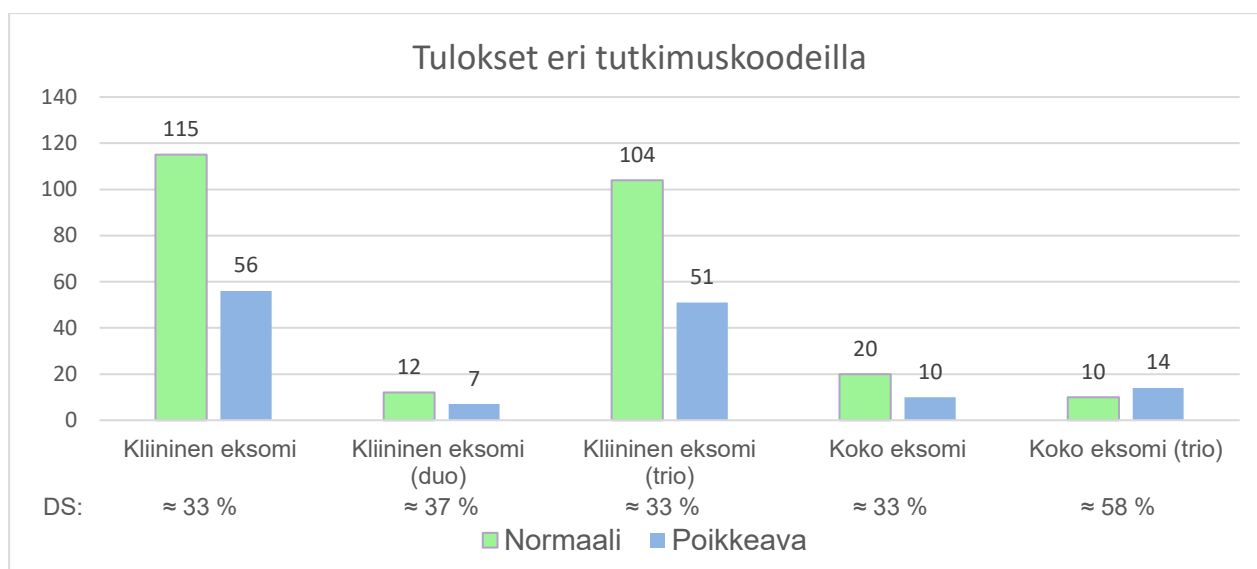
4.1 Eksomisekvensointitutkimusten vastaukset

Tässä tutkimuksessa keskityttiin pääasiassa index-potilaisiin, eli niihin henkilöihin, joiden geneettistä sairautta tutkimuksella haluttiin selvittää. Turun yliopistollisesta keskussairaalaista tilattuja index-potilaiden eksomisekvensointitutkimuksia tehtiin tutkittavalla aikavälillä 399 kappaletta. Näistä 145 kappaletta vastattiin alun perin poikkeaviksi ja 254 kappaletta normaaleiksi. Aineiston keräysaikana 7 poikkeavaksi vastattua epäselvän merkityksen omaavaa (VUS) löydöstä päivitettiin lisätiedon karttumisen myötä todennäköisesti benigneiksi, jolloin lopullinen tulos oli 138 poikkeavaa ja 261 normaalia vastausta. Kaikkien index-potilaiden tutkimusten diagnostinen saanto, eli se kuinka suurella osalla tutkittavista saatiin tietoon jokin löydös, oli siis 35 %. Kts. kuva 5.



Kuva 5 Index-potilaiden eksomisekvensointitutkimusten tuloksista 138 oli poikkeavia ja 261 normaaleja. Näin ollen diagnostinen saanto oli kokonaisuudessaan noin 35 %.

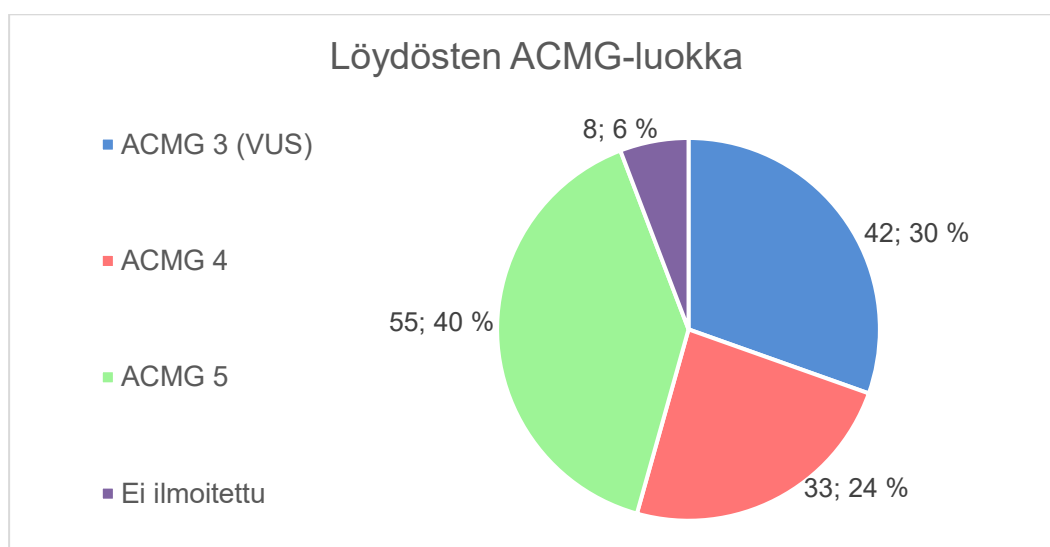
Eri tutkimuskoodien diagnostiset saannot erisivät toisistaan. Yhden henkilön kliinisen eksomin tutkimuksia (CLINEXOM) tehtiin 171 kappaletta, joista 115 oli normaaleja ja 56 poikkeavia sekä diagnostinen saanto noin 33 %. Kliinisen eksomin duo-tutkimuksia (CLINDUO) tehtiin 19 kappaletta, joista 12 oli normaaleja, 7 poikkeavia ja diagnostinen saanto oli 37 %. Kliinisen eksomin trio-tutkimusten (CLINTRIO) kaikista 155:stä tutkimuksesta 104 oli normaaleja, 51 poikkeavia ja diagnostinen saanto oli 33 %. Koko eksomin sekvensointitutkimuksia (WES-D) tehtiin 30 kappaletta, ja tuloksista normaaleja oli 20 kappaletta sekä poikkeavia 10 kappaletta. Näiden tutkimusten diagnostinen saanto oli 33 %. Koko eksomin trio-tutkimuksia (WESTRIO) tehtiin 24 kappaletta, ja niistä normaaleja oli 10 kappaletta sekä poikkeavia 14 kappaletta diagnostisen saannon ollessa 58 %. Kts. kuva 6.



Kuva 6 Eri tutkimuskoodien normaalien ja poikkeavien tulosten määrät, ja kaikkien viiden eri tutkimuksen diagnostiset saannot (DS).

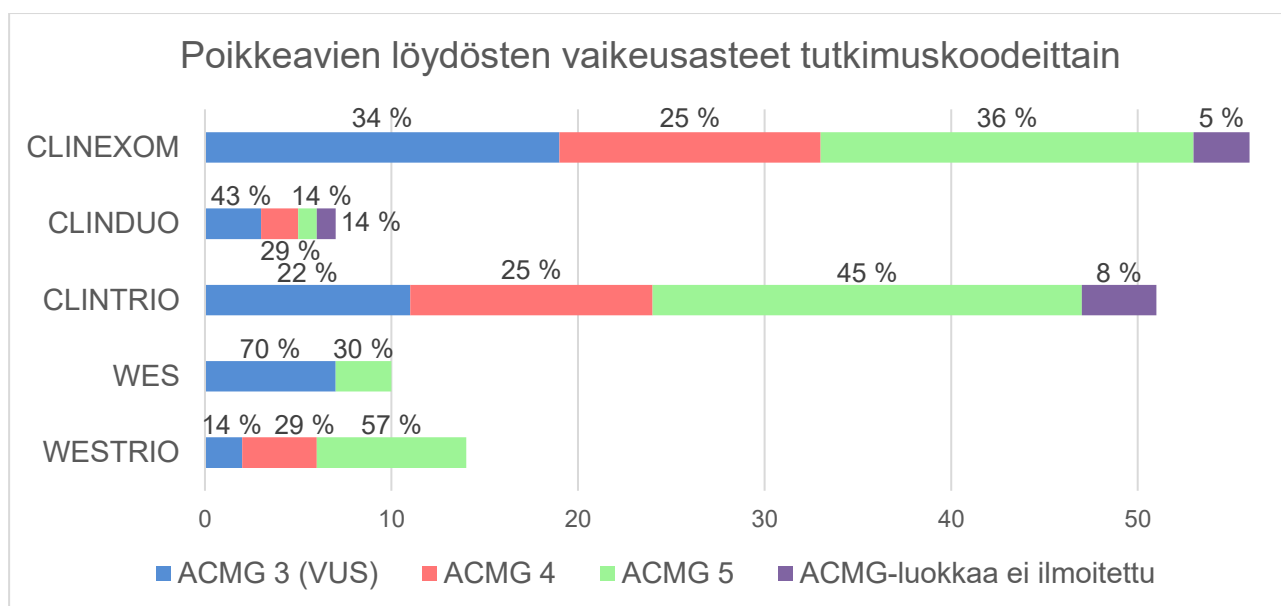
4.2 Poikkeavien löydösten jakauma

Index-potilaiden poikkeavia geenivariantteja (ACMG 3-5) löydettiin tarkastellulla aikavälillä 138 kappaletta. Löydösten vaikeusasteet jakautuivat melko tasaisesti: epäselvän merkityksen omaavia (ACMG-luokka 3, VUS) löydöksiä oli 42 kappaletta (30 %), todennäköisesti patogeenisia (ACMG-luokka 4) löydöksiä 33 kappaletta (24 %) ja patogeenisia löydöksiä (ACMG-luokka 5) 55 kappaletta (40 %). Lisäksi kahdeksan löydöksen (6 %) ACMG-luokkaa ei oltu määritelty ollenkaan. Nämä löydökset olivat kopiolumuutoksia, joita ei luokitella samoilla luokittelukriteereillä kuin varsinaisia SNV- tai InDels-muutoksia. Kts. kuva 7.



Kuva 7 Kaikkien tutkimusten löydösten vaikeusasteiden jakauma ACMG:n luokittelun mukaisesti.

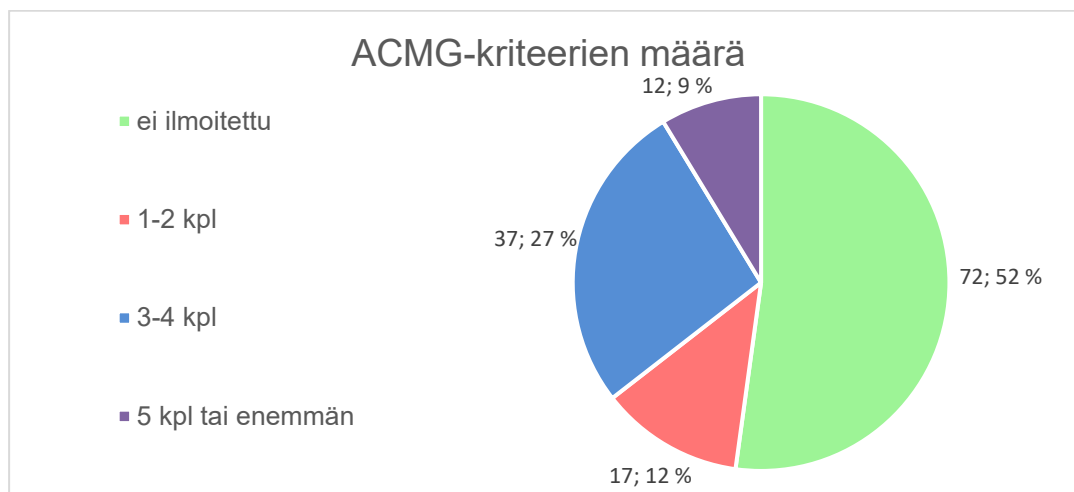
Eri tutkimuskoodien löydösten vaikeusasteiden jakaumat poikkesivat hieman toisistaan. Kliinisen eksomin tutkimuksissa todettiin 56 poikkeavaa löydöstä, joista 19 (34 %) oli merkitykseltään epäselviä, 14 (25 %) todennäköisesti patogeenisia, 20 (36 %) patogeenisia ja kolmen (5 %) löydöksen vaikeusastetta ei oltu ilmoitettu. Kliinisen eksomin duo-tutkimuksissa poikkeavia löydöksiä todettiin seitsemän kappaletta. Näistä kolme (43 %) oli merkitykseltään epäselviä, kaksi (29 %) todennäköisesti patogeenisia, yksi (14 %) patogeeninen ja yhden (14 %) vaikeusaste jäi epäselväksi. Kliinisen eksomin trio-tutkimusten poikkeavia löydöksiä todettiin 51 kappaletta, joista 11 (22 %) oli merkitykseltään epäselviä, 13 (25 %) todennäköisesti patogeenisia, 23 (45 %) patogeenisia ja neljän löydöksen (8 %) vaikeusastetta ei ilmoitettu. Koko eksomin tutkimusten löydöksistä 10 oli poikkeavia. Näistä seitsemän (70 %) oli merkitykseltään epäselviä ja kolme (30 %) patogeenisia, eikä yhtään tutkimustulosta luokiteltu todennäköisesti patogeeniseksi. Koko eksomin trio-tutkimusten 14:stä poikkeavasta löydöksestä kaksi (14 %) oli merkitykseltään epäselviä, neljä (29 %) todennäköisesti patogeenisia ja kahdeksan (57 %) patogeenisia. Kts. kuva 8.



Kuva 8 Eri eksomisekvensointitutkimusten poikkeavien löydösten eri vaikeusasteiden osuudet.

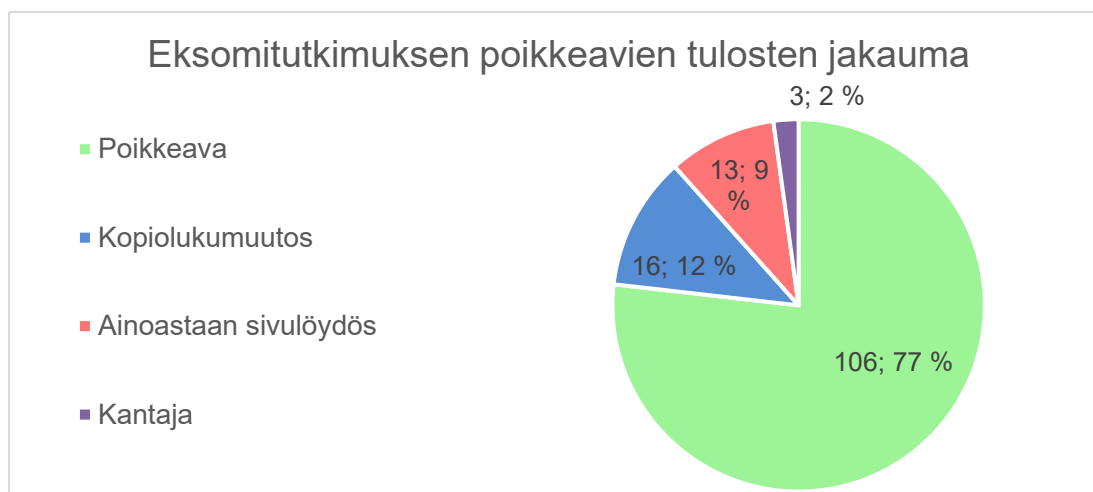
Eksomitutkimuksessa todetun geenivariantin vaikeusaste määritellään ACMG:n suosittamien kriteerien tyypin ja määrän perusteella. Eri laboratorioiden käytännöt eroavat huomattavasti, eivätkä kaikki ilmoita käytettyjä kriteereitä ollenkaan. Tyks genomiikan laboratoriossa siirryttiin tarkastellulla aikavälillä ilmoittamaan käytetyt kriteerit lausunnossa rutiininomaisesti. Yli puolessa (72 kappaletta, 52 %) tutkimusaineistoon kuuluvien eksomitutkimusten lausunnoista puuttui kokonaan maininta vaikeusasteen määrittelyyn käytetyistä kriteereistä. Syynä lienee se, ettei kriteerejä ollut alkujaan tapana kirjoittaa auki

lausuntoon. 17:ssä tutkimuksessa (12 %) vaikeusasteen luokitteluun oli käytetty yhtä tai kahta kriteeriä. 37:n löydöksen (27 %) luokittelussa oli käytetty kolmea tai neljää kriteeriä. 12:ssa vaikeusasteen määrittämisessä (9 %) käytettyjä kriteerejä oli viisi tai enemmän. Kts. kuva 9.



Kuva 9 Löydösten vaikeusasteiden määrittämisessä käytettyjen ACMG:n suosittelemien kriteerien määrät.

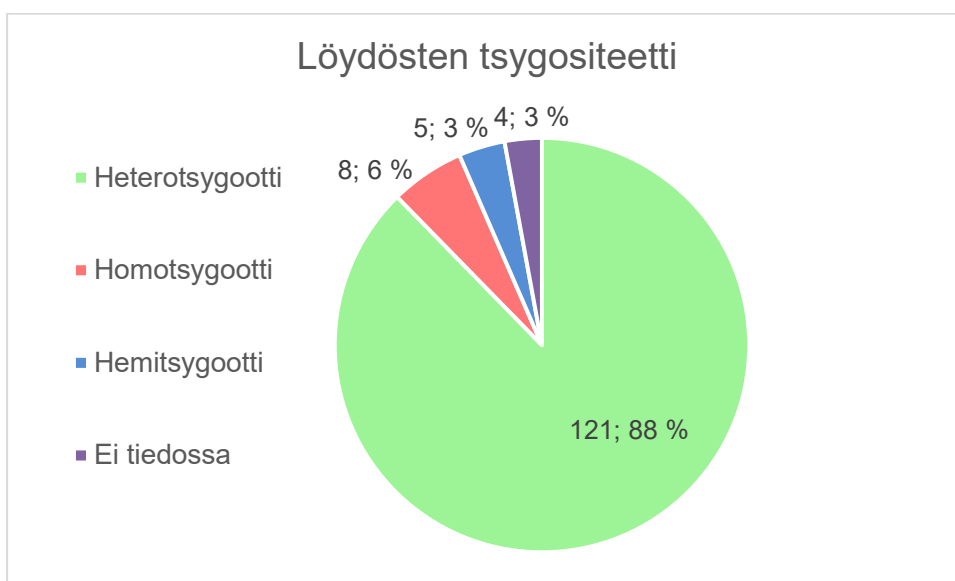
Poikkeavia löydöksiä on eri tyyppisiä, ja ne raportoidaan ajoittain eri tavoin. Suurin osa index-potilaiden poikkeavista tuloksista oli kirjattu yksinkertaisesti nimellä poikkeava. Näitä vastauksia oli 106 kappaletta (77 %). Kopolukumuutoksia löytyi 16 kappaletta (12 %). 13 kappaletta (9 %) löydettyistä geenivarianteista oli potilaan oirekuvaan liittymättömiä sivulöydöksiä. Myös muilla potilailla saattoi olla varsinaisen löydöksen lisäksi jokin sivulöydös, mutta tässä tutkimuksessa kirjattiin ylös vain varsinainen ja tärkein, mahdollisesti oirekuvan selittävä löydös. 3 kappaletta (2 %) tutkittavista oli nimetty kantajiksi. Kantaja on sellainen henkilö, joka kantaa genomissaan resessiivisesti periytyvää geenimuutosta heterotsygoottisena eli vain kromosomiparin toisessa alleelissa. Näin ollen geenimuutoksen vaikutus ei näy fenotyypissä, ja henkilö onkin siis oireeton kantaja. Kts. kuva 10.



Kuva 10 Eksomitutkimusten poikkeavien löydösten luokittelu.

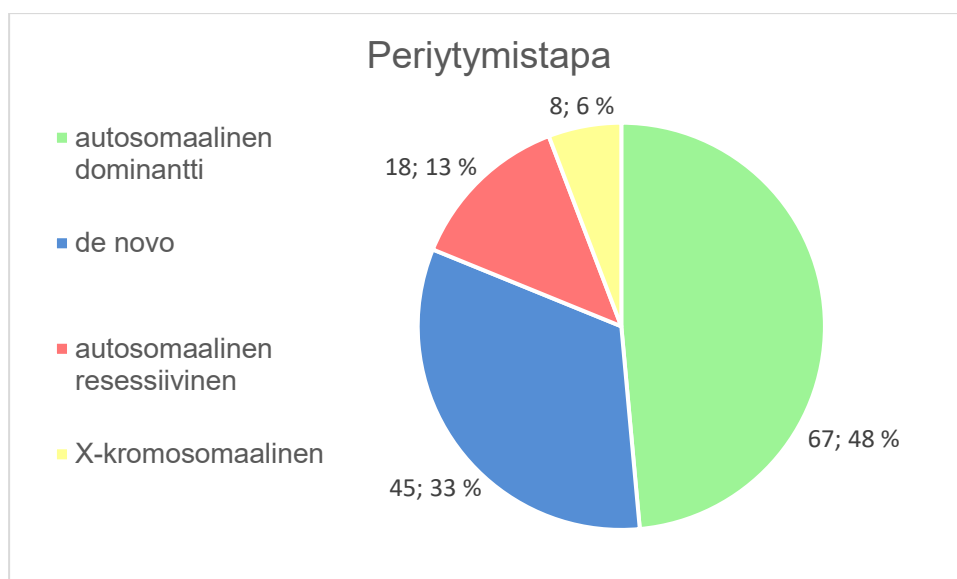
Lähes jokainen eksomisekvensointitutkimuksissa todettu poikkeava geenivariantti oli oma uniikki yksilönsä. Ainoastaan muutamalla potilaalla todettiin virhe samassa geenissä, mutta tällöinkin geenimutaatiot olivat toisistaan poikkeavia. Liitteeseen 2 on koottu taulukkomuotoon esimerkkejä poikkeavaksi todetuista löydöksistä ja näiden potilaiden lopullisista diagnoosikoodeista.

Useimmista löydöksistä saatiin määritettyä myös löydöksen tsygositeetti ja periytymistapa. Löydöksistä suurin osa, 121 kappaletta (88 %), oli heterotsygootteja. Löydöksistä 8 (6 %) oli homotsygootteja. Hemitsygootteja löydöksiä todettiin 5 kappaletta (3 %), ja neljän (3 %) löydöksen tsygositeettia ei saatu määritettyä ollenkaan. Kts. kuva 11.



Kuva 11 Löydettyjen geenivarianttien tsygositeetit.

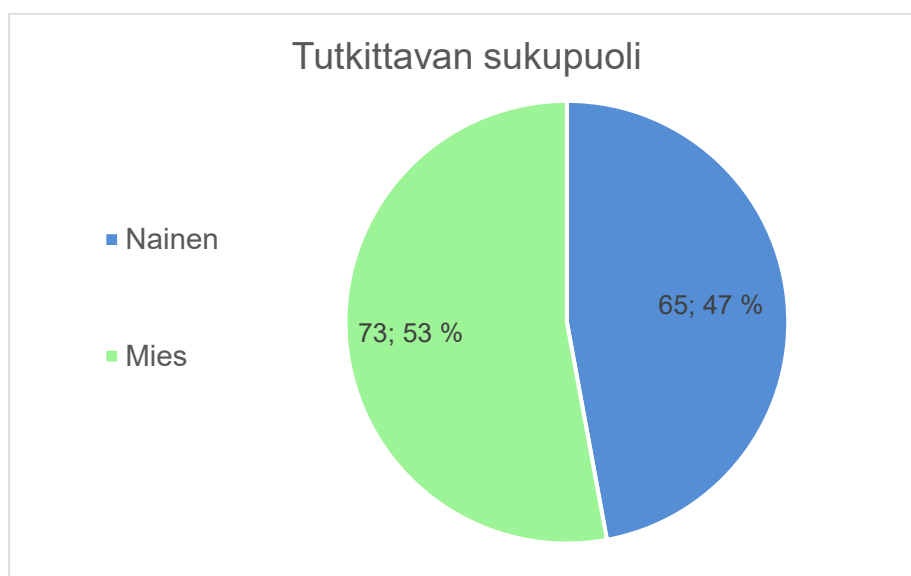
Periytymistavoista yleisin oli autosomaalinen dominantti periytymistapa (67 kappaletta, 48 %). De novo -mutaatioita eli uusia yksilön soluissa tapahtuneita mutaatioita todettiin ainakin 45 kappaletta (33 %). De novo -mutaatioiksi laskettiin vain ne löydökset, jotka oli vanhempien geenitestauksella todettu potilaan omassa ituradassa tapahtuneiksi mutaatioiksi. Autosomaalisesti resessiivisesti periytyviä mutaatioita todettiin 18 kappaletta (13 %). X-kromosomaalisia mutaatioita todettiin 8 kappaletta (6 %). Kts. kuva 12.



Kuva 12 Löydösten periytymistavat.

4.3 Tutkittavat, joiden löydös oli poikkeava

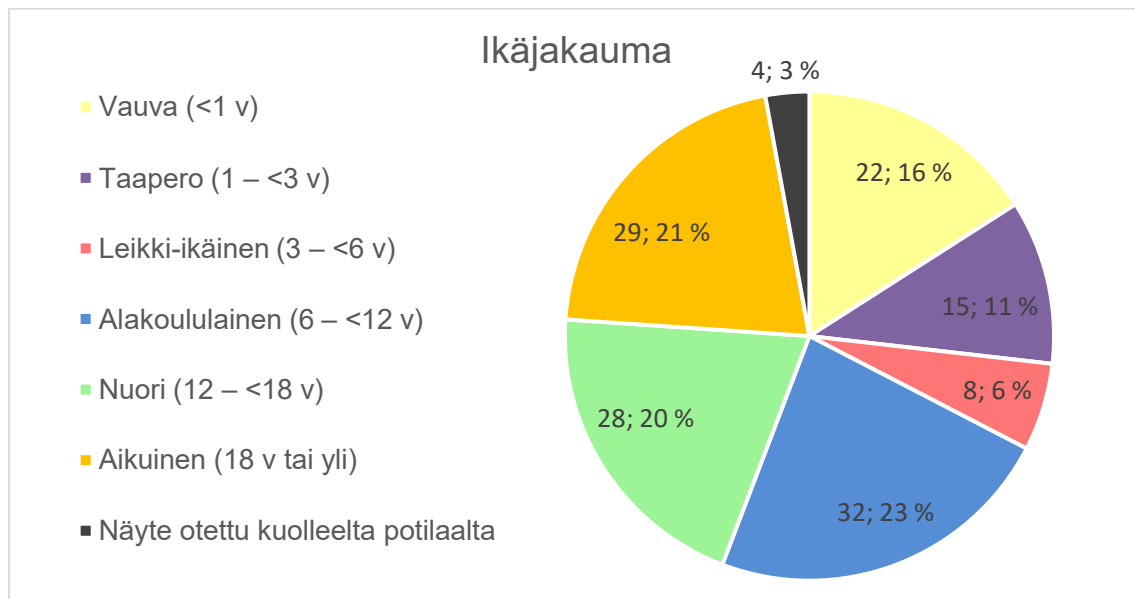
Poikkeavan löydöksen saaneista tutkittavista noin puolet (65 kappaletta, 47 %) oli naisia, ja puolet (73 kappaletta, 53 %) miehiä. Kts. kuva 13.



Kuva 13 Poikkeavan tuloksen saaneiden tutkittavien sukupuolijakauma.

Ikäjakauma painottui vahvasti lapsipotilaiden suuntaan. Suurin osa (32 kappaletta, 23 %) potilaista oli 6-12-vuotiaita alakoululaisia. Toiseksi eniten (29 kappaletta, 21 %) oli aikuisia, eli 18-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita. Kolmanneksi suurin ryhmä (28 kappaletta, 20 %) koostui 12-18-vuotiaista nuorista. Alle 1-vuotiaita vauvoja oli 22 potilasta (16 %). 1-3-

vuotiaita taaperoita oli 15 kappaletta (11 %), ja 3-6-vuotiaita leikki-ikäisiä 8 kappaletta (6 %). Lisäksi neljältä potilaalta (3 %) näyte oli otettu vasta kuoleman jälkeen. Kts. kuva 14.

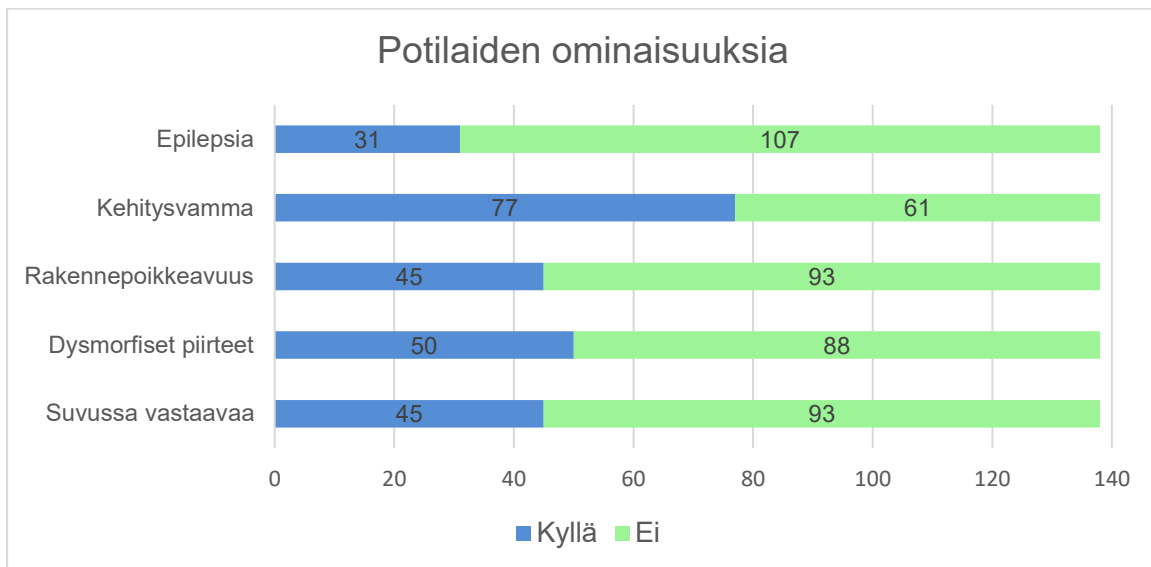


Kuva 14 Poikkeavan tuloksen saaneiden potilaiden ikäjakauma.

Poikkeavan tuloksen saaneiden potilaiden kohdalla tarkasteltiin useampaa eri ominaisuutta, jotka saattavat usein liittyä eksomisekvensointitutkimuksella selvitettäviin periytyviin oireyhtymiin. Nämä ominaisuudet olivat epilepsian esiintyminen, kehitysvamman esiintyminen, rakennepoikkeavuudet sekä dysmorfiset piirteet. Dysmorfiset piirteet tarkoittavat pieniä fyysisiä poikkeavuuksia, joita esiintyy usein geneettisestä sairaudesta kärsivillä henkilöillä. Edellä mainittujen tekijöiden lisäksi tarkasteltiin perinnöllisten sairauksien kannalta oleellista seikkaa eli sitä, onko potilaan sukulaisilla ilmennyt samanlaista oirekuvaa.

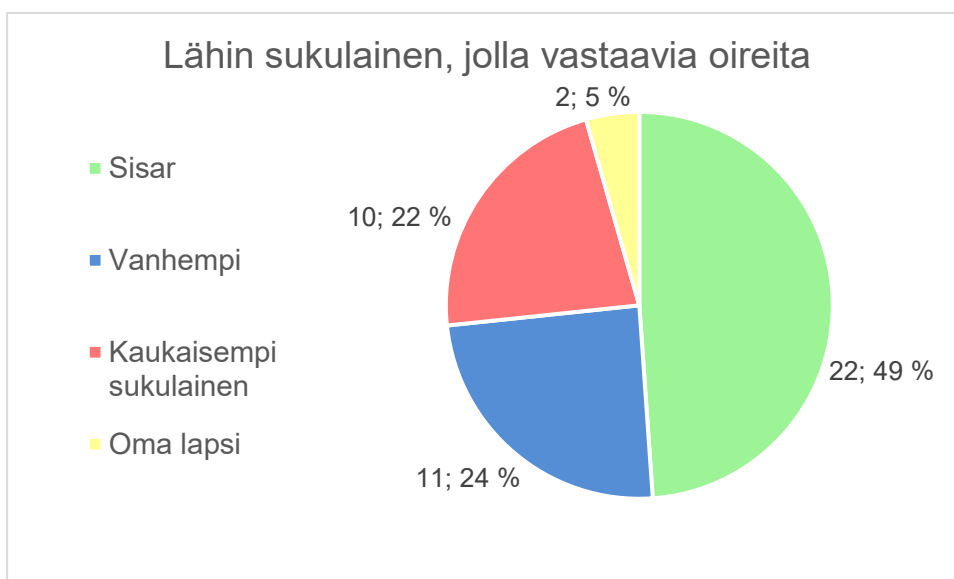
Potilaista 31:llä (22 %) oli diagnosoitu epilepsia. Virallinen kehitysvammadiagnoosi oli asetettu yli puolille potilaista (77 kappaletta, 56 %). Rakennepoikkeavuuksia todettiin potilaista 45:llä (33 %). Suurin osa rakennepoikkeavuuksista liittyi sormien tai varpaiden poikkeavuuteen, nivelten yliojentuvuuteen, pään muodon poikkeavuuteen, selän skolioosiin tai muihin nikamaongelmiin. Myös sydämen synnynnäisiä rakennepoikkeavuuksia todettiin useammalla potilaalla. Dysmorfisia piirteitä todettiin 50:llä potilaalla (36 %). Näistä yleisimpiä olivat kasvojen alueen poikkeavuudet, kuten hypertelorismi, epikantuspöimut, nenänselän korkeus tai mataluus sekä korvalehtien poikkeavuudet. On todennäköistä, että todellisuudessa useammillakin potilailla on todettu dysmorfisia piirteitä, mutta niitä ei olla kuvailtu potilasteksteihin. Niillä potilailla, joilla todettiin eksomitutkimuksessa poikkeava

löydös, 45:n (33 %) sukulaisella oli samankaltainen oirekuva kuin potilaalla itsellään. Kts. kuva 15.



Kuva 15 Epilepsian, kehitysvamman, rakennepoikkeavuuksien, dysmorfisten piirteiden ja positiivisen sukuanamneesin esiintyminen poikkeavan tuloksen saaneilla potilailla.

Edellä todettiin, että 45:n (33 %) potilaan kohdalla todettiin oirekuvan suhteen positiivinen sukuanamneesi joko yhden, tai useamman sukulaisen kohdalla. Heistä 22:n (49 %) kohdalla lähin oireinen sukulainen oli potilaan oma sisar. 11:llä potilaalla (24 %) lähin oireinen sukulainen oli potilaan vanhempi. Kymmenessä tapauksessa (22 %) lähin oireinen sukulainen oli jokin kaukaisempi sukulainen, ja kahdessa tapauksessa (5 %) lähin sukulainen oli potilaan oma lapsi. Kts. kuva 16.



Kuva 16 Positiivisen sukuanamneesin omaavien lähin sukulainen, jolla todettiin samankaltaisia oireita kuin potilaalla.

4.4 Tutkimusten tilaamisen syy ja niitä pyytäneet tahot

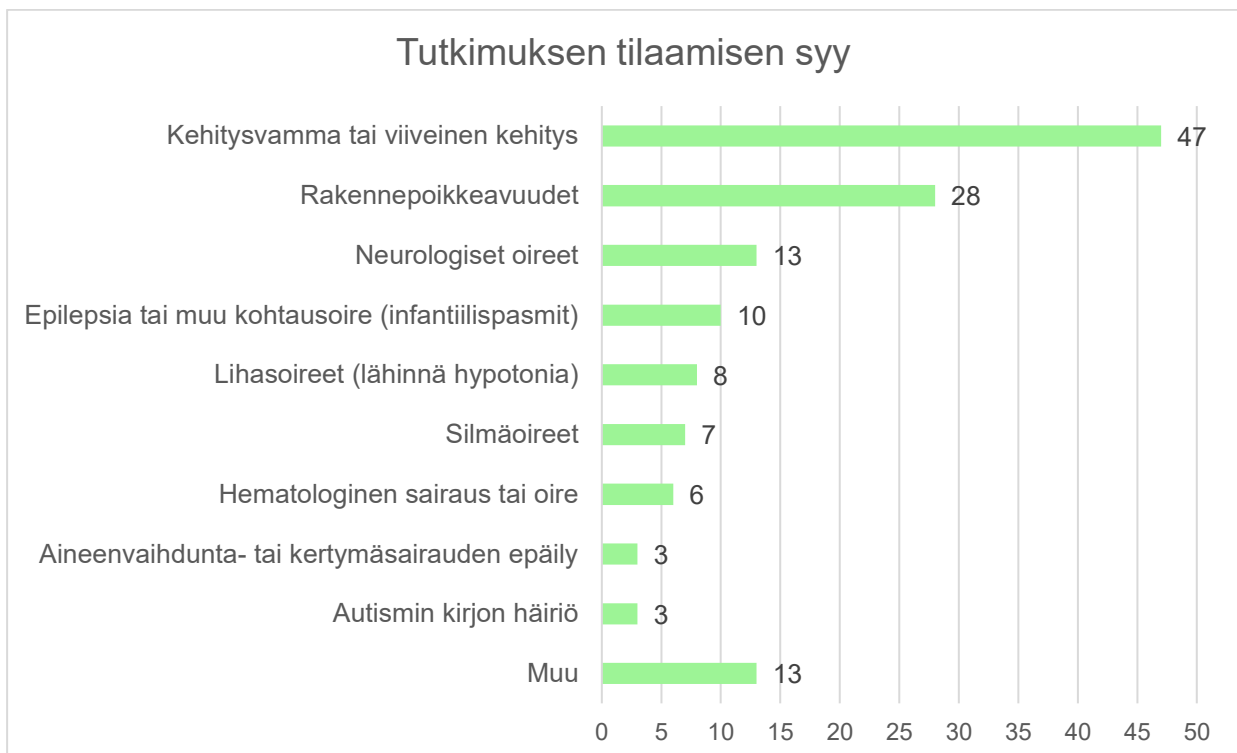
Suurin osa poikkeavaan löydökseen päätyneistä tutkimuksista oli tilattu kehitysvamman tai kehitysviiveen etiologisena selvittelyä. Tällaisen oirekuvan omaavia, poikkeavan tuloksen saaneita potilaita oli 47 kappaletta (34 %). Kehitysvamman vaikeusaste vaihteli lievästä syvään, mutta suurella osalla potilaista kehitysvamman vaikeusastetta ei oltu määritelty ollenkaan. Toiseksi suurin syy oli rakennepoikkeavuudet, joita todettiin olleen 28:n potilaan (20 %) tutkimuksen syy. Rakennepoikkeavuuksia oli kaikenlaisia sormien ja varpaiden epämuodostumista vaikeisiin monielinvaurioihin. Suurella osalla rakennepoikkeavuuksien vuoksi eksomitutkimukseen päätyneistä potilaista oirekuva oli hyvin monimuotoinen ja hankala.

Neurologisten kohtausoireiden selvittelyn vuoksi tutkimuksia tehtiin 10 kappaletta (7 %). Näistä potilaista kaikilla oli joko epilepsia, tai anamneesissa epäselviä infantiilispasmeja. Lihasoireet olivat tutkimuksen syynä kahdeksalla potilaalla (6 %). Lihasoireet olivat lähinnä hypotoniaa ja muunlaisia lihasjänteveyden alenemaan liittyviä oirekuvia. Yhdellä potilaalla tutkimuksen syynä oli poikkeava lihasten jäykkyys. Muiden neurologisten oireiden vuoksi tutkimuksia tehtiin 13 kappaletta (9 %). Potilaiden neurologiset oirekuvat olivat pääosin monimuotoisia ja eteneviä, mutta osalla potilaista eksomitutkimuksen syynä oli myös epäselvä isoitu oire, lähinnä ataksia tai tasapainovaikeudet. Yhdellä potilaalla tutkimuksen tilaamisen syynä oli nuorella iällä puhjennut epätyypillinen Parkinsonin tauti.

Erilaiset silmäoireet olivat tutkimuksen tilaamisen syynä seitsemällä potilaalla (5 %). Silmäoireisiin sisältyi progredioivaa myopiaa ja hyperopiaa sekä epäselviä, sokeutumiseen johtaneita silmäongelmia. Muutamalla potilaalla silmäoireet ilmenivät osana laajempaa kehityshäiriötä, mutta eksomitutkimuksella haluttiin selvittää nimenomaan silmäoireen taustaa.

Kuudella potilaalla (4 %) tutkimuksen syynä olivat hematologiset oireet. Hematologista oireista suurin osa oli epäselvää, pääosin erytrosyyttitankkausriippuvaista anemiaa tai pansytopeniaa. Muutama eksomitutkimus tilattiin myös malignien hematologisten sairauksien, kuten myelodysplastisen oireyhtymän sekä akuutin myeloidisen tai lymfaattisen leukemian vuoksi. Aineenvaihdunta- tai kertymäsairausepäilyjä aineistossa oli 3 (2 %). Näistä potilaista kahdella ilmeni jo vastasyntyneenä monimuotoisia systeemisairauteen viittaavia oireita, ja kolmannen potilaan tutkimukset käynnistettiin lapsuudessa esiintyneen ikteruksen ja vatsakivun vuoksi.

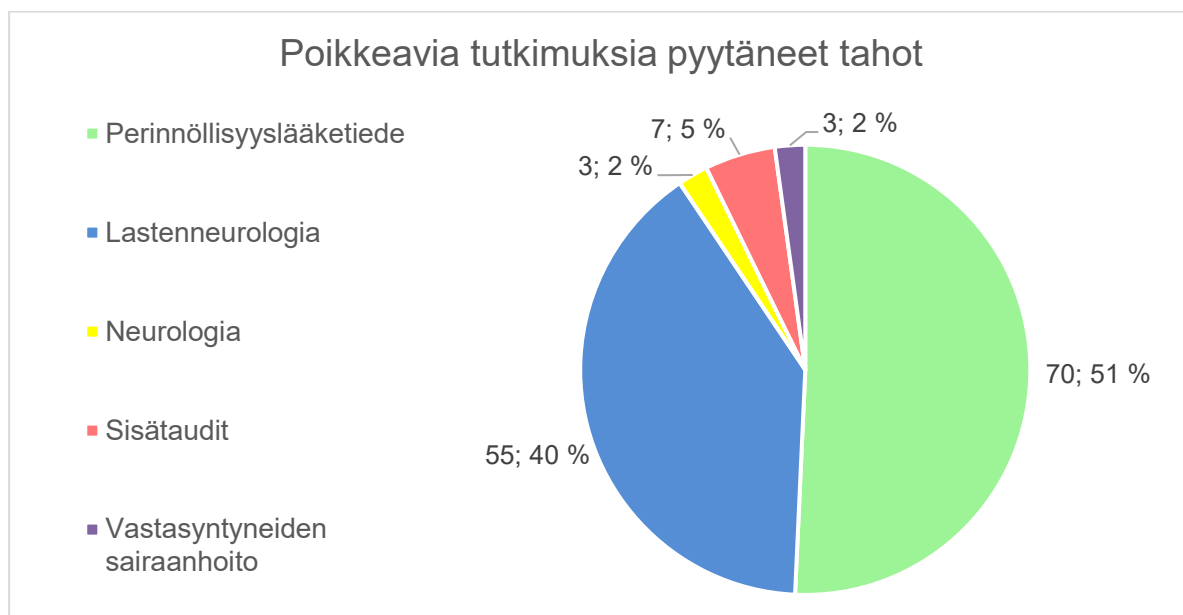
Kolmella potilaista (2 %) eksomitutkimus tilattiin autismin kirjon häiriön vuoksi. Autismin kirjon häiriön lisäksi potilailla ilmeni viivettä useammalla kehityksen osa-alueella. Lopuilla 13:lla potilaista (9 %) eksomitutkimuksen indikaationa oli jokin muu syy. Näitä syitä olivat suvun epäilty syöpäalttius, yleisoireinen nivelsairaus, epäily sidekudossairaudesta, heikentynyt vasta-aineiden muodostuskyky, kuulovamma, epäily toistuviin keskenmenoihin johtavasta geenivirheen kantajuudesta, graavi ylipaino, syntymäasfyksia ja nielemisrefleksin puute, vaikea interstitiellinen keuhkosairaus, epäselvä sydämen vajaatoiminta, MODY-diabeteksen epäily sekä lymfedeema. Kts. kuva 17.



Kuva 17 Eksomisekvenssitutkimuksen indikaatiot potilailla, joiden tutkimustulos oli poikkeava.

Noin puolet (70 kappaletta, 51 %) poikkeavaan tulokseen päätyneistä eksomisekvenssitutkimuksista oli tilattu Turun yliopistollisen keskussairaalan perinnöllisyyslääketieteen poliklinikalta. Toiseksi suurin osa tutkimuksista (55 kappaletta, 40 %) oli tilattu lastenneurologialta. Seitsemän tutkimusta (5 %) tilattiin sisätautisilta aloilta, tarkemmin endokrinologialta, hematologialta ja reumatologialta. Neurologialta ja vastasyntyneiden sairaanhoidosta tilattiin kummastakin kolme tutkimusta (2 %).

Vastasyntyneiden eksomitutkimukset tilattiin pääasiassa vastasyntyneiden teho-osastolta ja muilta vuodeosastoilta. Kts. kuva 18.



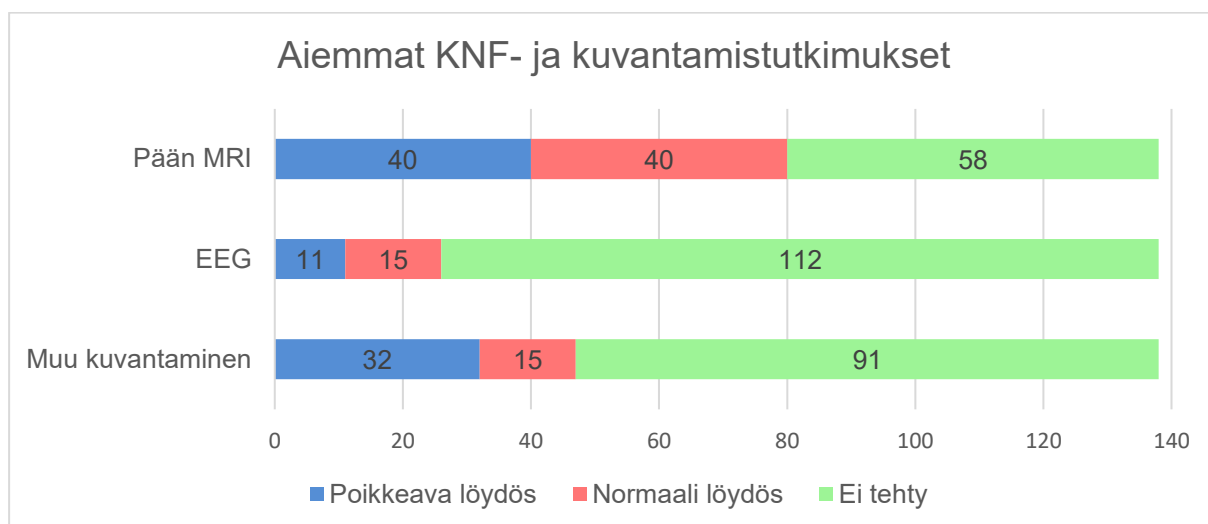
Kuva 18 poikkeavaksi vastattuja eksomitutkimuksia pyytäneiden tahojen jakauma.

4.5 Aiemmat potilaille tehdyt tutkimukset

Suurelle osalle potilaista oli tehty erilaisia kuvantamistutkimuksia sekä kliinisen neurofysiologian tutkimuksia oirekuvan selvittämiseksi ennen eksomisekvensointitutkimuksen tilaamista. Yleisin kuvantamistutkimus oli ylivoimaisesti pään magneettitutkimus (MRI). Pään MRI oli kuvattu 80:lla potilaalla (58 %). Tutkimuksista tasan puolet, eli 40 kappaletta, vastattiin normaaleiksi. Lopuissa 40:ssä pään MRI -tutkimuksessa todettiin jokin poikkeava löydös. Yhtenä yleisenä löydöksenä esille nousi corpus callosumin eli aivokurkiaisen anatomiset poikkeavuudet tai jopa puuttuminen kokonaan. Muita yleisiä löydöksiä olivat likvortilojen poikkeavuudet, valkean aineen signaalimuutokset, atrofia etenkin pikkuaivoissa tai frontaalisesti sekä erilaiset sattumalöydökset, kuten infarktijäljet ja kystat. Seuraavaksi yleisin potilaille tehty tutkimus oli epileptisten kohtausoireiden selvittelyyn käytettävä elektroenkefalografia (EEG), joka oli tehty 26:lle potilaalle (19%). Näistä tutkimuksista 15 oli vastattu normaaleiksi, ja 11:ssä oli todettu poikkeavaa purkaustoimintaa. Kts. kuva 19.

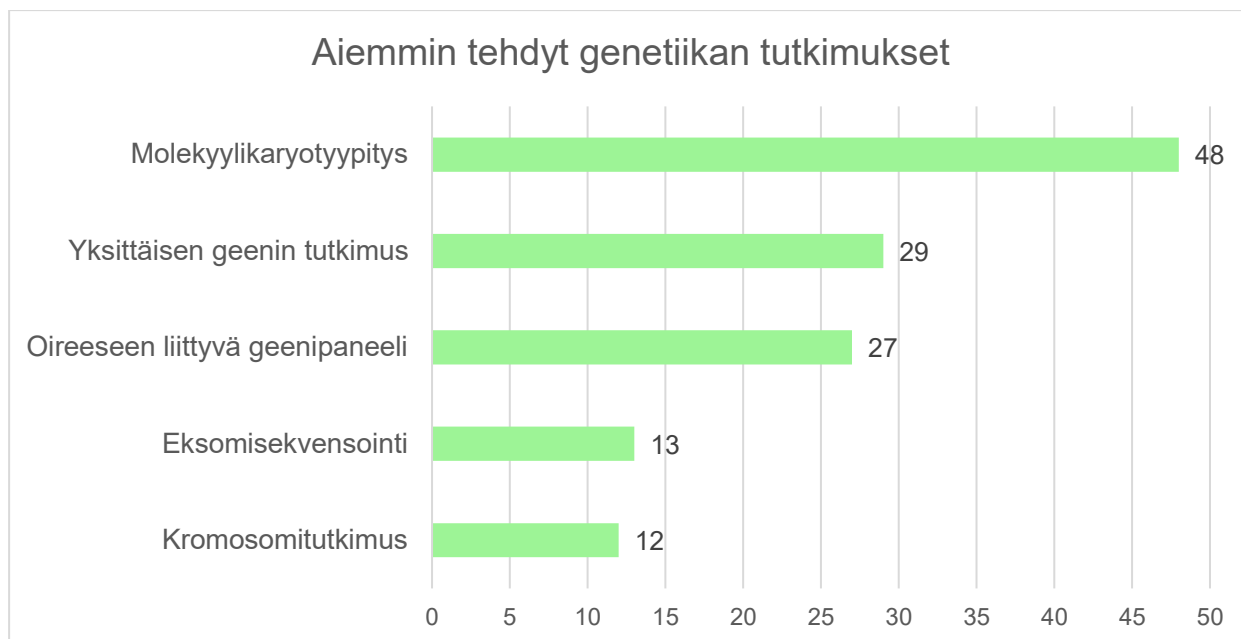
Lisäksi 47:lle potilaalle oli tehty jokin muu kuvantamistutkimus. Näihin lukeutui muita pään kuvantamistutkimuksia, kuten pään tietokonetomografia (TT) ja aivojen ultraäänitutkimus. Muita useammalle potilaalle tehtyjä tutkimuksia olivat hermojen ja lihasten sähköistä toimintaa mittaava elektroneuromyografia (ENMG), erilaiset luuston ja rintakehän

röntgentutkimukset, sydämen ja vatsan ultraäänitutkimukset, lihasten ja selkärangan magneettitutkimukset sekä rintakehän tietokonetomografiat ja ohutleiketietokonetomografiat (HRTT). Osalla potilaista oli näkynyt laajoja rakennepoikkeavuuksia jo sikiöaikaisissa ultraäänitutkimuksissa. Ne potilaat, joilla sikiöaikaisen rakenneultraäänitutkimuksen löydöksen oli mainittu olleen poikkeava, on laskettu mukaan muu kuvantaminen -kohtaan. Normaaleja rakenneultraäänitutkimuksia ei kuitenkaan otettu huomioon, sillä kyseinen tutkimus on tehty lähtökohtaisesti kaikille. Näistä muista tutkimuksista 15 todettiin normaaleiksi, ja 32:ssa todettiin jokin poikkeava löydös. Aineistossa ilmeneviä poikkeavia löydöksiä olivat rakenteelliset sydänviat, erilaiset sisäelinten poikkeavuudet, luuston anomaliat, aivojen poimuttumisen, aivokammioiden ja talamuksen poikkeavuudet, selkäydinkanavan stenoosi, nikama-anomaliat, lihasatrofia sekä neuropatia- ja myopatialöydökset. Kts. kuva 19.



Kuva 19 Potilaille aiemmin tehdyt kliinisen neurofysiologian tutkimukset ja kuvantamistutkimukset.

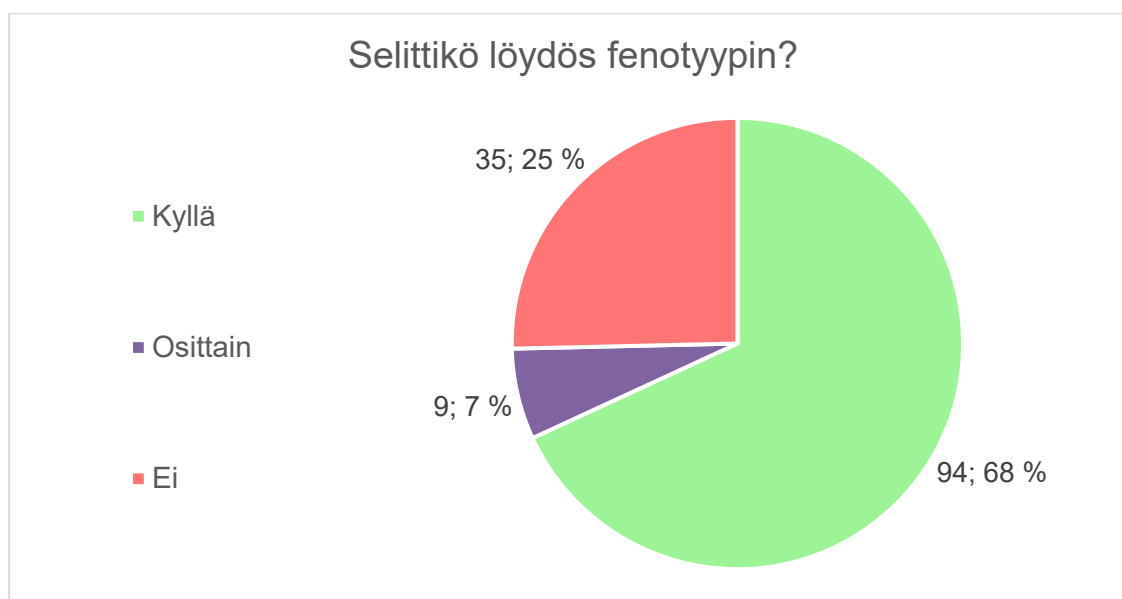
Jopa 57:n potilaan (41 %) kohdalla eksomisekvensointitutkimus oli ensimmäinen genetiikan tutkimus, joka potilaan oirekuvan selvittämiseksi oli tilattu. Lopuille 81:lle potilaalle (59 %) oli edeltävästi tehty yksi tai useampia geenitutkimuksia, joissa ei todettu merkittäviä löydöksiä. Yleisin edeltävä genetiikan tutkimus oli molekyylikaryotyypitys, joka oli tehty 48:lle potilaalle (35 %). Vähintään yhden yksittäisen geenin tutkimus oli tehty 29:lle potilaalle (21 %). 27:lle potilaalle (20 %) oli edeltävästi tehty jokin potilaan oirekuvaan liittyvä geenipaneelitutkimus. Jopa 13:lle potilaalle (9 %) oli tehty jo edeltävästi eksomisekvensointitutkimus. 12:lle potilaalle (9 %) oli tehty edeltävästi kromosomitutkimus, joista muutama oli prometafaasikromosomi- ja kromosomikatkestutkimuksia. Kts. kuva 20.



Kuva 20 Potilaille aiemmin tehdyt genetiikan tutkimukset.

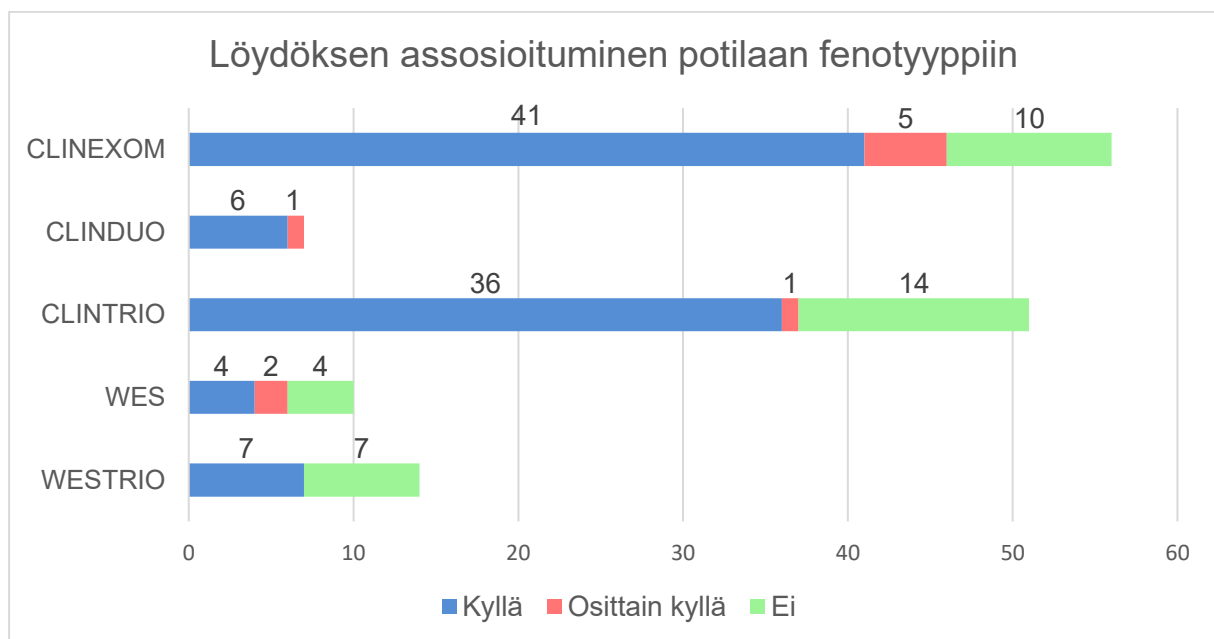
4.6 Poikkeavan löydöksen vaikutus diagnostiikkaan

Eksomitutkimuksessa todettu poikkeava löydös ei välttämättä aina liity potilaan oirekuvaan ollenkaan. Näin kuitenkin oli useimpien potilaiden kohdalla, sillä tutkimusaineistossa eksomitutkimuksen poikkeava löydös selitti 94:n potilaan (68 %) oirekuvan kokonaan. 35 tulosta (25 %) ei liittynyt oireisiin millään tavalla. Yhdeksän potilaan (7 %) kohdalla monimuotoinen oirekuva ei johtunut yksittäisestä geenimutaatiosta, mutta eksomisekvensointitutkimuksen poikkeava löydös selitti osan oireista. Kts. kuva 21.



Kuva 21 Eksomisekvensointitutkimusten poikkeavien löydösten liittyminen potilaan oirekuvaan.

Poikkeavien löydösten liittyminen selviteltyyn oirekuvan etiologiaan vaihteli eri eksomisekvensointitutkimusten välillä merkittävästi. Kliinisen eksomin sekvensointitutkimusten 56:sta poikkeavasta löydöksestä 41 (73 %) selitti oirekuvan kokonaan, viisi (9 %) osittain ja vain kymmenen (18 %) ei sopinut selittämään oirekuvaan ollenkaan. Kliinisen eksomin duo-tutkimusten kohdalla kaikki seitsemästä poikkeavasta tuloksesta selittivät oirekuvan joko kokonaan (kuusi löydöstä, 86 %) tai osittain (yksi löydös, 14 %). Kliinisen eksomin trio-tutkimusten 51:stä poikkeavasta löydöksestä 36 (71 %) selitti oirekuvan kokonaan ja yksi (2 %) osittain. 14 (27 %) löydöstä ei liittynyt potilaan oirekuvaan. Koko eksomin sekvensointitutkimusten 10:stä poikkeavasta löydöksestä neljä (40 %) selitti oirekuvan kokonaan, kaksi (20 %) osittain ja neljä (40 %) löydöksistä ei liittynyt oirekuvaan millään tavalla. Koko eksomin trio-tutkimusten 14:stä poikkeavasta löydöksestä seitsemän (50 %) selitti potilaan oirekuvan, ja seitsemän (50 %) ei liittynyt oirekuvaan ollenkaan. Kts. kuva 22.

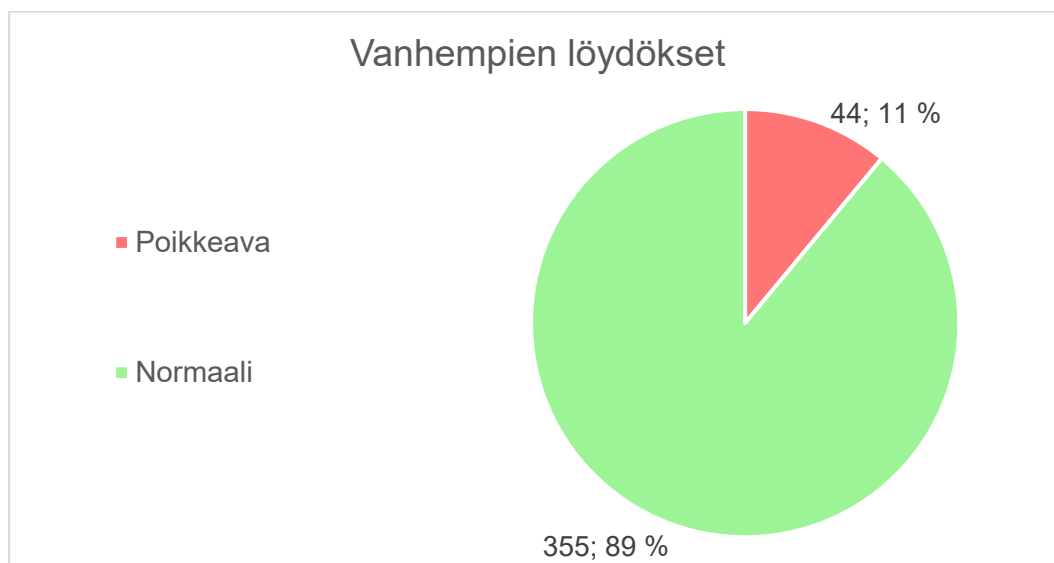


Kuva 22 Eksomisekvensointitutkimusten poikkeavien löydösten liittyminen potilaan oirekuvaan eriteltyinä eri tutkimuskoodien mukaan.

4.7 Duo- ja trio-tutkimusten vanhempien tulokset

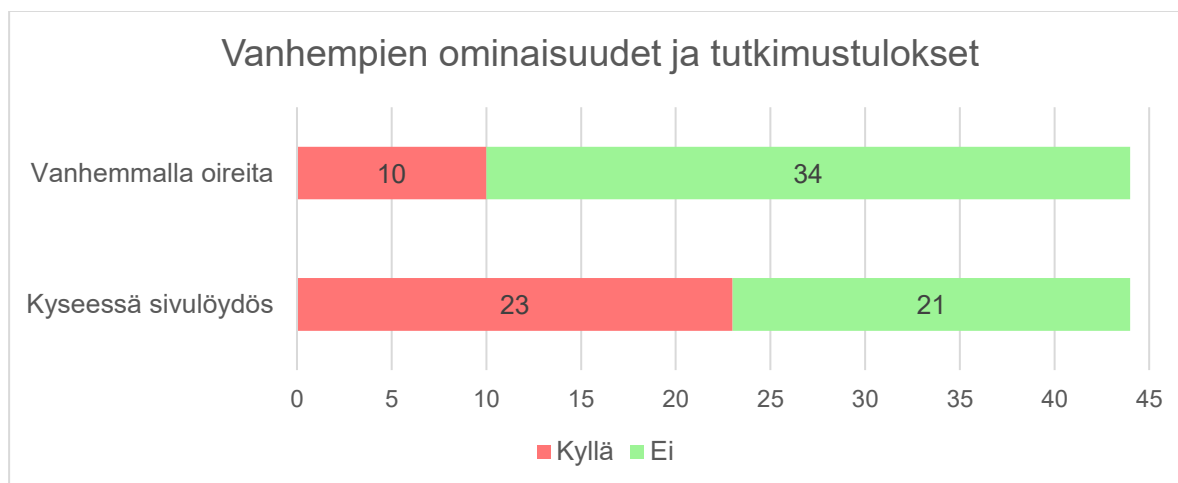
Tutkittavalla aikavälillä Turun yliopistollisesta keskussairaalaista tilatuista ja genomiikan laboratoriossa toteutetuista eksomisekvensointitutkimuksista tasan puolet, eli 399 kappaletta oli tehty potilaiden vanhemmille. Tutkimuksessa todettiin, että vanhempien eksomisekvensointitutkimuksista vain 44:ssä (11 %) päädyttiin poikkeavaan tulokseen. Loput

355 tutkimusta (89 %) jäivät normaaleiksi. Duo- ja trio-tutkimusten vanhempien eksomisekvensointitutkimuksista poikkeavia oli siis noin 11 %. Kts. kuva 23.



Kuva 23 Duo- ja trio-tutkimusten yhteydessä tutkittujen vanhempien eksomisekvensointitutkimusten löydökset.

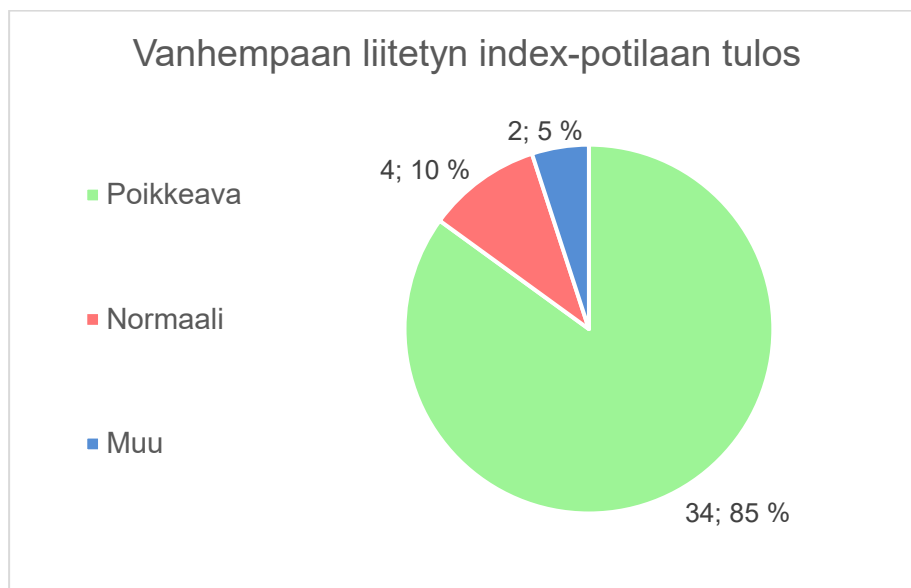
Suurin osa (34 kappaletta, 77 %) poikkeavan tuloksen saaneista vanhemmista oli oireettomia. Ainoastaan kymmenellä (23 %) vanhemmalla todettiin joko samanlainen, tai samankaltainen oirekuva kuin index-potilaalla. Tästä huolimatta vain noin puolet (23 kappaletta, 52 %) löydöksistä oli oirekuvaan liittymättömiä sivulöydöksiä. Loput (21 kappaletta, 48 %) löydöksistä oli muita, index-potilaan oirekuvaan liittyväksi ajateltuja geenivariantteja. Kts. kuva 24.



Kuva 24 Poikkeavan tutkimustuloksen saaneiden vanhempien oirekuva ja löydöksen tyyppi.

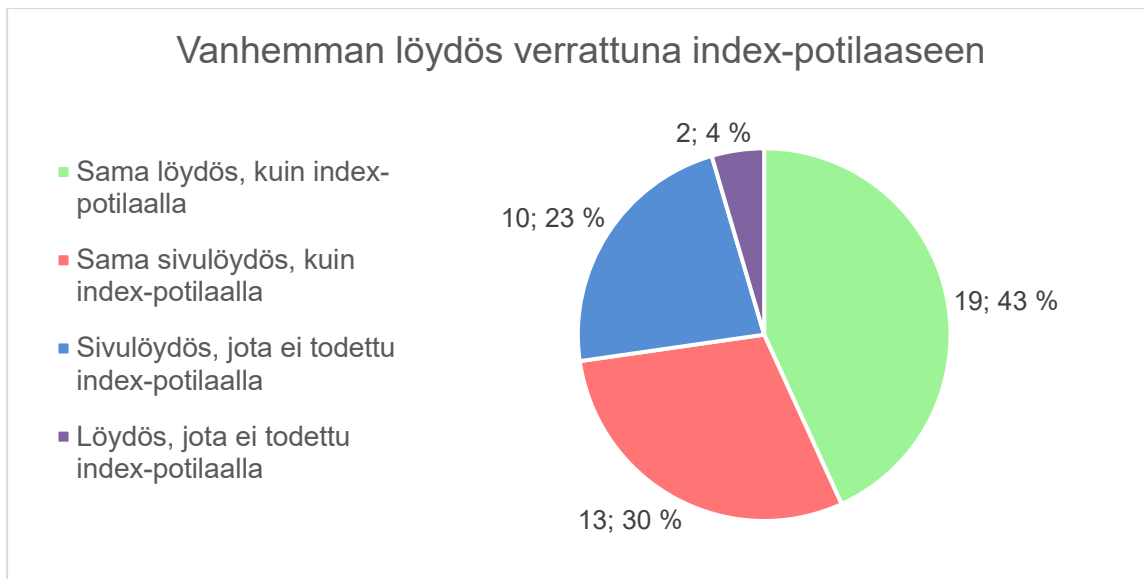
Jokaisen duo- tai trio-eksomisekvensointitutkimuksessa tutkitun vanhemman tulos liittyy ensisijaisesti index-potilaana toimivan henkilön geenimutaatioiden selvittelyyn ja kategorisointiin. Neljän index-potilaan kohdalla potilaan kummankin vanhemman

eksomitutkimuksissa todettiin poikkeava löydös. Näin ollen vanhempien poikkeavaan tulokseen liitettyjä index-potilaiden tutkimuksia tehtiin 40 kappaletta. Näistä tutkimuksista valtaosa, eli 34 kappaletta (85 %) vastattiin poikkeaviksi. Neljän (10 %) index-potilaan eksomitutkimuksen tulos oli normaali. Kahden (5 %) index-potilaan kohdalla eksomitutkimuksen tulos ei ole tiedossa. Näistä potilaista toisen verinäyte ei ollut koskaan saapunut laboratorioon analysoitavaksi. Toisessa tapauksessa index-potilas osui tutkimuksen poissulkukriteereihin, sillä kyseessä oli abortoidusta sikiöstä otettu näyte. Kts. kuva 25.



Kuva 25 Poikkeavan duo- ja trio-eksomisekvensointitutkimuksen tuloksen saaneisiin vanhempiin liitettyjen index-potilaiden tulosten jakauma.

Tutkimuksessa voitiin eritellä myös se, miten vanhemman poikkeavan tuloksen tyyppi vertautui index-potilaan poikkeavaan löydökseen. Suurimmalla osalla vanhemmista (19 kappaletta, 43 %) todettiin sama varsinainen poikkeava löydös, mikä index-potilaankin tutkimuksessa löydettiin. Näistä vanhemmista osalla oli samankaltainen oirekuva kuin potilaalla, mutta osa oli täysin oireettomia. Jälkimmäinen tilanne tukee löydöksen benignin luonteen todennäköisyyttä. 13:n vanhemman (30 %) poikkeava löydös oli sivulöydös, joka oli periytynyt myös index-potilaalle. Valtaosa sivulöydöksistä oli kohonneeseen syöpäriskiin assosioituvia geenivariantteja. Kymmenellä (23 %) vanhemmalla löydös oli sivulöydös, jota ei löytynyt index-potilaan tutkimuksessa. Kahden (4 %) vanhemman eksomitutkimuksessa todettiin sellainen poikkeava löydös, jota ei todettu index-potilaalla. Heistä toisen kohdalla kyseessä oli jo aiemmin tiedossa ollut poikkeava geenivariantti. Toisella todettiin merkitykseltään epäselvä löydös, jonka vaikutus vanhemman tai potilaan oirekuvaan on tuntematon. Kts. kuva 26.



Kuva 26 Vanhemman poikkeavan löydöksen tyypin vertautuminen index-potilaan löydökseen.

5 Pohdinta

Kaikkien Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratoriosta aikavälillä 25.3.2020–30.5.2023 tilattujen index-potilaille suoritettujen eksomisekvensointitutkimusten diagnostisen saannon todettiin olleen 35 %. Kliinisen eksomin tutkimusten kohdalla saanto oli 33 %, kliinisen eksomin duo-tutkimuksilla 37 % ja trio-tutkimuksilla 33 %. Koko eksomin tutkimusten diagnostisen saannon todettiin olleen 33 % ja trio-tutkimusten jopa 58 %. Diagnostinen saanto oli siis selkeästi paras koko eksomin tutkimuksilla, joissa käytettiin vertailunäytteenä kummankin vanhemman näytteitä. Tulosten vertailua hankaloittaa se, että tutkimuksessa käytetty potilasmäärä on melko pieni, ja etenkin koko eksomin tutkimuksia on aineistossa ainoastaan muutamia kymmeniä. Kansainväliset julkaisut kuitenkin tukevat tätä havaintoa. Suosituksena onkin tehdä eksomisekvensointi aina trio-asetelmassa, mikäli vanhempien näytteet ovat saatavilla.

Aiemmat aihetta käsittelevät julkaisut ovat lähtökohtaisesti oirepohjaisesti tehtyjä pienempiä tutkimuksia tai useampien tutkimusten tuloksia kokoavia meta-analyysejä, eikä vastaavia yhden laboratorion kaikkia oirekuvia koskevia tutkimuksia ole juurikaan saatavilla. Esimerkiksi koko eksomin sekvensointitutkimusten diagnostisen saannon on tietyissä tutkimuksissa todettu olevan kriittiseen sairauteen menehtyneiden vastasyntyneiden kohdalla 50 %, kehitysvammaisilla potilailla 42 % ja infantiilispasmeista kärsivillä potilailla 26 %. [17, 18, 19] Kliinisen eksomin sekvensointitutkimusten diagnostista saantoa on tarkasteltu samaan tapaan lähinnä oirelähtöisesti. Esimerkiksi etelä-afrikkalaisille imeväisikäisille lapsille tehtyjen kliinisen eksomin tutkimusten diagnostisen saannon todettiin olleen 22 %. [20] Toisessa meta-analyysissä kriittisesti sairaiden imeväisikäisten kohdalla vastaava saanto oli 42 %. [21] Tämän tutkimuksen tuloksena saatuja diagnostisia saantoja ei voida suoraan verrata aiempien tutkimusten vastaaviin, sillä sen tutkimusaineistoa ei ole kerätty vastaavalla tavalla oirelähtöisesti.

Valtaosa eksomitutkimusten poikkeavista löydöksistä selitti potilaan oirekuvan joko kokonaan (68 %) tai osittain (7 %). Jälkimmäisissä tapauksissa potilaan oirekuva oli monipuolinen eikä kyseessä ollut mikään monogeeninen oireyhtymä, jolloin löydetty poikkeava geenivariantti selitti oireista vain osan. Eri eksomisekvensointitutkimusten välillä oli eroa siinä, kuinka suuri osa löydöksistä assosioitui potilaan fenotyyppiin. Kliinisen eksomin sekvensointitutkimusten löydöksistä 73 % selitti tutkittavan oirekuvan kokonaan ja 9 % osittain. Kliinisen eksomin duo-tutkimusten kaikki löydökset liittyivät potilaan

fenotyyppiin, ja löydöksistä 86 % selitti oirekuvan kokonaan sekä 14 % osittain. Kliinisen eksomin trio-tutkimusten kohdalla löydös selitti oirekuvan kokonaan 71 %:ssa ja osittain 2 %:ssa tapauksista. Koko eksomin sekvensointitutkimusten löydöksistä 40 % selitti oirekuvan kokonaan ja 20 % osittain. Koko eksomin trio-tutkimusten löydöksistä 50 % selitti oirekuvan kokonaan, ja loput eivät assosioituneet fenotyyppiin mitenkään.

Kaikkien kliinisen eksomin sekvensointitutkimusten kohdalla jopa 79 % löydöksistä selitti oirekuvan joko kokonaan tai osittain. Koko eksomin tutkimusten kohdalla vastaava luku oli 54 %. Voidaan siis todeta, että kliinisen eksomin tutkimuksissa todetut poikkeavat geenivariantit selittivät potilaan oirekuvan useammin, kuin koko eksomin tutkimusten tulokset. Ero johtuu siitä, että kliinisen eksomin sekvensointitutkimuksissa potilaan eksomista tutkitaan ainoastaan sellaiset geenit, joiden tiedetään jo ennalta liittyvän johonkin sairauteen tai oireyhtymään. Kliinisen eksomin tutkimuksessa todettu löydös on siis todennäköisemmin kliinisesti merkitsevä, mutta varjopuolena harvinaisemmat tai aiemmin tuntemattomat geenit ja niissä esiintyvät variantit voivat jäädä kokonaan toteamatta. Sekvensoimalla potilaan koko eksomi voidaan löytää myös sellaisia geenivariantteja, joiden vaikutusta sairauksiin ei vielä tunneta. Näiden löydösten merkitystä voidaan myöhemmin päivittää, kun aiheesta karttuu uutta tietoa. Koko eksomin sekvensointitutkimukset ovatkin kliinisen eksomin tutkimuksia tehokkaampia, kun on tarkoituksena selvittää geneettinen syy potilaan oirekuvan taustalla. Tutkimuksen tuloksia tulkittaessa on lisäksi huomioitava aineiston sijoittuvan aikaan, jona koko eksomin sekvensointitutkimusten tekeminen oli Tyksin genomiikan laboratoriossa vasta alkutekijöissään. Näin ollen koko eksomin tutkimusten määrä on tutkimusaineistossa valitettavan pieni. Kliinisen eksomin duo-tutkimusten ylivoimaisesta tuloksesta ei voida vetää johtopäätöksiä, sillä näitä tutkimustuloksia oli aineistossa erityisen vähän.

Poikkeavaan löydökseen päätyneistä eksomisekvensointitutkimuksista ylivoimaisesti suurin osa oli tilattu perinnöllisyyslääketieteen (51 %) ja lastenneurologian yksiköistä (40 %). Loput tutkimukset oli tilattu sisätaudeilta, neurologialta ja vastasyntyneiden sairaanhoidosta. Löydös sopii hyvin siihen, että loogisesti suurin osa etiologialtaan epäselvien perinnöllisten sairauksien selvittelyistä toteutetaan perinnöllisyyslääketieteen erikoisalalla.

Eksomitutkimuksia käytetään erityisen usein epäselvästä kehitysvammaoireyhtymästä kärsivillä potilailla, joiden oirekuvan etiologiaa selvitetään ensisijaisesti lastenneurologian erikoisalalla. Eksomitutkimukset ovat siinä määrin harvinaisia tutkimuksia, etteivät ne välttämättä tule ensimmäisenä jokaisen klinikon mieleen selviteltäessä potilaan epäselvää

oirekuvaa. Geenitutkimukset kuuluvat usein tiiviimmin tiettyjen erikoisalojen, kuten juuri perinnöllisyyslääketieteen ja lastenneurologian, tutkimusrepertuaariin.

Poikkeavaksi todetun eksomitutkimuksen tuloksen saaneiden tutkittavien ikäjakauma painottui vahvasti lasten suuntaan. Potilaista 76 % oli tutkimuksen tekohetkellä alaikäisiä ja 21 % täysi-ikäisiä. Suurta lasten osuutta selittää se, että etiologialtaan epäselvät ja perinnölliseksi tulkitut oirekuvat todetaan useimmiten jo nuorella iällä, jolloin selvittelyt aloitetaan usein jo potilaan ollessa lapsi. Loput näytteistä oli otettu henkilöiltä, jotka olivat menehtyneet joko aikuisena tai heti syntymänsä jälkeen. Näissä tapauksissa tarkoituksena oli selvittää kuolemaan johtaneen oirekuvan geneettinen tausta, mistä voi olla hyötyä elävien sukulaisten tai vanhempien mahdollisen tulevan raskauden kannalta.

Suurimmalle osalle potilaista oli tehty eksomitutkimusta edeltävästi myös yksi tai useampi muu genetiikan alan tutkimus. Yleisin aikaisemmin tehty tutkimus oli molekyylikaryotyypitys. Muita aiempia tutkimuksia olivat yksittäisen geenin sekvensointitutkimukset, oirekohtaiset geenipaneelit, kromosomitutkimukset ja myös aiemmat eksomitutkimukset. Potilaista jopa 9 %:lle oli tehty eksomisekvensointitutkimus jo aikaisemmin. Suurimmassa osassa tapauksista potilaille oli tehty aiemmin normaaliksi jäänyt Turun yliopistollisen keskussairaalan genomiikan laboratorion kliininen eksomisekvensointitutkimus, jonka täydentämiseksi päädyttiin myöhemmin pyytämään koko eksomin sekvensointitutkimus. Osa eksomitutkimuksista oli tilattu vuosia sitten ulkomaisista laboratorioista. Tällöin tietämys poikkeavien varianttien merkityksestä oli vajaavaisempaa kuin nykyisin, eikä nyt todettu poikkeava löydös ei ollut aiemmin kuulunut tutkimuksessa sekvensoitaviin geneihin. Potilaista jopa 41 %:n kohdalla eksomisekvensointitutkimus oli ensimmäinen genetiikan tutkimus, joka tilattiin oirekuvan etiologian selvittelemiseksi. Näiden potilaiden oirekuva oli todennäköisesti siinä määrin epäselvä, ettei muiden genetiikan tutkimusten katsottu olevan tilanteessa laajuudeltaan riittäviä.

Duo- ja trio-eksomitutkimusten index-potilaiden vanhemmilla todetut poikkeavat tulokset eivät olleet tämän tutkimuksen pääasiallisena fokuksena. Vanhemman näyte toimii trio-tutkimuksessa ylipäätään ainoastaan kontrollinäytteenä. Vanhemman eksomista ei siis etsitä aktiivisesti geneettisiä variantteja, vaan vanhemman näytettä käytetään ainoastaan vertailemalla sitä lapsen näytteeseen. Vanhempien kohdalla raportoitiin index-potilaiden tapaan kuitenkin myös mahdolliset sivulöydökset, mikäli he olivat sitä toivoneet. Sivulöydökset voivat vaatia jatkoseurantaa esimerkiksi kohonneen syöpäriskin myötä.

Vanhempien poikkeavaksi todetuista löydöksistä noin puolet oli ACMG:n suosituksen mukaisesti tutkittavia sivulöydöksiä. Valtaosa, eli 77 % poikkeavan eksomitutkimuksen tuloksen saaneista vanhemmista oli siis oireettomia. Useimpien oireisten vanhempien oirekuvat olivat samankaltaisia kuin index-potilaalla, mutta lievempiä. Heistä osalla oli jo ennestään tiedossa oirekuvan selittävä geenivariantti, joka ei kuitenkaan sopinut selittämään index-potilaan oirekuvaa.

6 Johtopäätökset

Tämä opinnäytetyö antaa uudenlaista ja hyödyllistä tietoa eksomisekvensointitutkimusten käytöstä, tuloksista ja merkityksestä diagnostiikassa Turun yliopistollisessa keskussairaалassa. Tulokset vahvistavat sitä käsitystä, että eksomisekvensointi on merkittävä osa diagnostista patteristoa oireyhtymäpotilaiden kohdalla. Diagnostinen saanto vaihteli tutkimuskoodista riippuen välillä 33–58 %, mitä voidaan pitää erinomaisena. Tuloksia ei kuitenkaan voida välttämättä yleistää muihin laboratorioihin tai hyvinvointialueisiin ulkomaisista sairaaloista puhumattakaan. Etenkään tutkimusten diagnostisten saantojen vertaaminen suoraan kansainvälisissä julkaisuissa esitettyihin lukuihin ei ole mahdollista, sillä aiemmin tehdyt eksomitutkimusten käyttöä tarkastelleet tutkimukset on toteutettu pääosin oirelähtöisissä tutkimusasetelmissä. Täysin vastaavia, kaikkiin oirekuviin liittyviä yksittäisen laboratorion eksomisekvensointitutkimuksia koskevia tutkimuksia ei olla ilmeisesti aikaisemmin tehty, tai ainakaan julkaistu. Tämän tutkimuksen suurin heikkous on melko pieni potilasmäärä, jonka myötä sattumalla voi olla suuri merkitys tuloksiin.

Tulosten perusteella Turun yliopistollisen keskussairaalan yksiköistä tilattujen ja Tyks genomiikan laboratoriossa toteutettujen eksomisekvensointitutkimusten diagnostiset saannot vastaavat melko hyvin kansainvälisissä tutkimuksissa todettuja lukuja siitä huolimatta, että useimpien tutkimusten otokset poikkeavat tämän tutkimuksen vastaavasta. Diagnostinen saanto oli selkeästi korkein koko eksomin trio-tutkimusten kohdalla.

Poikkeavaksi todetut geenivariantit selittivät potilaan oirekuvan useimmiten joko kokonaan tai osittain, ja vain osassa tapauksista oirekuvan etiologia jäi epäselväksi eksomisekvensointitutkimuksen poikkeavasta tuloksesta huolimatta. Poikkeavien löydösten merkityksen vertailu eri kaikkien eri tutkimuskoodien väleillä todettiin hankalaksi suhteellisen pienikokoisen tutkimusotoksen vuoksi. Voidaan kuitenkin todeta, että kliinisen eksomin sekvensointitutkimusten löydökset assosioituivat potilaan oirekuvaan koko eksomin tutkimusten löydöksiä useammin. Ero liittyy tutkimuksissa sekvensoitavien geenien määrän suureen eroon sekä siihen, ettei kaikkien geenivarianttien merkitystä vielä tunneta. Koko eksomin sekvensointitutkimukset ovat kuitenkin kokonaisuudessaan kliinisen eksomin tutkimuksia tehokkaampia perinnöllisten oirekuvien selvittelyssä. Tämän vuoksi kliinisen eksomin sekvensointitutkimusten tekeminen on nyttemmin lopetettu Tyksin genomiikan laboratoriossa kokonaan.

Tutkimuksen perusteella etiologialtaan epäselvän geneettisen oirekuvan selvittelyn yhteydessä kannattaa harkita koko eksomin sekvensointitutkimusta jo heti ensivaiheessa, jos oirekohtaista geenipaneelitutkimusta ei ole saatavilla. Näin voidaan välttää ylimääräisiä tutkimuksia, mikä säästää sekä aikaa että rahaa. Geenitutkimuksia voidaan tilata perinnöllisyyslääketieteen erikoisalan lisäksi myös miltä tahansa muulta erikoisalalta, kunhan tilaaja ymmärtää tutkimuksen tarkoituksen ja rajoitteet. Eksomisekvensointitutkimusta tilatessa on tärkeä laatia kattava lähete, sillä mahdollisia poikkeavia löydöksiä verrataan läheteessä kuvattuun potilaan oirekuvaan. Tiivis yhteistyö eksomisensekvensointitutkimuksia tilaavien klinikoiden sekä sekvensointeja analysoivien genomiikan laboratorion ammattilaisten välillä takaa paremmat mahdollisuudet siihen, että potilaiden kohdalla päästään tarkkaan molekyylogeneettiseen diagnoosiin.

Lähteet

- [1] Amaral P, Carbonell-Sala S, De La Vega FM, Faial T, Frankish A, Gingeras T, Guigo R, Harrow JL, Hatzigeorgiou AG, Johnson R, Murphy TD, Pertea M, Pruitt KD, Pujar S, Takahashi H, Ulitsky I, Varabyou A, Wells CA, Yandell M, Carninci P, Salzberg SL. The status of the human gene catalogue. *Nature*. 2023 Oct;622(7981):41-47. doi: 10.1038/s41586-023-06490-x. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794265; PMCID: PMC10575709.
- [2] Pennisi E. Genomics. ENCODE project writes eulogy for junk DNA. *Science*. 2012 Sep 7;337(6099):1159, 1161. doi: 10.1126/science.337.6099.1159. PMID: 22955811.
- [3] Hatje K, Mühlhausen S, Simm D, Kollmar M. The Protein-Coding Human Genome: Annotating High-Hanging Fruits. *Bioessays*. 2019 Nov;41(11):e1900066. doi: 10.1002/bies.201900066. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31544971.
- [4] Sana J, Faltejiskova P, Svoboda M, Slaby O. Novel classes of non-coding RNAs and cancer. *J Transl Med*. 2012 May 21;10:103. doi: 10.1186/1479-5876-10-103. PMID: 22613733; PMCID: PMC3434024.
- [5] Eksomitutkimus – tietoa potilaalle, TYKS Genomiikka 6/2024
- [6] TYKS Laboratoriot -ohjekirja (<https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS>) CLINEXOM, luettu 26.1.2023
- [7] TYKS Laboratoriot -ohjekirja (<https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS>) WES-D, luettu 19.7.2025
- [8] Hiz Kurul S, Oktay Y, Töpf A, Szabó NZ, Güngör S, Yaramis A, Sonmezler E, Matalonga L, Yis U, Schon K, Paramonov I, Kalafatcilar İP, Gao F, Rieger A, Arslan N, Yilmaz E, Ekinci B, Edem PP, Aslan M, Özgör B, Lochmüller A, Nair A, O'Heir E, Lovgren AK; Broad Center for Mendelian Genomics; Maroofian R, Houlden H, Polavarapu K, Roos A, Müller JS, Hathazi D, Chinnery PF, Laurie S, Beltran S, Lochmüller H, Horvath R. High diagnostic rate of trio exome sequencing in consanguineous families with neurogenetic diseases. *Brain*. 2022 May 24;145(4):1507-1518. doi: 10.1093/brain/awab395. PMID: 34791078; PMCID: PMC9128813.

- [9] Muzzey D, Evans EA, Lieber C. Understanding the Basics of NGS: From Mechanism to Variant Calling. *Curr Genet Med Rep*. 2015;3(4):158-165. doi: 10.1007/s40142-015-0076-8. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26566462; PMCID: PMC4633438.
- [10] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
- [11] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
- [12] Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, McGuire AL, Nussbaum RL, O'Daniel JM, Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG; American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013 Jul;15(7):565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73. Epub 2013 Jun 20. Erratum in: *Genet Med*. 2017 May;19(5):606. doi: 10.1038/gim.2017.18. PMID: 23788249; PMCID: PMC3727274.
- [13] TYKS Laboratoriot -ohjekirja (<https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS>) FraX-D, luettu 17.11.2025
- [14] TYKS Laboratoriot -ohjekirja (<https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS>) OTOALL, luettu 17.11.2025
- [15] Anne Tyybäkinöja ja Sakari Knuutila; Molekyylikaryotyypitys - raja sytogenetiikan ja molekyylibiologian väliltä häviämässä. *Aikakauskirja Duodecim*, 2006;122(16):2018-22
- [16] TYKS Laboratoriot -ohjekirja (<https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS>) Kromos, luettu 17.11.2025

- [17] Xiao F, Yan K, Tang M, Ji X, Hu L, Yang L, Zhou W. Diagnostic utility of rapid sequencing in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2022 Aug;22(8):833-840. doi: 10.1080/14737159.2022.2123704. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36082848.
- [18] Sánchez-Luquez KY, Carpena MX, Karam SM, Tovo-Rodrigues L. The contribution of whole-exome sequencing to intellectual disability diagnosis and knowledge of underlying molecular mechanisms: A systematic review and meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2022 Jul-Dec;790:108428. doi: 10.1016/j.mrrev.2022.108428. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35905832.
- [19] Feng X, Yang J, Chen N, Li S, Li T. Diagnostic yields of genetic testing and related benefits in infantile epileptic spasms syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2025 Jan;124:18-24. doi: 10.1016/j.seizure.2024.11.014. Epub 2024 Nov 24. PMID: 39612907.
- [20] Campbell L, Fredericks J, Mathivha K, Moshesh P, Coovadia A, Chirwa P, Dillon B, Ghoor A, Lawrence D, Nair L, Mabaso N, Mokwele D, Novellie M, Krause A, Carstens N. The implementation and utility of clinical exome sequencing in a South African infant cohort. *Front Genet.* 2023 Nov 9;14:1277948. doi: 10.3389/fgene.2023.1277948. PMID: 38028619; PMCID: PMC10665497.
- [21] Xiao F, Yan K, Tang M, Ji X, Hu L, Yang L, Zhou W. Diagnostic utility of rapid sequencing in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2022 Aug;22(8):833-840. doi: 10.1080/14737159.2022.2123704. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36082848.

Liitteet

Liite 1. Tutkimusta varten potilastietojärjestelmästä kerätyt tiedot

Index-potilaat:

Sukupuoli	1 = nainen 2 = mies
Ikä	1 = Vauva (<1 vuotta) 2 = Taapero (1 – <3 vuotta) 3 = Leikki-ikäinen (3 – <6 vuotta) 4 = Alakoululainen (6 – <12 vuotta) 5 = Nuori (12 – <18 vuotta) 6 = Aikuinen (18 tai yli) 7 = Näyte otettu kuolleelta potilaalta
Tutkimuskoodi	1 = B-CLINEXOM 2 = B-CLINDUO 3 = B-CLINTRIO 4 = B-WES 5 = B-WESTRIO
Tutkimuksen syy	1 = Kehitysvamma tai viiveinen kehitys 2 = Rakennepoikkeavuudet 3 = Epilepsia tai muu kohtausoire (infantiilispasmit) 4 = Autismin kirjon häiriö 5 = Lihasoireet (lähinnä hypotonia) 6 = Neurologiset oireet 7 = Silmäoireet 8 = Aineenvaihdunta- tai kertymäsairauden epäily 9 = Hematologinen sairaus tai oire 10 = Muu
Pyytänyt taho	1 = Perinnöllisyyslääketiede 2 = Lastenneurologia 3 = Neurologia 4 = Sisätaudit (endokrinologia, hematologia, reumatologia) 5 = Vastasyntyneiden sairaanhoito
Aikaisemmin pään MRI	0 = ei tehty 1 = normaali 2 = poikkeava löydös
Aikaisemmin EEG	0 = ei tehty 1 = normaali 2 = poikkeava löydös

Aikaisemmin muita tutkimuksia	0 = ei tehty 1 = normaali 2 = poikkeava löydös
Kehitysvamma	0 = ei 1 = kyllä
Dysmorfisia piirteitä	0 = ei 1 = kyllä
Epilepsia	0 = ei 1 = kyllä
Rakennepoikkeavuuksia	0 = ei 1 = kyllä
Statuksessa muuta poikkeavaa	0 = ei 1 = kyllä
Tutkimuksen tulos	1 = poikkeava 2 = kopiolumuutos 3 = sivulöydös 4 = kantaja
ACMG-luokka	3, 4 tai 5
Tsygositeetti	1 = heterosygootti 2 = homosygootti 3 = hemisygootti
ACMG-kriteerien määrä	0 = ei ilmoitettu 1 = 1-2 kpl 2 = 3-4 kpl 3 = 5 kpl tai enemmän
Selittikö löydös fenotyypin	1 = kyllä 2 = osittain 3 = ei
Periytymistapa	1 = autosomaalinen dominantti 2 = autosomaalinen resessiivinen 3 = de novo (varmistettu trio-tutkimuksella tai erillisellä vanhempien testauksella) 4 = X-kromosomaalinen
Aiemmin molekyylidikaryotyypitys	0 = ei 1 = kyllä
Aiemmin eksomitutkimus	0 = ei 1 = kyllä
Aiemmin geenipaneeli	0 = ei 1 = kyllä

Aiemmin yhden geenin tutkimus	0 = ei 1 = kyllä
Aiemmin kromosomitutkimus	0 = ei 1 = kyllä
Sukuanamneesi	0 = ei 1 = kyllä
Kenellä suvussa	1 = sisar 2 = oma lapsi 3 = oma vanhempi 4 = kaukaisempi sukulainen
Lisäksi ei-numeerisia muuttujia	Oirekuva tarkemmin, poikkeava geeni, geenivirheen p. ja c, referenssisekvenssi ja potilaan lopullinen diagnoosi

Index-potilaiden vanhemmat

Index	1 = poikkeava löydös 2 = normaali 3 = muu (näytettä ei saatu tai index sikiö)
Onko oireita	0 = ei 1 = kyllä
Onko löydös sivulöydös	0 = ei 1 = kyllä
Muuta	1 = sama löydös kuin indexillä 2 = sama sivulöydös kuin indexillä 3 = löydös, jota ei indexillä 4 = sivulöydös, jota ei indexillä

Liite 2. Esimerkkejä poikkeavaksi todetuista geeneistä ja diagnooseista

Geeni	Diagnoosi (ICD-10)
PHIP	Q87.88
RAF1	Q87.14
DCC	Q87.88
UGT1A1	E80.4
CAPN3	G71.08
CBL	H90.3
COL6A3	F84.9

Geeni	Diagnoosi (ICD-10)
SRCAB	Q87.88
APC	M35.9
PRKN	F95.2
SCN1A	G40.22
GRIN1	F73.0
WT1	J84.8
PDX1	F83

LAMA1	Q87.88
CHD8	Z71.9
TSC2	Q85.1
PHF6	Q87.88
POLG	R27.0
BRCA1	G24.9
MSH6	E34.39
PRKAR1A	Q75.4
EP300	Q87.23
SLC6A1	G40.4
MPZ	G60.0
STXBP1	G93.8
HES7	Q89.7
MYT1L	F79.0
THRB	E07.81
FGFR2	Q87.88
NR2F1	H47.2
PIK3CD	D80.0
OPA1	H90.3
AFF3	Q74.3
ALPL	Z82.6
RHOBTB2	G40.19
DNM1	G40.4
SPG11	G20
NKX2-5	Q93.5
EHMT1	Q87.88
ALPL	E34.35
TFAP2A	Q20.00
FBX011	F83
CACNA1A	F83
MID1	F79.9
KIF11	Q93.5
ABCA1	F70.0
CHEK2	F72.9
ELN	Z82.4
ITGB1	F84.8

ANKRD11	Q87.88
ABCA4	H54.7
CLCN1	G25.3
BSND	F70.0
SCN8A	F83
SMARCA2	F84.8
TSC2	Q85.1
CIC	F81.3
IQSEC2	F84.9
NSD1	Q87.31
CLCN1	Q93.8
CYP21A2	P22.0
CYP21A2	Q89.9
TTN	R29.8
TUBB3	Q04.08
AFF2	F70.0
PPM1D	Q87.88
DLG4	F82
PPP3CA	G40.4
MYOC	F84.9
TTN	R62
TTN	I42.8
DSG1	Q82.2
SHANK3	F84.9
RYR1	F71.0
PERP	Q75.81
MYBPC3	G11.9
DEAF1	F79.9
ARID1B	Q87.88
ITGA2B	D64.9
GALNS	E76.2
MME	G11.9
CHD7	Q87.27
AVPR2	D64.9
TUBA1A	Q04.3
EEF1A2	F79.0