

Mitä tarkoittaa eksomitutkimus?

Ihmisen perimäaines koostuu DNA:sta, joka sisältää kaikkien kehomme erilaisten proteiinien rakennusohjeet geneiksi kutsutuilla alueilla. 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 tiedetä. Eksomitutkimus (WES, Whole Exome Sequencing) on geneettinen tutkimus, joka kattaa kaikki tunnetut sairausgeenit ja niiden lähialueet, jotka muodostavat n. 2 % koko ihmisen perimäaineksesta eli genomista. Eksomitutkimusta käytetään erityisesti epäiltäessä geneettistä sairautta tapauksissa, joissa oirekuva ei viittaa suoraan mihinkään tiettyyn sairauteen tai oirekuva on laaja-alainen. Eksomitutkimusta suositellaan nykyisin ensilinjan tutkimuksena esimerkiksi kehitysvamman geneettisen syyn selvityksessä. Toistojaksosairauksiin liittyvät muutokset eivät tule esiin nykyisin käytössä olevalla menetelmällä ja siksi niitä varten on käytettävissä omat tutkimukset.

Eksomitutkimuksen erityispiirteet

Jokainen ihminen on yksilöllinen, ja myös perimäaineksessa on eri henkilöiden välillä runsaasti pieniä eroavaisuuksia. Valtaosa näistä geenimuutoksista eli varianteista on luonteeltaan harmittomia, ja vain murto-osa aiheuttaa jotain tunnettua sairautta tai sairastumisalttiutta. Erilaisten varianttien tulkinta voi olla toisinaan haastavaa: suurin osa varianteista on täysin harmittomia eli benignejä (mihinkään sairauteen liittymättömiä), osa merkitykseltään epäselviä (VUS, Variant of Uncertain Significance) ja osa hyvin todennäköisesti tai varmasti sairautta aiheuttavia eli patogeenisiä variantteja. Varianttien luokittelu voi muuttua ajan myötä, kun tietoa kertyy lisää. VUS-varianttien selvittämiseksi hoitava lääkärisi voi ehdottaa lisätutkimuksia, tai joissain tapauksissa sukulaisten tutkimista todetun variantin osalta. VUS-varianttien pohjalta ei voida määrätä hoitoja tai seurantoja.

Eksomitutkimuksessa tutkitaan paljon erilaisia sairausgeenejä, joten riski siihen, että löydetään joku sellainen variantti, joka ei liity tutkittavaan sairauteen, kasvaa. Tällaisista löydöksistä käytetään termiä sivulöydös. ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) on julkaissut kansainväliset suositukset niistä geeneistä, joiden analyysi tulisi sisällyttää eksomitutkimukseen. Sivulöydökset näissä geeneissä sisällytetään osaksi laboratoriovastausta, mikäli potilas on toivonut näiden raportoimista. Näissä geeneissä havaittavat patogeeniset variantit aiheuttavat erilaisia sairastumisalttiuksia, joiden riskiin ja ennusteeseen voidaan vaikuttaa aikaisen diagnoosin ja ennaltaehkäisevän seurannan avulla. Esimerkkinä mainittakoon perinnölliseen rinta- ja munasarjasyöpäalttiuteen liittyvät BRCA1- ja BRCA2-geenit sekä erilaiset rytmihäiriösairaudet. ACMG:n yleisesti suosittelemien geenien lisäksi voidaan eksomitutkimuksen 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. Sivulöydöksinä lausutaan ainoastaan variantit, joita pidetään todennäköisesti patogeenisinä tai patogeenisinä.

Triotutkimukset

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

Suostumus

Ennen tutkimusta tulee hoitavan lääkärin kanssa käydä läpi tutkimuksen pääpiirteiden lisäksi myös sivulöydösten mahdollisuus ja merkitys. Suostumuslomakkeesta valitaan jokaisen tutkittavan kohdalta, raportoidaanko tutkimuksessa mahdollisesti esille tulevat sivulöydökset. Jokainen tutkittava allekirjoittaa oman kohtansa, mutta huoltaja voi allekirjoittaa suostumuslomakkeen myös potilaan puolesta.

Näytteet

Yleensä eksomitutkimus tehdään verinäytteestä eristetystä DNA:sta, mutta myös muista kudoksista on mahdollista tehdä tutkimuksia. Esimerkiksi raskauden aikana sikiön DNA:ta voidaan tutkia lapsivesi- tai istukanäytteistä raskaudenaikaisena eli prenataalisena eksomitutkimuksena (saatavilla erillinen potilastiedote). Kantasolusiirron saaneilla suositellaan tutkittavaksi ihonäytettä verinäytteen sijaan. Vastausaika geenipaneelitutkimuksissa on yleensä n. 2 kk, mutta kiireellisissä tapauksissa tulos saadaan huomattavasti 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 varianttien suhteen.

Mikäli todettu variantti jää lisäselvityksistä huolimatta edelleen merkitykseltään epäselväksi, voidaan usein asiaan palata uudestaan myöhemmin, jolloin kyseisestä muutoksesta kertynyt lisätieto voi mahdollistaa variantin uudelleenluokittelun. Valtaosa merkitykseltään epäselvistä muutoksista on lopulta harmittomia yksilölliseen vaihteluun liittyviä muutoksia.