

Mitä tarkoittaa eksomi

Ihmisen perimäaines koostuu DNA:sta, joka sisältää kaikkien kehomme erilaisten proteiinien rakenneohjeet, joita kutsutaan geeneiksi. Vaikka geenit kattavat vain pienen osan koko DNA:sta, on niiden merkitys sairauksien synnyssä suuri. Geenejä tunnetaan nykyään noin 20 000 kpl, mutta läheskään kaikkien tehtävää ei vielä tunneta. Koko eksomi (Whole exome, WES) kattaa yleensä kaikki tunnetut geenit ja niiden lähialueet, jotka muodostavat n. 2% koko ihmisen perimäaineksesta (genomista). Kliininen eksomi (Clinical exome, CES) puolestaan on suppeampi, ja se kattaa geeneistä vain ne geenit jotka on tällä hetkellä yhdistetty johonkin sairauteen. Kliinisen eksomin sisältö vaihtelee eri laboratorioissa, Tyksin Genomiikan laboratorion kliininen eksomi sisältää tällä hetkellä 5500 geeniä.

Eksomitutkimusten erityispiirteet

Jokainen ihminen on yksilöllinen, ja myös perimäaineksessa on eri henkilöiden välillä runsaasti pieniä eroavaisuuksia. Valtaosta näistä muutoksista on luonteeltaan hyvänlaatuisia, ja vain murto-osa aiheuttaa jotain tunnettua sairautta tai sairastumisalttiutta. Erilaisten geenimuutosten, eli varianttien, tulkinta voi olla toisinaan haastavaa. Suurin osa varianteista on täysin harmittomia (mihinkään sairauteen liittymättömiä), osa merkitykseltään epäselviä (VUS, Variant of Uncertain Significance) ja osa hyvin todennäköisesti tai varmasti sairautta aiheuttavia. VUS-muutosten selvittämiseksi hoitava lääkärisi voi ehdottaa lisätutkimuksia, tai joissain tapauksissa sukulaisten tutkimista todetun muutoksen osalta. VUS-muutosten pohjalta ei voida määrätä hoitoja tai seurantoja.

Koska eksomitutkimuksissa tutkitaan paljon tunnettuja sairausgeenejä, erilaisten sivulöydösten osalta on olemassa kansainväliset suositukset. ACMG (American College of Medical Genetics) on julkaissut suosituksensa geeneistä, joiden analyysi tulee sisällyttää eksomitutkimukseen, mikäli potilas antaa tähän suostumuksensa. Näissä geeneissä olevat virheet aiheuttavat erilaisia sairastumisalttiuksia, joiden riskiin ja ennusteeseen voidaan vaikuttaa aikaisen diagnoosin ja ennaltaehkäisevän seurannan avulla. Esimerkkinä mainittakoon perinnöllinen rinta- ja munasarjasyöpäalttiisuus (BRCA1 ja BRCA2), sekä erilaiset sydämen rytmihäiriösairaudet. ACMG:n yleisesti suosittelemien geenien lisäksi voidaan eksomitutkimusten lausunnossa raportoida myös muissa geeneissä sijaitsevia sivulöydöksiä, mikäli niillä arvioidaan olevan suoraan merkitystä potilaan terveydentilan kannalta ja tuloksen perusteella voidaan vaikuttaa sairastumisriskiin. Mahdolliset sivulöydökset sisällytetään osaksi laboratoriovastausta.

Merkitykseltään epäselviä (VUS) muutoksia ei lausuta sivulöydöksinä, vaan ainoastaan muutokset, joita pidetään haitallisina/todennäköisesti haitallisina.

Suostumus

Eksomitutkimuksen yhteydessä pyydetään aina erillinen suostumus, jotta laboratorio tietää raportoidaanko mahdolliset sivulöydökset. Koska kyseessä on hyvin laaja geneettinen tutkimus, johon liittyy myös merkityksellisten sivulöydösten mahdollisuus, pyydetään potilaalta/huoltajalta aina kirjallinen lupa ennen tutkimusta sivulöydösten osalta. Ennen

tutkimusta tulee hoitavan lääkärin kanssa käydä läpi tutkimuksen pääpiirteiden lisäksi myös sivulöydösten mahdollisuus ja merkitys.

Triotutkimukset

Erityisesti lapsipotilaiden kohdalla eksomitutkimusten analysointia pystytään parantamaan selvästi, jos samalla kertaa tutkitaan vertailunäytteinä myös kummankin vanhemman näytteet (trio-eksomi). Näin etenkin yllä mainitut VUS-löydökset voidaan usein luokitella tarkemmin. Trio-eksomi parantaa tutkitusti diagnostista osuvuutta pelkkään potilaan näytteen tutkimiseen verrattuna.

Näytteet

Yleensä geenitutkimukset tehdään verinäytteestä eristetystä DNA:sta, mutta myös muista kudoksista on mahdollista tehdä tutkimuksia. Esimerkiksi raskauden aikana sikiön DNA:ta voidaan tutkia lapsivesi- tai istukanäytteistä. Kantasolusiirron saaneilla suositellaan usein tutkittavaksi ihonäytettä verinäytteen sijaan. Vastausaika geenipaneelitutkimuksissa on yleensä n. 2kk, mutta kiireellisissä tapauksissa tulos saadaan selvästi nopeammin.

Tuloksen arviointi

Lopullisen arvion geenitutkimuksen tuloksen yhteydestä potilaan oirekuvaan tekee tutkimuksen tilannut lääkäri. Joissain tapauksissa tuloksen merkityksen arvioimiseksi voidaan tarvita lisätutkimuksia kuten verikokeita, kuvantamistutkimuksia tai sukulaisten kohdennettuja tutkimuksia potilaalla todettujen muutosten suhteen.

Mikäli todettu geenimuutos jää lisäselvityksistä huolimatta edelleen merkitykseltään epäselväksi, voidaan usein asiaan palata uudestaan myöhemmin, jolloin voi olla, että kyseisestä muutoksesta on kertynyt lisää tietoa joka mahdollistaa sen uudelleenluokittelun. Valtaosa merkitykseltään epäselvistä muutoksista on lopulta hyvänlaatuisia yksilölliseen vaihteluun liittyviä muutoksia.