

# Geenitestit nykygenomiikassa

Oscar Brander

LuK-tutkielma

Biologian tutkinto-ohjelma, genetiikka

Oulun yliopisto

Syyskuu 2019

Avainsanat: geenitestit, sekvensointi, genomiikka, etiikka

# Sisällysluettelo

1. Johdanto: genomiikan synty ja menetelmät .....	1
1.1. Ensimmäisen sukupolven sekvensointi.....	2
1.2. Toisen sukupolven sekvensointi .....	3
1.3. Kolmannen sukupolven sekvensointi.....	5
1.4. Genotyypitysmenetelmät .....	6
2. Geenitestit .....	8
2.1. Diagnosoivat geenitestit.....	8
2.2. Ei-diagnosoivat geenitestit.....	10
3. Markkinoidut geenitestit .....	12
3.1. Tarjottavat palvelut .....	13
3.2. Kritiikki ja laillisuus .....	14
4. Etiikka.....	16
4.1. Vakuutusyhtiöt, yksilöntunnistus ja kolmannet osapuolet.....	16
4.2. Diagnosoivien geenitestien eettisyys .....	17
5. Lähteet.....	19

## 1. Johdanto: genomiikan synty ja menetelmät

Genomiikalla tarkoitetaan organismien genomien systemaattista analysointia, kuten geenien ilmentymisen tutkimista. Se eroaa perinteisestä yksittäisten geenien tai proteiinien lääketieteellisestä tutkimuksesta genomien laajuisella lähestymistavallaan. Genomiikka on tämän vuoksi hyödyllinen menetelmä geneettisten sairauksien tutkimisessa, jotka harvoin johtuvat vain yhdestä muutoksesta. Sairauksien mekanismien ymmärrys sen sijaan edistää niiden hoitojen kehittymistä, jonka vuoksi ihmisen genomien sekvensointia voidaan pitää yhtenä lääketieteen merkittävimpinä tapahtumana (Mäkelä & Porkka, 2002).

Ensimmäinen ihmisen genomi sekvensoitiin suuren kansainvälisen Human Genome Projectin (HGP) yhteydessä vuonna 2003 (Collins ym., 2003). Yli kymmenen vuotta kestäneen projektin tavoitteena oli muun muassa selvittää ihmisen genomien sekvenssi, tunnistaa kaikki geenit ja kehittää uusia tehokkaampia sekvensointitekniikoita. Genomi rakennettiin lukuisien eri populaatioiden ihmisten haploideista perimistä, jolloin pystyttiin muodostamaan tyypillinen ihmisen genomi ja tutkimaan yksilöiden geneettistä variaatiota, toistojaksojen määriä sekä SNP-muutoksia eli yhden nukleotidin polymorfioita. Saman malligenomin täydennys jatkuu yhä edelleen tehden siitä aina tarkemman. HGP:n myötä genomien tiedettiin sisältävän 3,1 miljardia nukleotidia, joista vain 2% koodaavat proteiineja; yksilöiden genomien olevan 99,9% identtiset kaikilla kansalaisuuksilla ja yli 50% ihmisen geneistä voidaan tunnistaa myös muilla eliöillä (Klug ym., 2016: 567-568).

Kolme miljardia dollaria maksaneen HGP:n jälkeen oli taloudellisia perusteita yrittää tehdä aikansa sekvensointitekniikkaan parannuksia, jotka pystyisivät mahdollistamaan 10 000 tai 1000 dollarin genomien. Vaikka sekvensoinnin hinnan tiedettiin putoavan eksponentiaalisesti (Lunshof ym., 2010), vuonna 2006 julkaistiin Archon Genomics X Prize, jonka tarkoitus oli palkita kymmenellä miljoonalla dollarilla ensimmäinen yksityinen tutkimusryhmä, joka kehittäisi teknologian, jolla mahdollistettaisiin sadan ihmisgenomin sekvensointi kymmenessä päivässä alle 10 000 dollarin hinnalla per genomi. Myöhemmin Archon kuitenkin perui palkintonsa, sillä sekvensointitekniikka kehittyi vauhdikkaasti ilman kilpailuakin (Klug ym., 2016: 573-574).

Projektin jälkeen kiinnostuttiin enemmän yksilöiden piirteiden vaihteluista kuin HGP:n yksittäisestä malligenomista, jonka seurauksena toinen suuri hanke, Personal Genome Project (PGP), sai alkunsa Harvardin yliopistossa (Lunshof ym., 2010). PGP toimii edelleen vuonna

2019, ja on vuoden 2005 perustamisen jälkeen levinnyt Yhdysvalloista Kanadaan 2012, Iso-Britanniaan 2013, Itävaltaan 2014 ja Kiinaan 2017 (The Personal Genome Project, 2019). Uuden projektin tavoitteena oli tuoda julkisuuteen ja tutkimuksiin suuri avoin tietokanta, joka sisältäisi tietoa jopa 100 000 osallistujan genomeista, kudoksista ja piirteistä, sekä kannustaisi genomiikkateknologian kehitystä tehokkaampaan ja vastuullisempaan suuntaan. Kansainvälisen tietokannan avulla tutkijat pystyvät auttamaan perimän ja ympäristön välisen suhteen tutkimisessa, jossa käytetään niin sanottua GET-kaavaa (Genome + Environment = Trait). Piirteet määritellään tutkimuksessa immunoglobuliinin ja T-solujen reseptoreiden DNA-sekvensseistä, joista saadaan tieto elinikäisistä altistumisista eri antigeeneille. Niiden lisäksi mikrobiomista otettavat mikrobinäytteet ja epigenomin eli genomien ohjelmoituista rakenteellisista muutoksista saatava data pyritään ympäristön vaikutusten kanssa yhdistämään koehenkilöiden piirteisiin (Lunshof ym., 2010).

## 1.1. Ensimmäisen sukupolven sekvensointi

Sekvensointimenetelmät voidaan jakaa kolmeen eri sukupolveen: ensimmäiseen, seuraavaan eli toiseen ja kolmanteen. Menetelmät eroavat toisistaan mekanismien lisäksi tehokkuudellaan, edullisuudellaan ja virheasteellaan (Kchouk ym., 2017).

Ensimmäisen sukupolven sekvensointimenetelmiä ovat Sanger ja Maxam-Gilbert, jotka vuonna 1977 olivat alan ensimmäisiä teknologioita. Kemiaalisena menetelmänä tunnettu Maxam-Gilbert perustuu nukleotidipolymeerien pilkkomiseen neljän eri kemiallisen käsittelyn seurauksena, joissa kussakin tietyt emäkset pilkkoutuvat kohdaltaan DNA:sta. Eri reaktioista saadut palaset voidaan sen jälkeen elektroforeesilla erotella kokonsa mukaisesti. Osaltaan myrkyllisten ja radioaktiivisten kemikaalien, ja etenkin Sangerin menetelmän kehittymisen myötä Maxam-Gilbert ei kuitenkaan saavuttanut Sanger sekvensoinnin kaltaista suosiota (Kchouk ym., 2017).

Alkuperäinen Sanger sekvensointi tunnetaan DNA:n kloonauksena eli synteesiä käyttävänä menetelmänä, johon tarvitaan yksijuosteista malli-DNA:ta, DNA-polymeraasientsyymejä ja radioaktiivisesti merkittyjä alukkeita. Kemiaalisesti muutetut nukleotidit, dideoksi-nukleotidit (ddNTP), ovat merkitty kullekin emäkselle (ddG, ddA, ddT, ddC) ja niiden tarkoitus on lopettaa DNA-polymeraasin ajama synteesi. Maxam-Gilbert menetelmän tapaan neljä eri

reaktiota sisältävät tiettyä nukleotidia. (Kchouk ym., 2017). Dideoksi-nukleotideilla on 3'-päässä hydroksyyli-ryhmän sijaan vety poiketen tavanomaisista nukleotideista ja siten estäen fosfodiesterisidoksen muodostumisen toisen nukleotidin välille (Klug ym., 2016: 541), jolloin saadaan erikokoisia dideoksi-nukleotideihin päättyviä DNA-juosteita. Denaturoidut eli auenneet juosteet järjestyvät elektroforeesissa kokonsa mukaan geelille, jolloin radioaktiivisten alukkeiden juosteet voidaan nähdä geelillä ja selvittää emäsjärjestys muokattujen nukleotidien perusteella (Kchouk ym., 2017).

Myöhemmin Sanger teknologia on kehittynyt yhdessä koeputkessa PCR eli polymeerasiketjureaktiota muistuttavaksi syklisteksi reaktioksi, jossa neljä eri muokattua nukleotidia on merkitty uv-valossa loistavilla väreillä. DNA-palaset erotellaan polyakryyliamidia sisältävässä kapillaarigeelielektroforeesissa ja skannataan laserilla, mikä havaitsee väreillä merkityt nukleotidit muodostaen eri aallonpituuksien perusteella kromatogrammin tietokoneelle. 1990-luvun alusta lähtien Sanger sekvensointi on voitu automatisoida tietokoneella ja skannauksen suorittaa 96 geelillä samanaikaisesti, jonka seurauksena menetelmän emästen lukunopeus on kasvanut merkittävästi (Klug ym., 2016: 541-542). Sanger teknologiaa käytettiin pääasiallisesti ensimmäisen genomien sekvensoinnissa HGP:ssa, mikä kalleutensa ja hitaahkon lukunopeutensa (Reuter ym., 2015) vuoksi kesti kymmeniä vuosia ja maksoi yhteensä kolme miljardia dollaria (Lunshof ym., 2010). Nykyään Sanger menetelmää käytetään vain yksittäisten tai pienen suoritustehon DNA-sekvensoinneissa (Kchouk ym., 2017), sillä HGP:n jälkeen kehitetyt laitteet ovat nopeampia suuren datan käsittelyssä, ja hinta per emäs on laskenut 100-kertaisesti (Reuter ym., 2015).

## 1.2. Toisen sukupolven sekvensointi

Ensimmäinen seuravan sukupolven kaupallinen sekvensointitekhnologia, Roche 454, kehitettiin vuonna 2005, jonka jälkeen muut alan suuret yritykset, kuten Illumina ja Applied Biosystems julkaisivat omat teknologiansa (Kchouk ym., 2017; Klug ym., 2016: 543). Toiselle sukupolvelle tyypillisiä piirteitä ovat miljoonien lyhyiden lukujen rinnakkainen tuotto, sekvensoinnin edullisuus ja nopeus, sekä emästen havainnointi ilman elektroforeesia (Kchouk ym., 2017).

Roche 454 teknologialle ominaista on pyrosekvensointitekniikka, joka perustuu Sangerin tapaan myös synteettiseen sekvensointiin (Kchouk ym., 2017). Nimensä mukaisesti teknologia käyttää hyväksi nukleotidien yhdistämisessä vapautuvien pyrofosfaattien havaitsemista valoa tuottavien entsyymireaktioiden avulla (Klug ym., 2016: 543). Ensiksi DNA-näyte pilkotaan ja juosteet kiinnitetään alukkeita sisältäviin jyviiin, jotka ovat komplementaarisia eli vastinpareja kullekin DNA-fragmentille, jolloin yhteen jyvään liittyy vain tietty osa DNA:sta (Kchouk ym., 2017). Jyviiin kiinnittyneet fragmentit monistetaan PCR:llä öljyssä vesipisarojen sisällä, ja lopulta jyvät siirretään miljoonia kaivoja sisältäville levyille, joissa pyrosekvensoinnin reaktiot tapahtuvat nukleotidien ja DNA-polymeraasien lisäämisen jälkeen. Roche 434 menetelmä tuottaa suhteellisen pitkiä lukuja (400 emästä per luku), jonka vuoksi teknologia soveltuu hyvin genomien kartoitukseen (Kchouk ym., 2017; Klug ym., 2016: 543).

Illuminan eli entisen Solexan kehittämät toisen sukupolven sekvensointilaitteet ovat käytetyimpiä teknologioita alan laboratorioissa. Menetelmässä DNA-näyte hajotetaan pieniksi palasiksi ja molempiin päihin liitetään sovittimet, jotka kiinnittyvät kiinteään levyn pinnalla oleviin vastaaviin sovittimiin. Kiinnittyneet DNA-juosteet monistetaan PCR-silta mekanismilla, jonka seurauksena muodostuu klustereita eli miljoonia kopioita samasta juosteesta. Illuminan teknologia hyödyntää nukleotidien määrittämisessä synteesimenetelmää, jossa DNA-polymeraasientsyymit pidentävät sekoitukseen lisättyjä alukkeita muokatuilla valoa heijastavilla nukleotideilla, joiden 3'-päiden hydroksyyliiryhmät ovat inaktiivisia. Sekvenssin selvittämiseksi klustereihin osoitetaan erilaisilla lasereilla virittäen spesifiset nukleotidit, jotka havaitaan varauslaitteen kameralla ja muutetaan tietokoneelle nukleotidisekvenssiksi (Kchouk ym., 2017). Sangerin menetelmästä poiketen Illuminan sekvensointi on täysin syklistä, sillä muokattujen nukleotidien valoa heijastavat ja inaktivoivat osat poistetaan, jotta DNA-juosteita voidaan jälleen pidentää ja lukea. Tätä teknologiaa käyttäen on mahdollista sekvensoida jopa neljä ihmisen genomia kymmenessä päivässä. Illuminan sekvensoinnin hinta per emäs on alhaisempi kuin Sangerin teknologian, mutta itse sekvensointilaitteet, kuten HiSeq -mallit maksavat 700 000 dollaria (Klug ym., 2016: 544). Myöhemmin vuonna 2014 Illumina julkaisi HiSeq X Ten -laitteen, joka on tarkoitettu kokonaisten ihmisgenomien populaatiotasoiseen sekvensointiin ja pystyy tuottamaan 18 000 genomia vuodessa (Reuter ym., 2015).

### 1.3. Kolmannen sukupolven sekvensointi

Vaikka toisen sukupolven sekvensointimenetelmät ovat edelleen laajasti käytössä, on tällä vuosikymmenellä kehitelty niin kutsuttuja kolmannen sukupolven laitteita, jotka keskittyvät enimmäkseen tuottamaan pitkiä lukuja ja toimimaan yhä nopeammin. Pitkien lukujen tarve perustuu genomien toistojaksojen sekvensointiin, mikä on lyhyitä lukuja käyttäen vaikea koota ehjäksi kokonaisuudeksi. Nopeutta toisen sukupolven menetelmiin verrattuna tuo etenkin PCR-reaktion puuttuminen, joka näkyy myös laitteiden emästen sekvensointihinnoissa (Kchouk ym., 2017).

Pacific Biosciencen käyttämä ensimmäinen kolmannen sukupolven SMRT -teknologia vaatii vain yhden yksijuosteisen DNA-molekyylin ja sekvensoi reaaliajassa käyttämällä kiinteään substraattiin ankkuroitua polymeerasientsyymiä. Kaikki entsyymien liittämät nukleotidit ovat merkattu fluoresoivilla osilla, jolloin emäsjärjestys voidaan selvittää anturilla jokaisen nukleotidin lähettämän hohtavan signaalin perusteella (Kchouk ym., 2017). Kun polymeerasientsyymi liittää nukleotidin syntesoitavaan juosteeseen, liitetyt väriosat irtoavat, sillä merkit ovat liitetty nukleotidien päässä oleviin fosfaatteihin, jotka sitoutuessaan lohkeavat irti ja väriosat välähtävät (Klug ym., 2016: 544). Pacific Biosciencen laitteiden lukupituudet ovat keskimäärin 10 kiloemäsparia (kbp) ja yksittäisenä jopa 60 kbp, sekä näytteiden valmistelu kestää vain neljästä kuuteen tuntia. Vaikka näissä ominaisuuksissa kolmannen sukupolven sekvensointimenetelmät ovat toista sukupolvea tehokkaampia, on niille tyypillisiä myös pitkistä lukemisista aiheutuvat virheet. SMRT -teknologian virheaste on jopa 13%, kun Illuminan toisen sukupolven teknologioissa virheaste on vain 1% (Kchouk ym., 2017).

Toinen merkittävä kolmannen sukupolven menetelmä on Oxford Nanopore -sekvensointi, jota käytetään 2014 julkaistussa MinION -mallissa. Laitte on vain 10 cm pitkä ja voidaan kiinnittää tietokoneen USB-porttiin, mikä tekee siitä erityisen kätevän sekvensointilaitteen kenttätutkimukseen. Kuten Pacific Bioscience, Oxford Nanopore käyttää myös yhtä molekyyliä sekvensoinnissaan (Kchouk ym., 2017). Vastakkaiset DNA-juosteet kiinnitetään toisiinsa moottoriproteiinin avulla niin sanotuiksi ”hiuspinneiksi”. Toinen juosteisiin liitetty proteiini ohjaa ja vetää DNA:ta synteettisen nanohuokosen läpi (Reuter ym., 2015) samalla tuottaen vaihtelevia ionivirtauksia riippuen läpi menevistä nukleotideista. Ionivirtausten vaihtelut tallennetaan graafiseen muotoon ja muutetaan emäsjärjestykseksi. Koska DNA on hiuspinnimuodossa ja huokosen läpi kulkee vain yksijuosteista DNA:ta, nanohuokosen läpi

kulkee kaksi kertaa sama sekvenssi. Sen vuoksi menetelmällä on mahdollista tuottaa kaksijuosteista konsensus-DNA:ta. Oxford Nanopore MinION voi lukea 150 kbp pitkän sekvenssin, mutta virheaste on myös korkea, noin 12% (Kchouk ym., 2017).

## 1.4. Genotyypitysmenetelmät

Aluksi Personal Genome Project aikoi kerätä sekvenssejä vain genomien eksomeista eli kaikista proteiinia koodaavista eksoneista. Eksomit ovat kuitenkin vain noin 1% koko genomien emäksistä (Lunshof ym., 2010), ja myös muut genomien osat vaikuttavat geenien ilmentymiseen (Klug ym., 2016: 575). Sekvensoinnin jyrkän hinnan laskun tuloksena PGP siirtyi lopulta käyttämään koko genomien sekvensointia eksomien sijaan (Lunshof ym., 2010).

Eksomien sekvensointia varten DNA:sta täytyy monistaa yksittäisiä proteiineja koodaavia osia ja erotella ne muista genomien osista. Tähän tarkoitukseen on kehitetty kohdistavia monistamismenetelmiä, joista käytetyimpiä ovat kiinteä- ja nestemäinen hybridisaatio. Kiinteässä hybridisaatiossa voidaan käyttää esimerkiksi mikrosiruja, sillä niissä kiinteälle pohjalle liitetyt koettimet voidaan muokata haluttujen eksonien vastaisiksi juosteiksi. Mikrosiruun siirretystä kokonais-DNA:sta vain halutut osat hybridisoituvat koettimien oligonukleotideihin eli noin 20 nukleotidin fragmentteihin, jonka jälkeen muu DNA voidaan huuhtoa pois. Nestemäinen monistusmenetelmä toimii samalla periaatteella, mutta koettimet ovat nesteessä ja hybridisaation jälkeen ne kiinnittyvät magneettisiin jyviiin ennen huuhtelua (Teer & Mullikin, 2010).

Genotyypitys on mahdollista myös pelkkiä mikrosiruja käyttämällä. Koettimiin asetetaan tällöin haluttujen geenien oligonukleotideja, joiden avulla on mahdollista havaita tietyissä sijainneissa olevia mutaatioita. Yhden geenin sijainnin muutokset voidaan erottaa viiden vierekkäisen lähes identtisen oligonukleotidin avulla, sillä jokaisessa niissä on tietyn emäksen kohdalla eri emäkset (A, C, G, T) tai emäs puuttuu, mikä merkitsee deleetiota. Mikrosiruun siirrettävä DNA pilkotaan, monistetaan halutuista alueista ja merkataan uv-valoa heijastavilla väreillä ennen analysointia. Hybridisaation ja huuhtelun jälkeen sirut skannataan uv-valolla, jotta nähdään mitkä sekvenssit hybridisoituivat ja mitkä eivät (Klug ym., 2016: 621). Mutaatioiden lisäksi mikrosiruja voidaan muun muassa käyttää geenien ilmentymisen



tarkastelussa lähetti-RNA:ta käyttäen, SNP-merkkien havainnoinnissa ja erikokoisten toistojaksojen määrien laskemisessa (Heller, 2002).

Mikrosirut ovat hintansa vuoksi tehokas tapa tutkia suurienkin populaatioiden genomeja, mutta ne eivät tarkkuudessaan ja yksilöllisen informaation määrässä ole sekvensointimenetelmien vertaisia. Sirut eivät voi havaita monimutkaisia muutoksia tarkasti ja tarvitsevat aina ennalta tunnistetut variaatiot genomista, toisin kuin laajat ja hieman kalliimmat sekvensointimenetelmät (Lunshof ym., 2010).

Jotta sairauksien geneettisten riskitekijöiden analysointi olisi mahdollisimman tarkkaa, tarvitaan perusteellista tietoa genomien variaatioista. Edullisten mikrosirujen saatavuuden myötä kehitettiin uusi strategia, genomien laajuinen assosiaatiotutkimus (GWAS), etenkin erilaisten variaatioiden löytämiseksi. GWAS-tuloksia on julkaistu aktiivisesti yleisistä sairauksista, pituudesta ja älykkyydestä menetelmän kehittelyn jälkeen (Klug ym., 2016: 626). Useimmiten GWAS suoritetaan yhden nukleotidin polymorfioita havaitsevilla mikrosiruilla (Bush ym., 2012), mutta myös toistojaksoja ja epigeneettisiä metylaatioita on mahdollista tarkastella (Klug ym., 2016: 626). GWAS-tutkimukselle tyypillistä on erotella tutkittavan fenotyypin piirteiden ilmentävät yksilöt omiin ryhmiinsä siten, että yhdessä ryhmässä on vain tietyn piirteiden omaavia henkilöitä ja toisessa on niin sanottu kontrolliryhmä eli yksilöitä, jotka eivät ilmennä kyseistä fenotyyppiä. Kategorisen erottelun sijaan on mahdollista toteuttaa tutkimus kvantitatiivisten fenotyyppien perusteella, mitä pidetään tilastollisesti luotettavampana menetelmänä, sillä joidenkin piirteiden binäärinen luokittelu ei ole mahdollista (Bush ym., 2012).

Kun molempien ryhmien geneettiset variaatiot ovat mitattu mikrosiruilla, pyritään ryhmien väliset genotyypin erot selvittämään tilastollisilla menetelmillä. Kvantitatiiviset piirteet voidaan analysoida yleistetyn lineaarisen mallin mukaisesti esimerkiksi varianssin (ANOVA) perusteella, ja kategorisoidut piirteet logistisella regressiolla tai ristiintaulukoinnilla, kuten khiin neliö -testillä. Lisäksi tutkittavan piirteiden assosiaatio eli verrataanko alleleja vai genotyyppiä fenotyyppiin, täytyy määrittellä tapauskohtaisesti (Bush ym., 2012). Usein GWAS-tulokset ilmoitetaan Manhattan -pistekuviona, jossa x-akselilla on kaikki kromosomit eri väreillä ja y-akseli osoittaa genotyypin assosiaation tutkittua piirrettä kohtaan. Kuviossa on merkittynä myös tilastollisesti merkittävien arvojen raja, jonka ylittävät havainnot viittaavat piirteiden johtuvan kyseisen kromosomin lokuksen variaatioista (Klug ym., 2016: 626).

## 2. Geenitestit

Geenitestit ovat lääketieteellisiä testejä, joiden avulla voidaan varmistaa tai hylätä epäiltyjen sairauksien olemassaolo, sekä arvioida riski sairastua ja siirtää geneettinen sairaus jälkeläisille. Testejä voidaan suorittaa molekyylitasolla tunnistaa lyhyitä variaatioita DNA:ssa, kromosomitasolla suurempien muutosten, kuten ylimääräisen kromosomin varalta ja biokemiallisesti mitaten proteiineja ja niiden aktiivisuutta. Geenitestausta on vapaaehtoista ja sisältää sekä riskejä että hyötyjä (Genetics Home Reference, 2019: 195), mutta myös eettisiä ongelmia (Klug ym., 2016: 614). Testit voidaan luokitella diagnosoiviin kliinisiin toimenpiteisiin ja muihin tarkoituksiin, kuten sukuhistorian tutkimiseen, isyystesteihin ja rikosteknisiin tarpeisiin (McPherson, 2006).

### 2.1. Diagnosoivat geenitestit

Kliinisiä geenitestejä voidaan suorittaa kaikenikäisille ihmisille ja monilla eri tarkoituksilla. Ne voidaan jakaa diagnosoiviin, ennustaviin ja syntymää edeltäviin testeihin (McPherson, 2006).

Diagnosoivalla testillä pyritään varmistamaan tai hylkäämään epäillyn sairauden diagnoosi DNA-testin avulla (McPherson, 2006). Useimmiten potilaalla täytyy olla tiettyyn geneettiseen tai kromosomaaliseen sairauteen viittaavia fyysisiä merkkejä sekä oireita, jolloin testi on perusteltua tehdä (Genetics Home Reference, 2019: 196). Yleisiä geneettisesti diagnosoitavia sairauksia ovat lasten kehityshäiriöt, joihin kuuluu muun muassa älyllinen kyvyttömyys ja autismin kirjon sairaudet. Menetelmät diagnosoiviin geenitesteihin valitaan oletetun sairauden mukaan mikrosiruilla ja tiettyjen geenien, kuten PTEN ja MECP2 testaamisella. Mikäli aiemmat geenitestit eivät havaitse kliinisesti olennaisia merkkejä, on potilaan eksomi mahdollista sekvensoida tarkempaa analyysiä varten. Geenitestillä voi löytyä myös odottamattomia geneettisten sairauksien, kuten rintasyövän ja Huntingtonin taudin riskitekijöitä (Muhle, 2017).

Ennen oireita tehtävissä niin kutsutuissa ennustavissa geenitesteissä terve ihminen tutkitaan etenkin myöhään puhkeavien sairauksien varalta. Tällöin saadaan tietää, että sairastuuko henkilö kyseiseen sairauteen, mutta varsinaista ajankohtaa puhkeamiselle ei voida määrittää

(McPherson, 2006). Koska positiivinen tulos tarkoittaa lähes varmasti kehittyvää ja mahdollisesti parantumatonta sairautta, on ennen oireita tehtävät geenitestit hyvin kyseenalaisia. Nuorille aikuisille positiivinen testitulos voi aiheuttaa psykososiaalisia vaivoja ja haitata tulevaisuuden suunnittelun autonomisuutta (Godino, 2016).

Samankaltainen sairastumisalttiutta ennustava testi suoritetaan myös terveelle henkilölle, mutta testin avulla saadaan tietoa vain riskistä sairastua tutkittuihin tauteihin, eikä varmasta puhkeamisesta. Mikäli testin perusteella sairastumisriski on kohonnut, voidaan sairauden seulontaa lisätä, jolloin se on mahdollista havaita varhaisessa vaiheessa. Negatiivinen tulos sen sijaan tarkoittaa, että sairastumisriski on sama kuin valtaväestöllä, eikä kuitenkaan poissulje sen puhkeamista (McPherson, 2006).

Kantajatestejä tehdään muun muassa vanhemmille, joiden suvussa on tavattu lapsille periytyviä geneettisiä sairauksia. Testin avulla voidaan selvittää kantavatko terveet vanhemmat jonkin sairauden mutaatioita geneissään ja millä todennäköisyydellä lapsi saa molemmilta vanhemmiltaan kyseisen geenin, jolloin sairaus ilmeni lapsella (Genetics Home Reference, 2019: 196). Esimerkiksi kystistä fibroosia aiheuttavat CFTR-geenin mutaatiot voivat aiheuttaa sairauden esiintymisen lapsella, jonka vuoksi kantajatestit sekä populaatioiden seulonnat ovat yleisiä sairastavissa suvuissa ja populaatioissa (Grody ym., 2001).

Ennen synnytystä tehtäviä geenitestejä tarjotaan vanhemmille, mikäli lapsella tiedetään olevan kohonnut riski sairastaa jotakin geneettistä tai kromosomaalista sairautta (Genetics Home Reference, 2019: 196). Yleisiä testattavia periytyviä sairauksia ovat Downin- ja Edwardin syndrooma, sirppisoluanemia, kystinen fibroosi ja Duchennen lihasdystrofia. Sikiön DNA-näytteen ottamista varten on kehitelty lukuisia menetelmiä, jotka voidaan jakaa tunkeutuvuuden mukaan invasiivisiin ja ei-invasiivisiin keinoihin (Cheng, 2015).

Invasiiviset raskauden aikaiset testit ovat kaikista tehokkaimpia, mutta myös vaarallisimpia (Cheng, 2015). Lapsivesipisto eli amniosenteesi on menetelmä, jossa sikiön asento määritellään ultraäänellä, jonka jälkeen neulalla otetaan pieni lapsivesinäyte kohdun seinämän lävitse. Näyte sisältää sikiön soluja (Klug ym., 2016: 614-615), jotka ovat peräisin sikiön fyysisistä liikkeistä ja virtsaamisesta. Toisessa invasiivisessä näytteenotossa (CVS) istukan suonikalvon nukkalisäkkeistä kerätään solunäyte katetrilla. Molemmissa menetelmissä on mahdollisuus sikiön keskenmenoon: lapsivesipistossa 0.5-2% ja istukan näytteenotossa 2-3% (Cheng, 2015). Keräämisen jälkeen sikiön solut monistetaan PCR-reaktiolla ja suoritetaan geneettinen analyysi mikrosirulla (Klug ym., 2016: 614).

Ei-invasiivisille testeille tyypillistä on sikiön turvallisuus, sillä näytteenotto tapahtuu usein epäsuorasti äidin kautta, eikä kohdusta. Valheellisen positiivisen tuloksen mahdollisuus on kuitenkin suurempi kuin invasiivisissä testeissä (Cheng, 2015). Jokaisen ihmisen verenkierrossa kiertää kuolleista soluista vapautunutta soluvapaata DNA:ta (ccfDNA), jota entsyymit ovat pilkkoneet palasiksi. Raskaana olevan äidin veressä olevasta DNA:sta on arvioitu 3-10% kuuluvan sikiön soluille, jotka voidaan erottaa äidin DNA:sta monistamisen ja sekvensoinnin jälkeen haplotyypeistä eli emäsjärjestyksistä, jotka eivät sukusolujen muodostuessa muutu läheisten sijaintien vuoksi (Klug ym., 2016: 614). Verenkierrossa tiedetään olevan myös pienissä määrin sikiön valkosoluja ja verisoluja, joiden tumat sisältävät koko genomin. Toisin kuin fragmentoituneesta soluvapaasta DNA:sta, tuman genomista on mahdollista saada tietoa monisyisistä sairauksista (Cheng, 2015).

Hedelmöittyneelle munasolulle voidaan tehdä geneettinen diagnoosi ennen kohdun seinään kiinnittymistä (PGD), jolloin alkion on täytynyt muodostua koeputkihedelmöityksellä. Naisen munasarjoista poistetut munasolut hedelmöitetään kehon ulkopuolella siittiösoluilla. Alkioista otetaan solunäytteitä, joiden geneettisten analyysien perusteella voidaan päättää optimaalisin alkio kohtuun siirrettäväksi. Testeillä voidaan saada selville sairauksien lisäksi alkion sukupuoli ja fenotyypisiä piirteitä, kuten hiusten värin. Tarpeetonta piirteiden valikointia pidetään kyseenalaisena sekä epäeettisenä tapana, ja PGD suoritetaan vain pariskunnille, joilla molemmilla tai toisella on tunnistettu geneettisiä poikkeavuuksia. Alkioista eristetyt solut analysoidaan joko tiettyjen alleelien kohdista mikrosirulla tai kromosomeista FISH-menetelmällä, jossa uv-valoa heijastavat koettimet hybridisoituvat komplementaarisiiin sekvensseihin (Brezina ym., 2012).

## 2.2. Ei-diagnosoivat geenitestit

Geenitestejä, joiden tarkoitus ei ole diagnosoida tai seuloa sairauksia, ovat muun muassa isyytestit ja rikostekniset tutkimukset, jotka pyrkivät tunnistamaan henkilöitä (McPherson, 2006). Muut ei-diagnosoivat, kuten farmakogenomiset, nutrigenomiset ja genealogiset testit kuvailevat yksilön taipumuksista lääkeherkkyyksiin, persoonallisesta ruokavaliosta ja sukujuurista (Kivistö, 2008; Kolehmainen ym., 2005; Royal ym., 2010).

Isyytestit perustuvan niin sanottuun informatiiviseen SNP-merkkiin, jonka suhteen äiti on alleeliltaan homotsygoottinen potentiaalisen isän kanssa, kun taas toinen mahdollinen isä on homotsygoottinen eri alleelille. Lapsen samaa SNP-merkkiä tarkastellessa yhden alleelin täytyy olla äidiltä, jolloin toisen alleelin perusteella voidaan päätellä lapsen biologinen isä. Isyydesti on mahdollista tehdä myös raskauden aikana äidin verestä aiemmin mainitun ccfDNA:n perusteella, mikä voi olla tarpeellista esimerkiksi raiskauksen uhreille (Guo ym., 2012).

Rikostutkinnassa DNA-analyysinä käytetään rikosepäiltyjen tunnistuksessa, mikä ennen tehtiin epätarkalla verityypitys -menetelmällä. Ensimmäisessä DNA:ta käyttävässä, RFLP-tekniikassa, DNA pilkotaan katkaisuentyymeillä tietyistä sekvenssin kohdista ja pilkottu DNA erotellaan elektrofooresilla, jolloin erikokoiset fragmentit muodostavat yksilöllisen kuvion geelille. DNA-profiloinnissa tutkittiin aluksi genomien kokonaisten toistojaksojen vaihtelevia määriä (VNTR), jonka jälkeen siirryttiin lyhyiden, noin 2-7 nukleotidin, toistojaksojen eli mikrosatelliittejen (STR) tunnistamiseen. Aiemman RFLP-menetelmän korvasi lopulta samankaltainen, mutta PCR-reaktiota hyödyntävä tekniikka, johon tarvittiin DNA-näytettä vain yksi sadasosa siitä määrästä mitä aiemmassa teknologiassa vaadittiin. PCR-reaktion avulla myös hajonneet eli pilkkoutuneet DNA-juosteet on mahdollista analysoida, mikä on tyypillinen löytö rikospaikalta (McDonald & Lehman, 2012).

Farmakogenomiikalla tarkoitetaan lääkkeiden haittavaikutusten geeniperäisten syiden selvittämistä etenkin genomien laajuisella assosiaatiotutkimuksella. Vaikka markkinoille vietävät lääkkeet tutkitaan kehitysohjelman mukaisesti, vakavilta lääkehaitoilta ei usein vältytä niiden harvinaisuutensa vuoksi. Lääkkeiden vaihtelevia vaikutuksia voidaan osiltaan selittää geneettisillä tekijöillä (Kivistö, 2008), sillä useiden lääkemetsabolian entsyymejä koodaavien geenien, kuten sytokromi P450:n muutokset vaikuttavat lääkeaineen vasteen kestoon ja tehokkuuteen. Entsyymien perimmäisenä tarkoituksena onkin muuttaa vieras lääkeaine vesiliukoiseksi, jotta elimistö kykenee erittämään sen ulos (Pelkonen & Turpeinen, 2008). Hidas lääkemetsabolia voi johtaa haittavaikutuksiin, mutta yleisyytensä vuoksi ei selitä vakavampia tapauksia, jotka sen sijaan saattavat johtua sadoista geneistä. Onnistuneen farmakogenomisen yksilöiden genotyypittämisen avulla olisi mahdollista pitää valtaosalle tehokkaita, mutta joillekin vakavia haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä samanaikaisesti markkinoilla (Kivistö, 2008).

Nutrigenomiikka pyrkii löytämään vastauksia ruokavalion ja fysiologian välisiin kysymyksiin, kuten miksi jotkut lihoavat herkemmin kuin toiset, vaikka ruokavalio on sama. Tutkimusten perusteella pitkäaikaisten tautien, esimerkiksi tyypin 2 diabeteksen ja lihavuuden taustalla on lukuisia geenien vaihteluita (Kolehmainen ym., 2005). Samojen lihavuutta aiheuttavien geneettisten polymorfoidien ja tietynlaisen ruokavalion tiedetään myös aiheuttavan syöpää, mikä selittää lihaviin ihmisten suuremman syöpäriskin (Ferguson, 2006). Nutrigenomiset tutkimukset tarkastelevatkin jopa tuhansien geenien ilmenemisten vaikutuksia terveyteen eri ravintotekijöillä, ja käyttävät systeemibiologialle tyypillisiä monitasoisia geenien, proteiinien ja aineenvaihdunnan sisällyttäviä analyysejä (Kolehmainen ym., 2005). Geenien ja ruokavalion vuorovaikutuksilla tiedetään olevan yhteys muun muassa muistiin, kognitiivisiin toimintoihin ja näön tarkkuuteen (Ferguson, 2006).

Genealogiset analyysit pystyvät arvioimaan yksittäisen genomien syntyperän historiaa ja maantieteellisiä alueita etenkin suuren eri populaatioita sisältävän geneettisen tietokannan avulla. Eristetyissä populaatioissa genomien osiin jää rekombinaation myötä ainutlaatuisia merkkejä, jotka on mahdollista tunnistaa, ja siten paikantaa tietokannasta. Tämän tapaisia testejä tehdään muun muassa populaatiogeneettisissä tutkimuksissa ja suoraan kuluttajille tarjottavissa geenitesteissä, joista saadaan arvokasta tietoa viimeaikaisesta ihmisten migraatiosta. Valtavia SNP-merkkien ja syntyperän informatiivisten merkkien (AIM) kokoelmia käytetään lähes poikkeuksetta genealogisissa testeissä. Syntyperän merkkejä ovat haploidit mitokondriaaliset DNA:t (mtDNA) ja Y-kromosomin haplotyyppit, sekä viime aikoina eniten käytetyt diploidit linkittämättömät autosomaaliset merkit. Useimmiten testit suoritetaan taloudellisista syistä sekä tutkimushankkeissa että markkinoitavissa testeissä mikrosiruilla (Royal ym., 2010).

### 3. Markkinoidut geenitestit

Suoraan kuluttajille tarjottavat eli kaupalliset geenitestit ovat yleistyneet viime vuosina sekä kansan keskuudessa että markkinoilla. Sekvensointiteknologian ja genotyyppityksen kehittymisen myötä kuka tahansa voi tilata yksityisiltä yrityksiltä geenitestejä ilman yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen. Testit analysoivat muun muassa geneettisiä riskitekijöitä, ominaisuuksia ja sukuhistoriaa. Suosioon on osaltaan vaikuttanut geenitestien edulliset hinnat, esimerkiksi vuonna 2007 yksi alan ensimmäisistä yrityksistä, 23andMe, tarjosi geenitestejä 999

dollarilla, kun vuonna 2012 hinta oli tippunut jo kymmenykseen alkuperäisestä. Myös henkilökohtaisen genomin sekvensointi eli koko emäsjärjestyksen määrittäminen Illumina-sekvensointiteknologialla laski 48 tuhannesta dollarista tuhanteen dollariin vuosien 2009 ja 2014 välillä (Perbal, 2014). Kaupalliset geenitestit kasvattivat suosiotaan etenkin Internetin kehittyessä, jolloin ihmiset pystyivät itsenäisesti tutustumaan genetiikkaan ja tilaamaan testejä verkosta vähällä vaivalla (Sanfilippo ym., 2015). Testejä suoraan yrityksiltä tilanneiden asiakkaiden määrän arvioidaan olleen vuonna 2018 yli 12 miljoonaa, ja myynnin kannalta merkittävimmän käännekohdan voidaan sanoa tapahtuneen vuonna 2017, jolloin testin ostaneiden määrä kaksinkertaistui (Blell & Hunter, 2019).

### 3.1. Tarjottavat palvelut

Kaupalliset geenitestit tilataan verkossa, jonka jälkeen asiakkaalle toimitetaan valmis pakkaus näytteenottoa varten. DNA-näytteenä käytetään yleensä sylkeä tai posken limakalvon soluja (Sanfilippo ym., 2015), jotka lähetetään yritysten laboratorioihin uutettavaksi ja analysoitavaksi asiakkaan tilaaman palvelun mukaisesti (Kalokairinou ym., 2018).

Monet yritykset tarjoavat terveydentilaan sekä muihin fenotyypisiin piirteisiin keskittyviä testejä. Terveydelliset geenitestit ovat joko herkkyyttä mittaavia testejä yleisille monimutkaisille sairauksille tai X-kromosomin ja resessiivisten sairauksien kantajatestejä. Muita terveyteen liittyviä palveluja ovat nutrigenomiset ja farmakogenomiset mittaukset. Eiterveyteen liittyvät syntyperän analyysit sen sijaan kertovat geneettisestä etnisyydestä, biogeografiasta ja mahdollisista lähisukulaisista, mikäli palveluntarjoajan tietokannassa sellaisia havaitaan. Testit informoivat usein myös asiakkaan piirteistä DNA-sekvenssin perusteella, kuten silmien väristä ja korvavaikun tyypistä (Blell & Hunter, 2019; Kalokairinou ym., 2018). Vuoden 2014 tutkimuksessaan Perbal enteilee jopa kosmetiikkayritysten ottavan suoraan kuluttajille tarjottavien geenitestien menetelmiä käyttöön tarjotakseen asiakkaille kohdennettuja tuotteita. Geenitesteillä saataisiin henkilökohtaista tietoa muun muassa ihon tulehdusreaktioista, UV-säteilyn aiheuttamista pigmentaatiovaurioista ja hiustyypeistä, joiden perusteella yritykset voisivat mobiilisovellusten kautta suositella asiakkaalle sopivia kosmetiikkatuotteita.

DNA-näytteiden analysointi etenkin tautiriskejä arvioidessa perustuu genomissa esiintyviin SNP-merkkeihin, joita voi sijaita sekä genomien proteiineja koodaavissa ja ei-koodaavissa alueissa. SNP-merkit genomien koodaavalla alueella voivat suoraan vaikuttaa geenien tuottamiin proteiineihin ja ei-koodaavan alueen polymorfiat sen sijaan geenien ilmenemisen säätelyyn sekä muihin rakenteellisiin ominaisuuksiin. Tutkimusten myötä SNP-merkit osataan yhdistää tiettyihin sairauksiin, koska samaa sairautta ilmentävillä yksilöillä havaittiin polymorfioita niiden genomien samoissa kohdissa (Perbal, 2014). Merkkien sijaintien paikantamista ja tilastollisen merkittävyyden testaamista varten kehitetyllä genomien laajuudella assosiaatiotutkimuksella on onnistuttu tunnistamaan etenkin monisyisten geneettisten sairauksien tyypillisiä SNP-merkkejä (Bush ym., 2012). Näitä SNP-merkkejä on mahdollista paikantaa mikrosirumenetelmällä, jolla genomia voidaan tarkastella halutuista kohdista nopeasti ja edullisesti ilman koko perimän sekvensointia (Heller, 2002). Kyseinen menetelmä on yleinen markkinoitavien geenitestien keskuudessa, esimerkiksi 23andMe ja MyHeritage käyttävät samaa Illuminan valmistamaa Global Screening Array -mikrosirumallia genotyypittämisessä (23andMe, 2019; MyHeritage, 2019a).

Genealogisissa eli syntyperän analyyseissä käytetään SNP-merkkien lisäksi Y-kromosomin ja mtDNA:n muutoksia. Koska Y-kromosomi periytyy vain isältä pojalle, voidaan sen variaatioiden perusteella tutkia pelkästään miesten suoraa sukulinjaa. Naisten vastaavaa sukulinjaa voidaan sen sijaan tutkia mtDNA:sta, sillä mitokondriot periytyvät aina äideiltä lapsille (Genetics Home Reference, 2019: 231).

### 3.2. Kritiikki ja laillisuus

Kliiniset geenitestit ovat olleet osana terveydenhuoltoa jo 1960-luvusta lähtien vastasyntyneiden fenyylketonurian seulonnassa. Testit perustuivat vuosituhanen vaihteeseen saakka yhden geenin mutaatioista johtuviin sairauksiin, kuten kystiseen fibroosiin ja Huntingtonin tautiin, joita seulottiin niitä kantavissa suvuissa (Sanfilippo, 2015). Tutkimukset suoritettiin usein vain lääkärin lähetteen perusteella (Kalokairinou ym., 2018) ja geenitestien yhteydessä potilaat perheineen saivat geneettistä neuvontaa mahdollisista riskeistä ja siltä varalta, että jokin tauti ilmenisi testeissä (Sanfilippo, 2015).



Vuosituhanen vaihteen jälkeen ensimmäisiä suoraan kuluttajille tarjottavia geenitestejä tuotiin markkinoille, joista monet erosivat aikaisemmista kliinisistä testeistä etenkin lääketieteellisten asiantuntijoiden puuttumisena (Kalokairinou ym., 2018). Myös tuloksissa saadut sairauksien riskiarviot esitettiin todennäköisyyksinä suhteutettuna yksittäisten populaatioiden keskiarvoihin, mitä Sanfilippo vuoden 2015 julkaisussaan kritisoi harhaanjohtavaksi. Yleiset monimutkaiset sairaudet, kuten nivelreuma ja tyyppin 2 diabetes voivat johtua sadoista geneettisistä muutoksista sekä ympäristön vaikutuksesta, mikä laskee niiden ennustettavuutta vain geenitestillä. Tämän vuoksi monisyisten sairauksien riskiarvioille ei kuuluisi antaa suurta painoarvoa, vaan tulkita ne pelkästään ”alttiutena”, toisin kuin yhdestä geenistä johtuvat sairaudet, jotka ovat huomattavasti ennustettavampia (Sanfilippo ym., 2015).

Kaupallisia geenitestejä tarjoavat yritykset ovat kohdanneet monia laillisia esteitä etenkin Yhdysvalloissa, joissa FDA (Food and Drug Administration) sääntelee lääketieteellisten laitteiden myyntiä. Vuonna 2010 FDA lähetti viidelle suoraan kuluttajille geenitestejä tarjoaville yrityksille varoituskirjeet, sillä niiden markkinoimat lääketieteelliset tuotteet eivät olleet asianmukaisesti tarkastettu eikä yrityksillä ollut FDA:n suostumusta myyntiin. Osa kirjeen saaneista yrityksistä lopetti kokonaan lääketieteellis-painotteisten testien myymisen ja siirtyi suurten bioteknologiayritysten projekteihin, kun osa jatkoi samoilla geenitestien markkinoilla tarjoten vain genealogisia testejä. Lopulta vuonna 2013 FDA kielsi kokonaan suorat kuluttajille tarkoitetut lääketieteelliset testit Yhdysvalloissa (Perbal, 2014).

Vuonna 2017 FDA kuitenkin vahvisti kuluttajille tarjottavat geenitestit hyväksytyiksi lääketieteellisiksi välineiksi, sillä alan suuret yritykset olivat keränneet aineistoa oikeudellisten väitteidensä tueksi (Blell & Hunter, 2019). Sittemmin FDA on sallinut 23andMe -yrityksen suorittaa aiemmin kiellettyjä syöpäriskiä ja Alzheimerin tautia ennustavia geenitestejä (Blell & Hunter, 2019; Genetics Home Reference, 2019: 244-246). Syöpäriskiä voidaan FDA:n luvalla mitata vain kahden geenin, BRCA1 ja BRCA2, kolmesta muutoksesta, joita tiedetään olevan tuhansia molemmissa geneeissä. Näiden variaatioiden tiedetään etenkin aiheuttavan kohonnutta riskiä sairastaa rinta- ja eturauhassyöpiä itäeurooppalaisen sukujuuren omaavilla juutalaisilla, minkä vuoksi testin tulos voi muille etnisille ryhmille olla hyödytön. Alzheimerin taudin geenitesti analysoi erityisesti APOE-geenin  $\epsilon 4$  alleelin kopioiden lukumääriä, joiden kasvaessa myöhäisiään Alzheimerin taudin sairastumisriski nousee (Genetics Home Reference, 2019: 244-246).

FDA:n rajoitukset geenitesteille vaikuttavat kuitenkin vain Yhdysvalloissa toimiviin yrityksiin (Perbal, 2014), jonka vuoksi israelilainen MyHeritage pystyy tarjoamaan myös lääketieteellispainotteisia geenitestejä ilman FDA:n hyväksyntää (MyHeritage, 2019b). Euroopassa geenitestien sääntely ei ole yhtä selkeää kuin Yhdysvalloissa EU:n tai kansallisen lainsäädännön puutteen vuoksi, jonka seurauksena eri maissa säädetyt lait vaihtelevat laajasti. Maat, kuten Ranska ja Saksa ovat kieltäneet kaupalliset geenitestit, kun Puolassa yleiset terveydenhuollon lait ovat ainoita, jotka rajoittavat niitä (Kalokairinou ym., 2018).

## 4. Etiikka

Nimettömyydestä ja yksityisyydestä on tullut harvinaista, kun digitalisoinnin myötä kaikki tieto puhelimen viesteistä luottokorttioskoiin ja GPS-paikannukseen arkistoidaan tietokantaan, eikä ihmisten genomien sekvenssit ole poikkeus. Eletään niin sanottua suuren datan aikakautta, jolloin henkilökohtaisetkin tiedot ovat joko yksityisessä tai julkisessa tietokannassa. Genomeja sekvensoidaan jatkuvasti yhä enemmän ja arkistoidaan julkisina tutkimuksien sekä markkinoitavien genomiikkapalvelujen toimesta. Suurista tietokannoista saa arvokasta tutkimustietoa, mutta mahdollisesti myös yksilöllistä, jopa syrjintään johtavaa dataa (Schadt, 2012).

### 4.1. Vakuutusyhtiöt, yksilöntunnistus ja kolmannet osapuolet

Geneettisistä tiedoista ovat kiinnostuneita vakuutusyhtiöt, jotka henkivakuutuksia tarjotessa ottavat huomioon myös asiakkaiden riskitekijöitä, kuten tupakan polton ja lihavuuden. Yhtiöt voivat päästä dataan käsiksi yhä helpommin sähköisistä terveysrekistereistä, jonne geenitestien tuloksia arkistoidaan jatkuvasti. Muita perinteisempiä tapoja ovat sukhistorian ja potilasasiakirjojen tutkiminen. Mikäli vakuutusyhtiöt pääsevät käsiksi ennustavien geenitestien tietoihin, voivat esimerkiksi suuren riskin tiedostavat henkilöt vältellä testaamista vakuutuksen menetyksen pelossa, jolloin geenitestit eivät auta mahdollisessa sairauden ennaltaehkäisyssä. Ristiriitaa aiheuttaa etenkin nimettömästi tehdyt geenitestit, jolloin suuren geneettisen riskin omaavat henkilöt voisivat vakuutusyhtiöiden tietämättä ostaa pitkäaikaisia vakuutuksia sairauksien puhkeamisen varalle (Klitzman ym., 2014). Syrjinnän

vuoksi vuonna 2017 Kanada ja myöhemmin osa Euroopan valtioista kielsi lailla geneettisen datan käytön henkivakuutuksissa (Knoppers ym., 2017).

Tietokannat voivat luovuttaa geneettisiä ja terveydellisiä tietoja asianomaisen suostumuksella, mikä on myös aiheuttanut keskustelua. Vaikka geneettistä syrjintää on pyritty lieventämään lainsäädännöllä ja turvallisuusmekanismeilla, voi tietokantoja käyttää kuitenkin lainvalvonnassa ja hallituksen joukkovalvonnassa (Knoppers ym., 2017), jota kautta kauan tuntemattomana pysynyt sarjaraiskaaja ja -murhaaja, Joseph DeAngelo, lopulta tunnistettiin. Tutkinnassa käytettiin DNA:ta taltioidusta raiskausnäytteestä, mikä genotyyppitettiin samanlaisella mikrosirulla kuin kuluttajille markkinoitavat yritykset käyttävät. Sukulaisuuspalveluita tarjoavan GEDmatch -yrityksen tietokantaa käyttäen tunnistukseen vaadittiin vain muutaman DeAngelon sukulaisen tekemä markkinoitu geenitesti, jonka avulla oikea suku ja lopulta syyllinen löytyi (Phillips, 2018).

Kolmansien, voittoa tavoittelevien, osapuolten uskotaan datan tulkinnan kehittyessä väärinkäyttävän tietokannoissa olevia henkilökohtaisia sekvenssejä ja muita saatavia tietoa, eikä niistä aiheutuvia syrjintätapauksia voida ehkäistä tarkasti. Ristiriitaista on se, että geneettisen datan jakaminen kaupallisille yrityksille on myös tärkeä osa genomien tulkinnan ja tietämyksen kehitystä, mikä johtaa esimerkiksi sairauksien ennaltaehkäisemiseen (Knoppers ym., 2017).

Koko genomien julkistamisesta voi koitua yksilölle ja sukulaisille muitakin haittoja. Fyysisten ja lääketieteellisten ominaisuuksien selvittämisen lisäksi henkilön DNA:ta voitaisiin syntetisoida ja käyttää rikospaikalla lavasteena. Geneettinen data on niin informatiivista, että yhden perheenjäsenen perimän tietovuoto sisältää myös monen lähisukulaisen henkilökohtaisia tietoja sukupolvien ylitse (Klug ym., 2016: 633).

## 4.2. Diagnosoivien geenitestien eettisyys

Ennen syntymää tehtävät geenitestaukset liitetään usein aborttiin, mutta tieto suuresta riskistä sairastua geneettiseen sairauteen voi olla myös tulevaisuuden suunnittelemisen kannalta hyödyllistä vanhemmille (McPherson, 2006). Lisäksi geenitestien tiedetään välillä antavan valheellisia positiivisia tuloksia, mikä voi johtaa perusteettomaan aborttiin. Eräässä

tapauksessa geenitestin tulos viittasi Noonanin oireyhtymään ja vasta keskeytetyn raskauden jälkeen selvisi, ettei kyseinen lokus ollutkaan osallinen sairauteen (Klug ym., 2016: 629-630).

Ennen oireita tehtävien geenitestien avulla tiedetään, että tuleeko henkilölle myöhemmin puhkeamaan jokin sairaus, mikä on hyvä ennaltaehkäisemisen kannalta. Onko kuitenkaan perusteltua testata sairauksia, joihin ei ole parannuskeinoja saatavilla? Positiivinen tulos voisi vaikuttaa etenkin nuoremmilla ihmisillä keskeisiin aikuisuuden haasteisiin, kuten avioliittoon, opintoihin ja perheen perustamiseen, jonka vuoksi geneettinen neuvonta on erityisen tärkeää ennen testin suorittamista (Godino ym., 2016; Klug ym., 2016: 629).

Hedelmöittyneille munasoluille tehtävät geenitestit ovat tarkoitettu vain tiettyjen perinnöllisten sairauksien diagnosoimiseen, mutta voivat johtaa myös ei-lääketieteellisiin päätöksiin, kuten sukupuolen ja piirteiden tarpeettomaan valitsemiseen (De Wert, 2005). Monet terveyskeskukset tarjoavatkin perheen tasapainottamista varten sukupuolen valintaan tarkoitettuja palveluita. Toimenpide ei kuitenkaan ole laillinen kaikissa maissa. Samalla geenitestillä voidaan selvittää mitkä alkioista koodaavat ihmisen valkosolun antigeenejä (HLA), jotka mahdollistavat kudosten siirron sisaruksille. Tulevaisuudessa piirteitä voidaan selvittää jatkuvasti enemmän geneettisellä testaamisella, mikä tekee menetelmästä yhä kiistanalaisemman (Brezina ym., 2012).

Diagnosoivien geenitestien keskuudessa on monia väittelyitä siitä, että onko geneettisen datan tulkinnan kehittyessä velvollisuus ilmoittaa jo testin tehneille potilaille uusista, mahdollisesti negatiivisista, havainnoista. Etenkin koko genomien ja eksomin uusien havaintojen määrät tulevat kasvamaan, kun nykyiset tuntemattomat variaatiot opitaan tulkitsemaan. On myös epäselvää, että kenen vastuulla uuden tiedon välittäminen on, minkä vuoksi monet eri terveydenhuollon tahot voivat kokea olevansa velvollisia tiedottamisesta. Jokaisella geenitestatulla henkilöllä on omat odotuksensa ja mielipiteensä siitä, että otetaanko heihin myöhemmin yhteyttä vai ei (Pyeritz, 2011).

Riskiarvioiden oikeanlaiseen ymmärtämiseen tarvitaan enemmän tiedottamista, sillä negatiivinen tulos ei poissulje sairauksien ilmenemistä, eikä positiivinen tulos tarkoita varmasti kehittyvää sairautta. Hyvin arveluttavaa on myös se, että kuinka paljon geenitestaamisesta ylipäätään pitäisi kuluttajan tai potilaan tietää ennen kuin ryhtyy analysoimaan perimäänsä. Entä kuinka tätä kaikista henkilökohtaisinta dataa pystytään tulevaisuudessa suojaamaan sen arvoisella tavalla (Klug ym., 2016: 629, 633)?

## 5. Lähteet

- 23andMe (2019). More on our lab. Lainattu 10.8.2019, saatavilla <https://www.23andme.com/genetic-science/>
- Blell M., Hunter M. A. (2019). Direct-to-Consumer Genetic Testing's Red Herring: "Genetic Ancestry" and Personalized Medicine. *Frontiers in Medicine* 6:48.
- Brezina P., Brezina D., Kearns W. (2012). Preimplantation genetic testing. *BMJ* 345:5908.
- Bush W., Moore J. (2012). Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. *PLOS Computational Biology* 8:12.
- Cheng W.L., Hsiao C.H. ym. (2015). Noninvasive prenatal diagnosis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 54:4.
- Collins F., Morgan M., Patrinos A. (2003). The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 300:286-290.
- De Wert G. (2005). Preimplantation genetic diagnosis: the ethics of intermediate cases. *Human Reproduction* 20(12):3261-66.
- Ferguson L. (2006). Nutrigenomics Integrating Genomic Approaches into Nutrition Research. *Molecular Diagnosis & Therapy* 10(2):101-108.
- Genetics Home Reference (2019). Help Me Understand Genetics. *U.S National Library of Medicine*. Lainattu 13.8.2019, saatavilla <https://ghr.nlm.nih.gov/primer.pdf>
- Godino L., Turchetti D. (2016). Impact of presymptomatic genetic testing on young adults: a systematic review. *European Journal of Human Genetics* 24:496-503.
- Grody W., Cutting G. ym. (2001). Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 3(2):149-54.
- Guo X., Bayliss P. ym. (2012). A Noninvasive Test to Determine Paternity in Pregnancy. *The New England Journal of Medicine* 366:18.
- Heller M. (2002). DNA Microarray Technology: Devices Systems, and Applications. *Annual Reviews Biomedical Engineering* 4:129-53.
- Kalokairinou, L., Howard, H.C., Slokenberga, S. ym. (2018). Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *Journal of Community Genetics* 9: 117.
- Kchouk M., Gibrat J-F., Elloumi M. (2017). Generations of Sequencing Technologies: From First to Next Generation. *Biology and Medicine* 9:3.
- Kivistö K. (2008). Farmakogenomiikka lääkehaittojen selvittelyssä. *Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim* 124:1273-4.
- Klitzman R., Appelbaum P., Chung W. (2014). Should Life Insurers Have Access to Genetic Test Results? *Journal of the American Medical Association* 312(18): 1855–1856.
- Klug W., Cummings M., Spencer C., Palladino M. (2016). *Concepts of Genetics, Eleventh Edition*. Pearson Education Limited.
- Knoppers B., Thorogood A. (2017). Ethics and Big Data in health. *Current Opinion in Systems Biology* 4:53-57.
- Kolehmainen M., Poutanen K., Uusitupa M. (2005). Nutrigenomiikka – avain ravintotekijöiden molekulaaristen vaikutusten selvittämiseen. *Aikakausikirja Duodecim* 121:2139–41.

- Lunshof J., Bobe J., Aach J., ym. (2010). Personal genomes in progress: from the Human Genome Project to the Personal Genome Project. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12:47-60.
- Mäkelä T. & Porkka K. (2002). ”Omiikat” tulevat – yksi geeni ei enää riitä. *Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim* 118:1146-8.
- McDonald J. & Lehman D. (2012). Forensic DNA analysis. *Clinical Laboratory Science* 25(2):109.
- McPherson E. (2006). Genetic Diagnosis and Testing in Clinical Practice. *Clinical Medicine & Research* 4(2):123-129.
- Muhle R., Reed H. ym. (2017). Clinical Diagnostic Genetic Testing for Individuals with Developmental Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 56(11):910-913.
- MyHeritage (2019a). Teknologiamme ja standardimme. Lainattu 10.8.2019, saatavilla <https://www.myheritage.fi/health/dna-test-kit>
- MyHeritage (2019b). Säännöt ja käyttöehdot. Lainattu 14.8.2019, saatavilla <https://www.myheritage.fi/FP/Company/popup-terms-conditions.php>
- Pelkonen O. & Turpeinen M. (2008). Lääkeaineenvaihdunnan perinnölliset erot. *Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim* 124(11):1275-82.
- Perbal B. (2014). Communication is the key. Part 2: Direct to consumer genetics in our future daily life. *Journal of Cell Communication and Signaling* 8:275–287.
- Phillips C. (2018). The Golden State Killer investigation and the nascent field of forensic genealogy. *Forensic Science International: Genetics* 36:186–188.
- Pyeritz R. (2011). The Coming Explosion in Genetic Testing — Is There a Duty to Recontact? *New England Journal of Medicine* 365:1367-69.
- Reuter J., Spacek D., Snyder M. (2015). High-Throughput Sequencing Technologies. *Molecular Cell* 58:586-597.
- Royal C., Novembre J. ym. (2010). Inferring Genetic Ancestry: Opportunities, Challenges, and Implications. *The American Journal of Human Genetics* 86:661–673.
- Sanfilippo P., Kearns L., Wright P. ym. (2015). Current landscape of direct-to-consumer genetic testing and its role in ophthalmology: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 43: 578–590.
- Schadt E. (2012). The changing privacy landscape in the era of big data. *Molecular Systems Biology* 8:612.
- Teer J. & Mullikin J. (2010). Exome sequencing: the sweet spot before whole genomes. *Human Molecular Genetics* 19:2.
- The Personal Genome Project (2019). Global Network. Lainattu 17.8.2019, saatavilla <https://www.personalgenomes.org/>