



SIKIÖDIAGNOSTIIKKA SUOMESSA

Geneettisten tutkimusmenetelmien kehitys

Enni Loven

Päivi Suorsa

Opinnäytetyö
Lokakuu 2011
Bioanalytiikan koulutusohjelma
Tampereen ammattikorkeakoulu

TAMPEREEN AMMATTIKORKEAKOULU

Tampere University of Applied Sciences

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan koulutusohjelma
K08MBIOAN

LOVEN, ENNI & SUORSA, PÄIVI: Sikiödiagnostiikka Suomessa – Geneettisten tutkimusmenetelmien kehitys

Opinnäytetyö 60 s., liitteet 6 s.
Lokakuu 2011

Diagnostisia sikiötutkimuksia voidaan käyttää seulontatutkimusten lisätutkimuksina tai perheille, joilla aikaisempien tietojen perusteella on lisääntynyt todennäköisyys saada sairas lapsi. Tämä työ käsittelee sikiödiagnostisia genetiikan tutkimusmenetelmiä ja niiden kehitystä. Lisäksi työssä kartoitetaan tarvetta molekyylilikaryotyypityksen käytölle kehityshäiriöiden diagnostiikassa. Opinnäytetyön aihe saatiin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Laboratoriokeskuksen genetiikan laboratoriosta, ja työn tavoite oli tuottaa oppimateriaaliksi soveltuvaa tietoa sikiödiagnostiikan kehityksestä. Menetelminä käytettiin kirjallisuuskatsausta, asiantuntijahaastattelua ja tilastanalyysia.

Ensimmäiset sikiödiagnostiset kokeilut aloitettiin Yhdysvalloissa 1960-luvun puolivälin jälkeen ja Suomessa 1970-luvun puolivälissä. Sitten on kehitetty lukuisia geneettisiä tutkimusmenetelmiä kuten kromosomien G-raitavärjäys, Fluoresenssi In Situ Hybridisaatio (FISH) sekä molekyylilikaryotyypitys, joka on nykyään yleistymässä rutiinidiagnostiikassa. Molekyylilikaryotyypitys on vielä melko kallis tutkimus, mutta sillä voidaan korvata useita muita tutkimuksia.

Tilastanalyysia varten kerättiin tiedot 145 potilaasta ja heille tilatuista tutkimuksista noin vuoden ajalta, joten otoskokoa voidaan pitää riittävänä. Jokaisesta potilaasta kirjattiin ylös 14 erilaista muuttujaa. Mikäli molekyylilikaryotyypitys otettaisiin käyttöön ensimmäisenä tutkimuksena kehityshäiriöiden diagnostiikassa, jatkotutkimuksena voitaisiin selvittää positiivisten tulosten määrä ja se, olisiko samoihin tuloksiin päästy muilla menetelmillä.

Asiasanat: Sikiödiagnostiikka, kehityshäiriö, kromosomipoikkeavuus, mutaatio, molekyylilikaryotyypitys

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

LOVEN, ENNI & SUORSA, PÄIVI:
Prenatal Diagnosis in Finland: The history of Genetic Methods
Bachelor's thesis 60 pages, appendices 6 pages
October 2011

Prenatal diagnostics can be offered to the prenatal screening positive mothers and families with elevated risk to have children with a disease. This study concentrates on genetic testing in prenatal diagnostics and on the development of these methods. In addition this study attempts to chart the need to use molecular karyotyping in diagnostics of developmental disorders. The topic for this bachelor's thesis was provided by the genetic department of Laboratoriokeskus in the Pirkanmaa Hospital District. The objective of this study was to produce information that could be used in the education on prenatal diagnostics development. The data were collected from literature and from a specialist interview.

The first experiments in prenatal diagnostics begun in the USA after the middle of 1960s and in Finland in the middle of 1970s. Afterwards numerous genetic testing methods have been developed, such as G-banding of chromosomes and Fluorescence In Situ Hybridization. One of the newest methods is molecular karyotyping, which is currently becoming general in routine diagnostics. Molecular karyotyping is still rather expensive method but it can be used to replace several other methods.

Patient data from 145 cases were collected and processed as statistics during the period of one year, so the sample size should be adequate. In each case there were 14 different variables that were accumulated. If molecular karyotyping became the first method to diagnose developmental disorders, further studies could be conducted on the efficiency of molecular karyotyping. Results could be compared to the traditional methods. The account of unclear results could be studied as well.

Keywords: Prenatal diagnostics, developmental disorder, chromosomal disorder, mutation, molecular karyotyping

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	5
2 OPINNÄYTETYÖN TAVOITE, TARKOITUS JA TEHTÄVÄT	6
3 MENETELMÄLLISET LÄHTÖKOHDAT	7
3.1 Kvalitatiivinen tutkimus	7
3.2 Teemahaastattelu	8
3.3 Tilastoanalyysi	8
4 SIKIÖN KEHITYS JA SEN HÄIRIÖT	10
5 MITOOSI JA MEIOOSI	12
6 KROMOSOMIEN RAKENNE	13
7 KLIINISESTI MERKITTÄVIMMÄT MUTAATIOTYYPIT	15
7.1 Kromosomipoikkeavuuksien syntymekanismit	15
7.2 Polyploidia ja aneuploidia	16
7.3 Trisomiat	16
7.4 Translokaatio	18
7.5 Inversio	19
7.6 Duplikaatio	20
7.7 Deleetio	20
7.8 Isokromosomit	20
7.9 Fragiili X-oireyhtymä	21
8 SIKIÖDIAGNOSTISET TUTKIMUKSET	22
8.1 Sikiön kehityshäiriöiden seulonta	22
8.2 Alfafetoproteiinin (AFP) määrittäminen	23
8.3 Kromosomitutkimus istukasta	23
8.4 Kromosomitutkimus lapsivedestä	24
9 GENEETTISET TUTKIMUSMENETELMÄT	26
9.1 Kromosomien G-raitavärjäys	26
9.2 Polymeerasiketjureaktio (PCR)	27
9.3 Fluoresenssi in situ hybridisaatio (FISH) -tutkimus	28
9.4 Molekyylidikaryotyypitys	29
10 SIKIÖDIAGNOSTIIKAN KEHITYS	32
10.1 Sikiödiagnostiikan historia	32
10.2 Sikiöseulonnat Suomessa	35
10.3 Sikiöseulonnat kansanterveyslaissa	37
10.4 Sikiödiagnostiikan eettisyys	38
11 OPINNÄYTETYÖPROSESSI	40
12 ARKISTOAINEISTON KÄSITTELY JA TULOKSET	42
13 POHDINTA	47
LIITTEET	55

1 JOHDANTO

Sikiödiagnostiikalla tarkoitetaan tutkimuksia, joilla pyritään selvittämään raskauden ja sikiönkehitykseen liittyviä riskejä. Suomessa raskaana oleville naisille on jo vuosikymmenten ajan tarjottu mahdollisuutta seulontoihin. Seulontojen tavoitteena on löytää raskaudet, joissa on keskimääräistä suurempi riski sikiön sairauteen tai kehityshäiriöön. Diagnostisia sikiötutkimuksia voidaan käyttää joko seulontatutkimusten lisätutkimuksina tai perheille, joilla aikaisempien tietojen perusteella on lisääntynyt todennäköisyys saada sairas lapsi. (Salonen 2006, 294.)

Kliinisesti merkittävimmät löydökset ovat trisomiat, monosomiat, translokaatio, inversio, duplikaatio, deletio sekä fragiili X-oireyhtymä. Kooltaan suuret kromosomimutaatiot voidaan nähdä valomikroskoopilla G-raita-erjässä. Pienempien mutaatioiden tutkimiseen on kehitetty useita muita tutkimusmenetelmiä kuten fluoresenssi in situ hybridisaatio sekä molekyylikaryotyypitys.

Opinnäytetyömme käsittelee sikiödiagnostisia genetiikan tutkimusmenetelmiä ja niiden kehitystä. Lisäksi tehtävänä on kartoittaa tarvetta molekyylikaryotyypityksen käytölle kehityshäiriöiden diagnostiikassa. Aihe saatiin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Laboratoriokeskuksen genetiikan laboratorion, vastaavalta sairaalageneetikko Marketta Kähkösestä syksyllä 2010. Aihe sisältää vaikeaa termistöä, joka on koottu sanastoksi (liite 1).

Opinnäytetyömme on kvalitatiivinen tutkimus, jossa on käytetty menetelminä teemahaastattelua sekä arkistomateriaalista tehtyä tilastoanalyysiä. Kävimme haastattelemassa perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäreitä, ylilääkäri Riitta Salonen-Kajanderia Helsingissä, Väestöliiton perinnöllisyysklinikalla 26.4.2011. Tietoja Laboratoriokeskuksen genetiikan laboratorion arkistomateriaalista keräsimme 12.4.2011 ja rajasimme mukaan määrällisesti eniten genetiikan tutkimuksia lapsille pyytävät yksiköt Tampereen yliopistollisessa sairaalassa. Saimme kerättyä tiedot 145 potilaasta ja heille tilatuista tutkimuksista noin vuoden ajalta. Tuloksista ei tehdä kvantitatiivista analyysiä.

2 OPINNÄYTETYÖN TAVOITE, TARKOITUS JA TEHTÄVÄT

Opinnäytetyön tavoite on tuottaa Tampereen ammattikorkeakoulun opiskelijoille oppimateriaaliksi soveltuvaa tietoa sikiödiagnostiikan kehityksestä sekä havainnollistaa Laboratoriokeskuksen genetiikan laboratorion tulevaisuuden näkymiä molekyylikaryotyypityksen osalta. Henkilökohtaisena tavoitteenamme on syventyä sikiödiagnostiikassa käytettäviin geneettisiin tutkimusmenetelmiin.

Opinnäytetyön tarkoitus on selvittää geneettisten menetelmien kehityskulkua sikiödiagnostiikassa Suomen mittakaavassa sekä kartoittaa potilasasiakirjojen avulla tarvetta molekyylikaryotyypityksen käyttöönotolle Laboratoriokeskuksen genetiikan laboratoriossa.

Opinnäytetyön tehtävät:

1. Miten, koska ja mitkä geneettiset tutkimusmenetelmät ovat tulleet osaksi sikiödiagnostiikkaa Suomessa?
2. Miten kyseiset tutkimusmenetelmät ovat kehittyneet ajan kuluessa?
3. Olisiko määrällisesti eniten genetiikan tutkimuksia lapsille tilaavien Tampereen yliopistollisen sairaalan yksiköiden hyödyllistä korvata pyytämänsä tutkimukset molekyylikaryotyypityksellä?

3 MENETELMÄLLISET LÄHTÖKOHDAT

3.1 Kvalitatiivinen tutkimus

Kvalitatiivisessa eli laadullisessa tutkimuksessa pyritään tutkimaan kohdetta mahdollisimman kokonaisvaltaisesti. Lähtökohtana on todellisen elämän kuvaaminen, ja ajatuksena on, että todellisuus on moninainen. Kvalitatiivisessa tutkimuksessa pyritään löytämään tai paljastamaan tosiasioita olemassa olevien väittämien todentamisen sijaan. Tutkijan tulee ottaa huomioon arvolähtökohdat, sillä ne muovaavat sitä, miten tutkittava ilmiö ymmärretään. (Hirsjärvi, Remes & Sajavaara 2007, 157.)

Kvalitatiiviselle tutkimukselle tyypillistä on aineiston keruu luonnollisista tilanteista. Tämän vuoksi suositetaan myös ihmistä tiedon keruun lähteenä. Aineistonkeruun kohdejoukko valitaan usein tarkoituksenmukaisesti tiettyä aihetta ajatellen. Tapaukset käsitellään ainutlaatuisina, eikä tarkoituksena ole, että tutkimus olisi toistettavissa täysin samoin tuloksin. (Hirsjärvi ym. 2007, 160.)

Laadullisessa tutkimuksessa käytettävät menetelmät vievät tutkijan lähelle tutkittavaa kohdetta. Tyypillisiä aineistonkeruun muotoja ovatkin haastattelu ja havainnointi. On myös tavallista soveltaa muuttuja-ajattelua ja tilastollista todistelua. Aineiston analyysi on laadullisessa tutkimuksessa aineistolähtöistä. Analysoinnissa jäsennetään aineistosta käsin ne teemat, jotka ovat tutkittavan ilmiön kannalta merkityksellisiä. Laadullinen tutkimus on luonteeltaan prosessorientoitunutta. Esimerkiksi tutkimustehtävä, teorianmuodostus, aineiston keruu ja aineiston analyysi saattavat kehittyä tutkimuksen edetessä. (Aaltola & Valli. 2001, 68; Alasuutari 2001, 33.)

Laadullisella aineistolla on aina oma rakenteensa. Aineistoa voi tutkia sellaiseenaan, omana todellisuutenaan tai näytteenä, jota sen oletetaan kuvaavan. Yleensä siihen sovelletaan joiltakin osin faktanäkökulmaa eli oletetut faktatiedot ovat lähtöisin analysoitavasta aineistosta, vaikka niiden totuudellisuus on varmistettu myös muista lähteistä. Silloin, kun halutaan erilaisia tekstejä tutkimalla

selvittää mitä on todella tapahtunut, on syytä käyttää myös muita tekstien tutkimisen menetelmiä kuin vain faktanäkökulmaa. (Alasuutari 2001, 112.)

3.2 Teemahaastattelu

Haastattelu on hyvin joustava menetelmä, joten se sopii moniin erilaisiin tutkimustarkoituksiin. Haastattelu valitaan menetelmäksi silloin, kun halutaan esimerkiksi sijoittaa haastateltavan puhe laajempaan kontekstiin tai kun halutaan syventää saatavia tietoja. Haastattelu antaa myös mahdollisuuden esittää jatkokysymyksiä. (Hirsjärvi & Hurme 2001, 34–35.)

Teemahaastattelu on puolistrukturoitu haastattelumenetelmä. Haastattelu etenee yksityiskohtaisten kysymysten sijaan tiettyjen keskeisten teemojen varassa. Haastattelurunkona toimii teema-alueiden luettelo, jotka ovat alueita, joihin varsinaiset haastattelukysymykset kohdistuvat. Luettelo toimii haastattelutilanteessa myös haastattelijan muistilistana ja keskustelua ohjaavana kiintopisteenä. Koska haastattelu on vuorovaikutustilanne, myös tutkittava toimii teema-alueiden tarkentajana tutkijan lisäksi. (Hirsjärvi & Hurme 2001, 48, 66.)

Teemahaastattelun luonteeseen kuuluu haastattelun tallentaminen. Kun haastattelija vapautuu muistiinpanojen tekemisestä, on keskustelu luontevampaa ja vapautuneempaa. Haastattelun nauhoittaminen myös mahdollistaa olennaisten seikkojen sekä haastatteluun sisältyvien vivahteiden säilymisen. Haastatteluaineiston litteroinnin tarkkuudesta ei ole yksiselitteisiä ohjeita. (Hirsjärvi & Hurme 2001, 92, 139.)

3.3 Tilastoanalyysi

Laadullisen analyysin peruseräite on havaintojen absoluuttisuus. Tämä voi johtaa esitystavallisiin ongelmiin, jos koko aineistoon poikkeuksetta pätevä havainto perustuu raakahavaintojen yhdistämiseen. Jos havaintoja on vähän, on suositeltavaa käyttää kvalitatiivista analyysia. Jos havaintoja on riittävän paljon,

ei ole mahdollista esittää niitä suorina lainauksina aineistosta. Kaikki tapaukset on mahdollista esittää taulukkomuodossa eri tyyppeihin ryhmiteltynä. Tällaisessa tyypittelyssä ja tapausten laskemisessa ei ole vielä varsinaisesti kyse kvantitatiivisesta analyysistä eli määrällisillä suhteilla argumentoinnista, vaan taulukointi toimii kätevänä tapana esitellä laadulliseen analyysiin perustuvaa aineistoa. Tapausten taulukoinnilla voidaan kuitenkin todistaa jokin kaikkiin tapauksiin pätevä sääntö, joten siinä mielessä tapausten laskeminen ja taulukointi on määrällisillä suhteilla todistelua. (Alasuutari 2001, 191–193, 214.)

4 SIKIÖN KEHITYS JA SEN HÄIRIÖT

Hedelmöitys tapahtuu munanjohtimen alkupäässä, jonne siittiöt uivat kohdun ja munanjohtimen kautta. Siittiö tunkeutuu munasolun sisälle ja tarttuu munasolun glykoproteiinivaipan eli zona pellucidan reseptoriin. Siittiön ja munasolun solukalvot yhtyvät, ja siittiön sisältämä kromosomisto siirtyy munasolun sisään muodostaen esituman. Munasolun tuma käy läpi meioosin toisen jakautumisen, ja syntyy haploidi esituma. Esitumien kromosomit kahdentuvat ja tiivistyvät ja lopulta ne sulautuvat yhteen muodostaen hedelmöittyneen munasolun eli tsygootin. (Partanen & Salminen 2003, 23–24; Härkönen & Väänänen 2011, 17–18.) Hedelmöittynyt munasolu sisältää 46 kromosomia, joista puolet on peräisin äidiltä ja puolet isältä. Kromosomeista kaksi on sukukromosomeja, tytöillä on kaksi X-kromosomia ja pojilla X- ja Y-kromosomit. (Thesleff, Sainio & Sariola 2003, 19.)

Hedelmöityksen jälkeen alkaa solujen jakautumisvaihe. Solunjakautumiset tapahtuvat aluksi hyvin nopeasti ilman, että tsygootin koko kasvaa. Kun alkio on jakautunut 16 soluksi, rykelmää kutsutaan muurainasteeksi eli morulaksi. Morulan sisälle alkaa kertyä nestettä, ja tällöin alkioita kutsutaan alkiorakkulaksi eli blastokystiksi. Kehitys alkiorakkulavaiheeseen kestää noin neljä päivää. Tänä aikana alkio siirtyy munanjohdinta pitkin kohtuun ja kuoriutuu ulos zona pellucidan sisältä. Alkio tunkeutuu kohdun seinämään erityisen trofoblastisolukon avulla, josta muodostuu myöhemmin istukka. (Partanen & Salminen 2003, 27–28; Härkönen & Väänänen 2011, 19.) Alkiokerrokset muodostuvat gastrulaatiossa, kun yksikerroksisesta erilaistumattomasta epiblastisolukosta muodostuu kolmi-kerroksinen rakenne: ektodermi, mesodermi ja endodermi. Ektodermistä muodostuvat iho ja hermosto, mesodermistä muodostuvat tuki- ja liikuntaelimet sekä verenkiertoelimet, ja endodermistä muodostuvat sisäelimet. (Partanen & Salminen 2003, 34–40.) Yhdeksännen viikon loppuun mennessä valtaosa elimistä on erilaistunut, ja alkioita aletaan kutsua sikiöksi (Sariola 2003, 154; Arneson & Brickell 2007, 429).

Suurin osa spontaaneista aborteista tapahtuu ennen kuin äiti huomaa olevansa raskaana. On arvioitu, että noin 60 % implantoituneista sikiöistä abortoituu ennen 10. viikkoa. Jos sikiö ei kasva normaalisti, on kyse kasvuhäiriöstä, jonka taustalla voi olla infektiio, sikiön geneettinen tauti, istukan vajaatoiminta tai äidin sairaus. Sikiön epämuodostumat aiheutuvat perimän muutoksista, ulkoisista tekijöistä tai äidin sairauksista. Vastasyntyneistä 2–3 %:lla todetaan merkittävä epämuodostuma, joista tavallisimpia ovat keskushermoston, sydämen ja virtsateiden epämuodostumat. Kromosomipoikkeavuudet aiheuttavat alkion kuoleman tai kyvyttömyyden implantoitua kohdun seinämää. On arvioitu, että jopa 80 %:lla kaksiviikkoisista alkioista on kromosomipoikkeavuus. Kromosomivikaisista alkioista 99 % abortoituu raskauden kuluessa. (Sariola 2003, 155–157.)

5 MITOOSI JA MEIOOSI

Solun jakautuessa kromatiini tiivistyy monien vaiheiden kautta kromosomimuotoon. Jakautumiskierrossa olevan solun DNA kahdentuu DNA-polymeraasin avulla. Näin varmistetaan, että mitoosissa syntyvät tytärsolut sisältävät saman geneettisen tiedon. Mitoosi jaetaan neljään vaiheeseen: profaasi (alkuvaihe), metafaasi (keskivaihe), anafaasi (myöhäisvaihe) ja telofaasi (loppuvaihe). Sukkularihmat eli mikrotubulukset, joiden tehtävä on vetää kahdentuneen kromosomin toinen puoli syntyvän tytärsolun puolelle, pitävät huolen liikkeestä ja ohjauksesta jakautumisen aikana. Lisäksi mitoosin alkupuolella vastakkaisiin napoihin muodostuvat sentrosomit toimivat mikrotubuluksien suunnannäyttäjinä. (Knuutila 2006, 33–35.)

Koska suvullisen lisääntymisen tarkoituksena on tuottaa jälkeläisiä, joiden perimässä on tiettyä variaatiota sekä säilyttää lajille ominainen kromosomien lukumäärä, on sukusolujen synty hieman poikkeavaa mitoosiin verrattuna. Meioosin alkuvaiheessa kromosomit kahdentuvat mitoosin tavoin, jonka jälkeen tapahtuu kaksi peräkkäistä solunjakautumista. Niiden välillä on epätyypillinen interfaasivaihe, jossa DNA ei kahdennu. Tällöin tuloksena syntyy neljä haploidista sukusolua, joissa on 23 kromosomia. Koska hedelmöityksessä lapsi saa yhden haploidisen sukusolun geenit kummaltakin vanhemmaltaan, säilyy lajille ominainen kromosomimäärä sukupolvesta toiseen. Samalla homologisten kromosomien sattumanvarainen jakautuminen ja kromosomien osien välinen tekijänvaihto (crossing over) takaavat sen, että kahden samanlaisen jälkeläisen (samanmunaisia kaksosia lukuun ottamatta) syntyminen on käytännössä lähes mahdotonta. (Knuutila 2006, 35.)

6 KROMOSOMIEN RAKENNE

Solunjakautumisen interfaasivaiheessa tuman kromatiini lepää tumassa löyhänä nauhana. Nauhan tiheydessä on kuitenkin eroja: tiheämpää ja tiiviimmäksi pakkautunutta kromatiinia kutsutaan heterokromatiiniksi ja löyhempää ainesta eukromatiiniksi. Toiminnallisesti heterokromatiini on passiivista. Toisin sanoen solu ei käytä sitä transkriptiossa eli DNA-ketjun mallin mukaan tapahtuvassa RNA-molekyylin rakentumisessa. Solunjakautumisen yhteydessä heterokromatiini myös replikoituu (DNA:n kaksoiskierteen kahdentuminen) myöhäisessä vaiheessa. Eukromatiinissa sijaitsevat suurimmaksi osaksi aktiiviset geenit, mutta myös eukromatiinissa on passiivisia alueita. Oletetaan myös, että aktiivisten geenien joutuessa lähelle heterokromatiinia ne inaktivoituvat. (Lewin 2000, 554–555; Passarge 2001, 178.)

Kromosomit muodostuvat kromatiinista, joka on yksi hyvin pitkä DNA-juoste kietoutuneena histoneiksi kutsuttujen rakenneproteiinien ympärille. Histonit ovat emäksisiä proteiineja ja näin ollen niillä on positiivinen varaus. Tämän vuoksi ne muodostavat DNA:n negatiivisesti varautuneiden fosfaattiryhmien kanssa ionisidoksia. Histonien ja DNA:n muodostamaa rakennetta kutsutaan nukleosomiksi. Nukleosomissa kahdeksan histoniproteiinin ympärille on kiertynyt DNA-rihmaa 1,75 kierrosta. Viereiset nukleosomit ovat kiinnittyneet toisiinsa lyhyellä, noin 20–60 bp (base pair eli emäspari) pituisella välikappaleella, joka saa rakenteen muistuttamaan helminauhaa. (Young 2005, 25–26.)

Seuraavassa pakkaustasossa nukleosomit kiertyvät kierreportaiden omaiseksi superhelix-rakenteeksi, joka on halkaisijaltaan noin 30 nm. Jokainen tällainen kierros sisältää kuusi nukleosomia. Nämä kierteet kiinnittyvät ja pakkautuvat keskusrakenteen ympärille, joka koostuu muista proteiineista kuin histoneista. Jokaisessa kiinnittymiskohdassa on topoisomeraasi II -entsyymi, joka pystyy tekemään ja korjaamaan katkoksia DNA:n kaksoisjuosteessa. Entsyymien ansiosta DNA voi pakkautua edelleen keskusrakenteen ympärille. Monimutkaisen kiertymisen tuloksena DNA pakkautuu noin 10 000-kertaisesti ja muodostaa kromosomirakenteen, joka on nähtävissä valomikroskoopilla. (Young 2005, 26.)

Kromosomissa on kromatidin lisäksi kolme tärkeää rakenneosaa: sentromeeri ja kaksi telomeeriä. Sentromeeri jakaa kromosomin käsivarret p- ja q-käsivarsiin. Sentromeeri myös liittää sisarkromatidit toisiinsa ja toimii mikrotubuluksen kiinnittymiskohtana solun jakautuessa. Telomeerit ovat DNA-rakenteita, joiden tarkoitus on säilyttää jokaisen kromosomin eheys ja estää sattumanvaraisten kromosomien yhdistyminen keskenään. Telomeeri koostuu pitkistä TTAGGG-toistojaksoista, joiden ylläpitäjä on telomeraasientsyymi. Normaalisti telomeraasi toimii vain alkiosoluissa, ja syntymän jälkeen somaattiset solut menettävät hiljalleen telomeerisiä sekvenssejä jokaisen solunjakautumisen yhteydessä. Telomeerin loppuminen johtaa solun kuolemaan. Telomeraasin aktivaatio kypsyssä soluissa johtaa solun immortalisoitumiseen, ja on yksi vakavista geneettisistä vioista pahanlaatuisissa kasvaimissa. (Young 2005, 26–27.)

Normaali ihmisen karyotyyppi koostuu 46 kromosomista: 44 autosomista ja kahdesta sukupuolikromosomista, jotka naisella ovat XX ja miehellä XY. Morfologisesti kromosomit jaetaan kolmeen luokkaan: metasentriset, submetasentriset ja akrosentriset. Metasentrisillä kromosomeilla sentromeeri on keskellä kromosomia, kun taas submetasentrisillä kromosomien varret ovat selvästi eripituiset. Akrosentrisillä kromosomeilla sentromeeri on erittäin lähellä jompaa kumpaa päätä ja niissä on usein niin sanottu sekundaarinen kurouma. Kuroumat pitävät sisällään useita satoja kopioita geeneistä, jotka koodaavat ribosomaalista RNA:ta. (Young 2005, 27.)

Kromosomisto esitetään tyypillisesti kromosomipareina, joissa rinnakkaisista kromosomeista toinen on peritty äidiltä ja toinen isältä (diploidinen kromosomisto/2n). Nämä kromosomiparit jaetaan seitsemään ryhmään: A (kromosomit 1–3), B (kromosomit 4–5), C (kromosomit 6–12 ja X), D (kromosomit 13–15), E (kromosomit 16–18), F (kromosomit 19–20) ja G (kromosomit 21–22 ja Y). (Young 2005, 27–28.) Jotta kromosomit voisi erottaa toisistaan muutenkin kuin pelkän koon ja sentromeerin sijainnin puolesta, voidaan metafaasiin tiivistyneitä kromosomeja värjätä Giemsa-värjäyksellä. Näin saadaan esiin jokaiselle kromosomille tyypillinen G-raitakuvi. (Lewin 2000, 555; Young 2005, 186.)

7 KLIINISESTI MERKITTÄVIMMÄT MUTAATIOTYYPIT

7.1 Kromosomipoikkeavuuksien syntymekanismit

Kromosomien lukumääräpoikkeavuuksien aiheuttamat kromosomisairaudet johtuvat tyypillisesti satunnaisista lisääntymismekanismien virheistä ja niiden uusiutuminen samassa perheessä on harvinaista. Rakenteelliset kromosomipoikkeavuudet taas syntyvät eri mekanismeilla ja voivat periytyä usealle saman suvun yksilölle. DNA-molekyylissä tapahtuu jatkuvasti rikkoutumisia, mutta tehokkaat korjausmekanismit parantavat vauriot. Solun jakautumisvaiheessa vauriot voivat kuitenkin jäädä huomaamatta tai korjautua väärin. Kromosomipoikkeavuus voi olla balansoitunut eli tasapainoittunut tai ei-balansoitunut eli tasapainoittumaton. Balansoituneessa kromosomipoikkeavuudessa geeniaineesta ei tule lisää eikä sitä häviä. Geenin paikka ei vaikuta suuresti geenin toimintaan, joten yksilön fenotyyppi ei muutu. Rakenteen poikkeavuus voi johtaa kuitenkin epätasapainoisen sukusolun syntyyn, jolloin kromosomisairaus voi ilmetä jälkeläisellä. Ei-balansoituneessa kromosomimuutoksessa on kyseessä kromosomimateriaalin puutos tai liiallinen määrä. Kliinisessä työssä kromosomihäiriöt merkitään tietyn kaavan mukaan (taulukko 1). (Simola 2006, 139–140.)

TAULUKKO 1. Kromosomihäiriöiden merkintä kliinisessä työssä

Lyhenne	Merkitys	Esimerkki
p	p-varsi/lyhyt varsi	
q	q-varsi/pitkä varsi	
dir dup	suora duplikaatio	
inv dup	inversioduplikaatio	
dup	duplikaatio	dirdup(X)(p22.1p22.3)
del	deleetio	del(3)(p25)
r	rengaskromosomi	r(X)(p11q11)
i	isokromosomi	i(X)(q10)
chi	kimeera	46,XX/46,XY
mos	mosaikismi	mos 46/47, +21
inv	inversio	inv(9)(p11q13)
fra	hauras kohta/fragile site	fra(X)(q27.3)
rcp	resiprokaalinen/vastavuoroinen translokatio	rcp(4;11)(q21p13)

7.2 Polyploidia ja aneuploidia

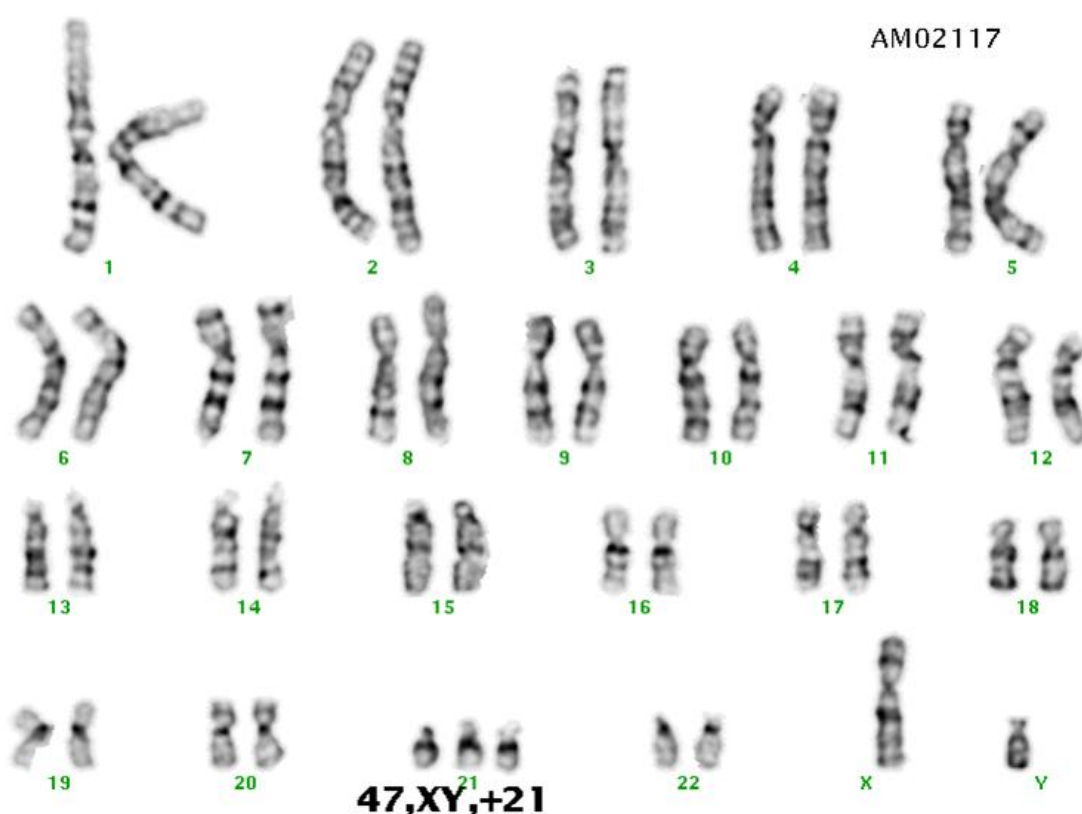
Kaikkia numeerisia muutoksia ihmiskromosomiston 46 kromosomissa kutsutaan heteroploidiaksi. Heteroploidiaa on kahdenlaista: polyploidiaa ja aneuploidiaa. Polyploidia tarkoittaa solussa olevaa haploidisen kromosomiston kertautumaa. Pieni osa ihmisen somaattisista soluista on polyploidisia, kuten megakaryosyytit (tetra- ja heksaploidiaa). Ihmisten ja eläinten alkiokehitykselle polyploidiaa on suurta haittaa. Vaikka polyploidia on ihmisellä harvinainen, triploidiaa (joissain tapauksissa myös tetraploidiaa) voi esiintyä, jos siittiö hedelmöittää diploidin munasolun esiasteen tai useampi siittiö hedelmöittää munasolun samanaikaisesti. Tällainen johtaa yleensä raskauden varhaiseen keskeytymiseen. Noin 10 % spontaanisti abortoituvista sikiöistä on polyploidisia. (Young 2005, 37; Simola 2006, 132.)

Aneuploidialla tarkoitetaan yhden tai useamman kromosomin lisäystä tai puutosta, esimerkiksi trisomiaa tai monosomiaa. Monosomia on ihmisellä erittäin harvinainen. Poikkeuksena on kuitenkin Turnerin oireyhtymässä tavattava sukupuolikromosomin monosomia (45, X). Trisomiaa esiintyy kaikissa ihmisen 23 kromosomiparista, mutta vain kromosomien 8, 9, 13, 18 ja 21 sekä sukupuolikromosomien ylimääräisyyttä on tavattu elävänä syntyneissä lapsissa. (Simola 2006, 132.)

7.3 Trisomiat

Trisomia eli yhden kromosomin ylimääräisyys sikiössä johtaa hyvin usein keskenmenoon raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Geenisisällöltään vähäisempien, kromosomien 13, 18 ja 21 trisomioita esiintyy kuitenkin myös syntyneissä lapsissa, kuten toisinaan myös harvinaisia kromosomien 8 ja 9 mosaikkimuotoja. (Young 2005, 37–38; Simola 2006, 134.) Mosaikismissa trisomia on havaittavissa vain osassa solulinjoja eli yksilöllä on geneettisesti kahta eri solulinjaa (Simola 2006, 136).

Elävinä syntyneillä todetuista kehityshäiriön aiheuttavista kromosomisairauksista 21-trisomia eli Downin oireyhtymä on yleisin (kuvio 1). Noin 80 %:ssa tapauksista ylimääräinen kromosomi 21 on peräisin munasolusta, ja äidin ikä onkin suorassa suhteessa lapsen 21-trisomian riskiin. Mosaiikkimuotoisessa 21-trisomiassa oireet ovat usein lievempiä. Kromosomin 13 trisomia eli Pataun oireyhtymä aiheuttaa lapselle vaikean kehityshäiriön ja useita erilaisia epämuodostumia kuten huuli- ja suulakihalkio. Oireyhtymä johtaa usein kuolemaan ja harvat elinkykyiset yksilöt ovat vaikeasti vammaisia. 18-trisomia eli Edwardsin oireyhtymä on hieman 13-trisomiaa yleisempi ja aiheuttaa muun muassa aivoanomalioita ja sydänvian. Edwardsin oireyhtymässä ennuste on samaa luokkaa Pataun oireyhtymän kanssa, ja lapset elävät harvoin muutamaa kuukautta pidempään. Kaikki trisomiat aiheuttavat oireyhtymäkohtaisia tunnusomaisia ulkonäköpiirteitä. (Simola 2006, 134–136.)

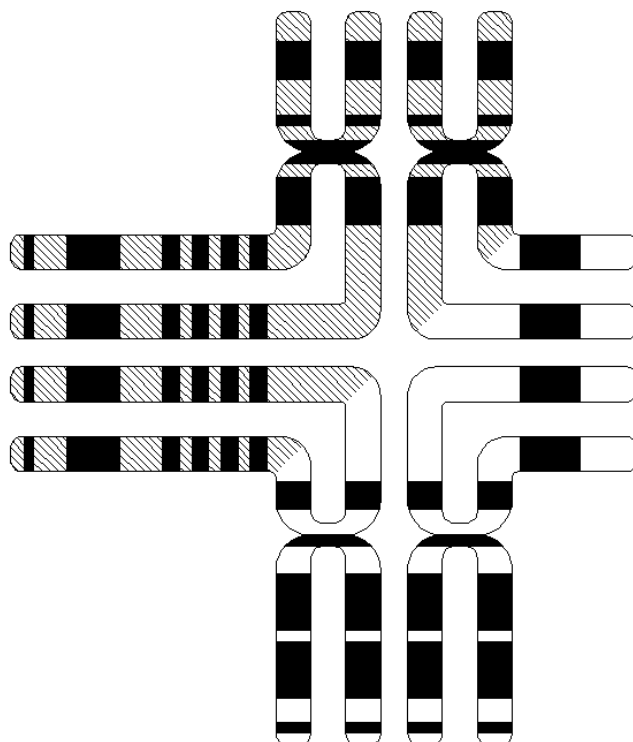


KUVIO 1. Downin oireyhtymän aiheuttava 21-trisomia (kuva Laboratoriokeskuksen genetiikan laboratorion arkistosta)

Trisomian aiheuttaa meioottisessa solunjakautumisessa tapahtuva nondisjunktio, jossa pariutuneet kromosomit eivät eriydy normaalisti. Nondisjunktio voi tapahtua meioosin I jakautumisen anafaasivaiheessa, jolloin kummatkin 21-kromosomit päätyvät samaan linjaan ja toinen jää näiltä osin tyhjäksi. Häiriö voi tapahtua myös meioosin II jakautumisessa, jolloin sitä voidaan kutsua myös termillä ”anaphase lag”. Tällöin II jaossa syntyy kaksi normaalia sukusolua: yksi jossa kromosomi 21 puuttuu ja yksi, jossa kromosomia 21 on ylimäärä. Sillä kummassa vaiheessa häiriö on tapahtunut, ei ole merkitystä oireyhtymän kliiniseen kuvaan. (Young 2005, 38; Simola 2006, 133.)

7.4 Translokaatio

Translokaatiossa eli siirtymässä kromosomi katkeaa, ja kromatiinisegmentti siirtyy toiseen kromosomiin. Translokaatio on yleensä resiprokaalinen eli vastavuoroinen, mikä tarkoittaa, että yhden tai useamman kromosomin segmentit vaihtavat keskenään paikkaa. Balansoitunut translokaatio ei yleensä vaikuta kantajan terveydentilaan, mutta ongelmat ilmenevät meioosissa. (Passarge 2001, 198; Young 2005, 39–40; Simola 2006, 141–142.) Koska translokaatiokromosomit pariutuvat meioosin ensimmäisessä vaiheessa vastinkromosomiensa kanssa, muodostuu normaalin bivalentin sijasta neljän kromosomin muodostama tetra-valentti (kuvio 2). Tetravalentti jakautuminen meioosin ensimmäisessä vaiheessa voi tuottaa tilanteen, jossa puolet sukusoluista on normaaleja ja puolessa on translokaatio, joka periytyy haitatta jälkeläiselle. Vaihtoehtoisesti syntyy tilanne, jossa puolessa syntyviä soluja on toisen kromosomin alimäärä ja puolessa toisen ylimäärä. Tällöin sukusolu voi olla joko hedelmöittymätön, aiheuttaa keskenmenon tai kromosomisairauden. (Passarge 2001, 198; Simola 2006, 141–142.)



KUVIO 2. Tetravalentti jakautuminen (Simola 2006, 142, muokattu)

7.5 Inversio

Inversio eli kääntymä syntyy, kun kromosomi katkeaa kahdesta kohtaa ja kiinnittyy ylösalaisin samalle kohdalle. Inversiot jaetaan parasentrisiksi ja perisentrisiksi. Perisentrisessä kääntymässä sentromeeri sijaitsee inversioalueella, ja parasentrisessä kääntymässä inversio sijoittuu jompaankumpaan kromosomin käsivarsista. Meioosissa inversiokromosomi pariutuu normaalin homologinsa eli vastinkromosominsa kanssa, mutta tällöin syntyy niin sanottu inversiosilmukka. Jos silmukassa tapahtuu tekijänvaihtoa eli rekombinaatiota, voi syntyvissä sukusoluissa olla yli- tai alimäärä kyseistä kromosomia. (Passarge 2001, 200; Young 2005, 41–42; Simola 2006, 141.) Yleisin kromosomipoikkeavuus on kromosomin 9 heterokromaattisen osan inversio, joka todetaan noin yhdellä prosentilla väestöstä. Koska tällä alueella ei tapahdu rekombinaatiota, se periytyy aina balansoituneena. Kliinisesti merkittävät inversiot aiheuttavat yleensä hedelmättömyyttä tai jälkeläisen kromosomisairauden. (Simola 2006, 141.)

7.6 Duplikaatio

Duplikaatiossa kromosomin osa on monistunut joko inversiona tai niin, että duplikaatio on suoraan kromosomissa (Simola 2006, 143). Genomeja tutkittaessa on havaittu, että evoluution aikana on tapahtunut erilaisia duplikaatioita. Selektiivisen paineen alla duplikoitunut geeni voi mutatoitua vaarantamatta geenin alkuperäistä tarkoitusta, olettaen että geneeillä on erilliset säätelyjärjestelmät. Duplikoitunut geeni aiheuttaa kuitenkin käytännössä osittaisen trisomian ja täten geenin toiminnallisen epätasapainon. (Passarge 2001, 254.)

7.7 Deleetio

Deleetio tarkoittaa kromosomialueen häviämää. Toisinaan voi kromosomin kummassakin päässä tapahtua deleetio, jolloin kromosomi liittyy itsensä kanssa yhteen muodostaen rengaskromosomin. Kliinisesti tunnetuimpia deleetioita ovat kromosomin 4 lyhyen varren deleetio, joka aiheuttaa Wolf-Hirschhornin oireyhtymän, ja kromosomin 5 lyhyen varren deleetio, joka aiheuttaa Cri du chat -oireyhtymän. Pienempiä kuin 5–10 miljoonan emäsparin mutaatioita ei enää havaita valomikroskoopilla, mutta niitä voidaan tutkia fluoresenssi in situ hybridisaatiolla (FISH). Näitä kutsutaan mikrodeleetioiksi. (Young 2005, 41; Simola 2006, 143–146.)

Mikrodeleetiot eivät kuulu varsinaisiin kromosomisairauksiin eivätkä yhden geenin mutaatioihin, sillä ne ovat kooltaan pieniä, mutta aiheuttavat kuitenkin samanaikaisesti useamman kuin yhden geenin häiriötä. Myös Wolf-Hirschhornin oireyhtymä luokitellaan mikrodeleetioksi, koska se ei aina näy valomikroskoopissa. (Young 2005, 41; Simola 2006, 143–146.)

7.8 Isokromosomit

Isokromosomi syntyy, jos meioosissa solun metafaasivaiheessa kromosomi ei jakaudukaan pitkittäissuuntaisesti vaan poikittaissuuntaisesti. Tällöin toiseen

tytärsolulinjaan päätyy kolme p-vartta ja yksi q-varsi, ja toiseen kolme q-vartta ja yksi p-varsi. Tällöin solussa on siis toisen varren suhteen monosomia ja toisen varren suhteen trisomia. (Young 2005, 43; Simola 2006, 143.)

7.9 Fragiili X-oireyhtymä

Fragiili X-oireyhtymä on yleisin perinnöllinen henkisen kehitysvammaisuuden syy. Vauvana potilaat ovat usein velttoja ja ärtyisiä tai apaattisia. Sekä liikunnallinen että kielellinen kehitys on hidasta. Lapsina useat potilaat ovat kookkaita ja suuripäisiä. Otsa on korkea, leveä ja eteenpäin työntyvä, ja korvalehdet ovat suuret. Iän myötä kasvot pitenevät, ja leuka työntyy eteenpäin. (Juvonen & Penttinen 2006, 107.)

Fragiili X-oireyhtymä oli ensimmäinen tauti, jossa todettiin dynaaminen CGG-trinukleotiditoistojakson mutaatio, joka sittemmin on todettu monen neurogeeneettisen taudin aiheuttajaksi. Taudin on todettu johtuvan X-kromosomissa tapahtuneesta FMR1-geenin (fragile X mental retardation 1) mutaatiosta. (Juvonen & Penttinen 2006, 107; Huslab 2009b; Laboratoriokeskus 2009b.) Fragiili X-oireyhtymä johtuu FMRP-proteiinin (fragile X mental retardation protein) puutteesta, joka aiheutuu virheestä FMR1-geenissä (The National Fragile X Foundation, 2011). Fragiili X-oireyhtymää tutkitaan yleensä PCR-menetelmällä (polymeraasiketjureaktio) (Huslab 2009b; Laboratoriokeskus 2009b).

Normaalin alleelin CGG-toistojaksojen lukumäärä on alle 55. Kun toistojaksoja on 55–200, puhutaan esimutaatiosta. Meioosissa alue on epästabiili, mikä johtaa toistojen lisääntymiseen. Esimutaatio ei aiheuta kehitysvammaa, mutta osalle kantajista muodostuu vanhuudessa Parkinsonin tautia muistuttava neurologinen sairaus. Täysmutaatiossa toistojaksoja on yli 200. Tuloksena on isokokoinen CGG-toistojakso, joka on epästabiili sekä mitoosissa että meioosissa. Pojille täysmutaatio aiheuttaa aina sairauden. Tytöistä puolet on oireettomia, neljännes lievästi ja neljännes vaikeammin kehitysvammaisia. (Juvonen & Penttinen 2006, 107; Huslab 2009b; Laboratoriokeskus 2009b; The National Fragile X Foundation, 2011.)

8 SIKIÖDIAGNOSTISET TUTKIMUKSET

8.1 Sikiön kehityshäiriöiden seulonta

Diagnostisia sikiötutkimuksia ovat kromosomi- ja DNA-tutkimukset, eräät biokemialliset määritykset sekä kuvantamismenetelmät. Tutkimukset pyritään tekemään raskauden alkuvaiheessa, jotta raskauden keskeytys olisi vielä mahdollinen vanhempien niin halutessa. (Salonen 2006, 294.) Poikkeavissa raskauksissa sikiö tai istukka tuottaa epänormaaleja määriä proteiineja tai kasvutekijöitä, joita näytteistä tutkitaan. Seulontatutkimuksia tehdään rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien löytämiseksi. (Sariola 2003, 160–161.)

Sikiön kehityshäiriöiden seulontatutkimuksella määritetään sikiön 21-trisomian (Downin oireyhtymä) todennäköisyys. Seulontalaboratoriossa lasketaan sikiön kromosomipoikkeavuudelle riskiluku. Luku perustuu äidin seerumin PAPP-A:n (pregnancy associated plasma protein A) eli raskauteen liittyvän proteiini A:n ja vapaan hCG:n eli istukkahormonin pitoisuuksiin sekä sikiön niskaturvotuksen mittaamiseen (NT). (Laboratoriokeskus 2010; Huslab 2011.) Merkkiaineiden pitoisuudet muuttuvat äidin seerumissa raskauden kuluessa. Tämän vuoksi eri raskausviikoilla mitattuja pitoisuuksia ei voi verrata keskenään. (Salonen 2006, 298.)

On osoitettu, että 21-trisomiaa sairastavilla sikiöillä on alkuraskaudessa paksuuntunut niskapoimu, joka voidaan arvioida ultraäänitutkimuksessa. Lisäksi otetaan huomioon äidin ikä ja paino sekä raskauden kesto. Tämän avulla löytyy käytännössä noin 85–87 % kaikista 21-trisomiaraskauksista. Seulontatulos on positiivinen, kun riski on suurempi tai yhtä suuri kuin 1:250 ja negatiivinen silloin, kun riski on alle 1:250. Seulontapositiivisuus ei tarkoita sikiön sairautta vaan on aihe jatkoselvittelyyn. (Sikiön poikkeavuuksien seulonta 2009; Laboratoriokeskus 2010; Huslab 2011.)

8.2 Alfafetoproteiinin (AFP) määrittäminen

Alfa-1-fetoproteiini on glykoproteiini, jota muodostuu sikiökaudella ensin raskauspuolussa ja myöhemmin embryonaalisissa maksasoluissa. AFP-määrittäminen tehdään tavallisesti sikiön kehityshäiriöiden seulontatutkimuksena äidin verestä raskauden toisen kolmanneksen aikana. Määrittäminen lapsivedestä on aiheellinen, jos AFP-pitoisuus on koholla kaikututkimuksessa varmistettuun raskauden kestoon nähden, ja monisikiöinen raskaus on poissuljettu. Pitoisuudet äidin verenkierron kohoavat istukan vaurioituessa, sikiön kuollessa tai eräissä kehityshäiriöissä. Sikiön kromosomisairaus voi madaltaa äidin seerumin AFP-pitoisuutta. (Arneson & Brickell 2007, 448; Huslab 2009a; Laboratoriokeskus 2011.) Alfafetoproteiiniseulonnan avulla voidaan todeta lähes kaikki suomalais-tyypistä kongenitaalinefroosia sairastavista sikiöistä ja noin kaksi kolmasosaa avoimista keskushermostoputken sulkeutumishäiriöistä (Salonen 2006, 298).

8.3 Kromosomitutkimus istukasta

Istukka kehittyy samasta hedelmöittyneestä munasolusta kuin sikiö, joten istukan solujen tumissa on sama kromosomisto kuin itse sikiönkin soluissa (Huslab 2010a). Näyte voidaan erottaa äidin kudoksesta mikroskoopilla (Salonen 2006, 300). Istukka rakentuu korion villuksista, joiden uloin epiteliaalinen kerros muodostuu trofoblasteista (Huslab 2010a). Trofoblastit ovat vilkkaasti jakautuvia soluja, minkä johdosta soluviljelyä ei yleensä tarvita, ja sikiön karyotyyppi valmistuu jo muutamassa päivässä. Istukkatutkimuksen haittapuolena kuitenkin on istukkamosaikismi, jolloin tutkimuksessa todetaan kromosomistoltaan erilaisia solulinjoja. Lisätutkimuksena voidaan ottaa lapsivesinäyte, jonka solut ovat lähes poikkeuksetta peräisin sikiöstä. (Salonen 2006, 301.)

Istukkanäyte voidaan turvallisimmin ottaa 10. raskausviikon jälkeen. Sitä aikaisemmin otettu näyte voi lisätä sikiön harvinaisten raajaepämuodostumien riskiä. (Salonen 2006, 300.) Tutkimusindikaatioita ovat sikiön lisääntynyt kromosomisairauden riski (äidin ikä 37 v tai enemmän), positiivinen tulos sikiön kehityshäiriöiden seulonnassa, edellisen lapsen tai jommankumman vanhemman kro-

mosomipoikkeavuus, sikiön sukupuolen määrittäminen X-kromosomisesti periytyvissä sairauksissa, ultraäänitutkimuksella todettu sikiön kehityshäiriö tai rakenneanomia sekä DNA-tutkimuksella tai istukan solujen aineenvaihdunnasta todettavissa oleva perinnöllinen sairaus. (Laboratoriokeskus 2009c.)

Istukkavilluskudos on erinomainen DNA-lähde niihin sikiötutkimuksiin, joissa selvitetään geenitutkimusten avulla sikiön epäiltyä periytyvää tautia. Istukkakudoksesta voi tarvittaessa tutkia myös sikiön aineenvaihdunnan sairauksia entsyymimääritysten avulla. (Salonen 2006, 301.)

8.4 Kromosomitutkimus lapsivedestä

Lapsiveden solut ovat peräisin sikiökudoksista ja niiden kromosomit vastaavat sikiön kromosomeja. Lapsivesi sisältää erityyppisiä soluja, jotka sekä morfologisesti että biokemiallisesti selvästi eroavat toisistaan. Raskauden toisessa kolmanneksessa normaalin lapsiveden tumallisten solujen määrä vaihtelee 1000:sta 100 000:een soluun millilitrassa lapsivettä. Suuret erot solutiheydessä johtuvat siitä, missä erilaistumisen vaiheessa sikiö on. Isot muutokset epiteelikudoksessa johtavat suureen solujen irtaantumiseen lapsiveteen. Eri kudokset saattavat tässä suhteessa olla eri vaiheessa tuottaen eri määriä vapaita soluja. Normaalissa lapsivedessä kaikki solut ovat epitelialisia. (Huslab 2010b.)

Lapsivesinäyte otetaan 15.–16. raskausviikolla. Koska näytteenottoon liittyy pieni keskenmenon riski, kromosomitutkimus tehdään vain tilanteissa, joissa kromosomisairausten riski ylittää yhden prosentin. Lapsivesinäytteestä tutkitaan lisäksi AFP (alfafetoproteiini), ja lapsiveden solujen aineenvaihdunnasta voidaan tarvittaessa selvittää eräisiin harvinaisiin perinnöllisiin sairauksiin liittyviä entsyymivirheitä tai -puutoksia. Lapsiveden AFP-pitoisuus kohoaa silloin, kun sikiöllä on selkäydinkohju, vatsanpeitteiden sulkeutumishäiriö tai kongenitaalinen nefroosi. Lapsivesitutkimuksen yhteydessä tehdään myös sikiön morfologinen ultraäänitutkimus, joka sekin voi osoittaa eräitä sikiön kehityshäiriöitä. (Arneson & Brickell 2007, 448; Laboratoriokeskus 2009d.) Lapsiveden soluja käytetään DNA-tutkimuksiin vain poikkeuksellisesti, sillä riittävän DNA-määrän

saaminen vaatisi ensin melko pitkän soluviljelyn. Kuitenkin se riittää joidenkin mutaatioiden osoittamiseen. (Salonen 2006, 302.)

9 GENEETTISET TUTKIMUSMENETELMÄT

9.1 Kromosomien G-raitavärjäys

G-raitavärjäystä varten näytemateriaalin solut pitää ensin viljellä. Viljeltyt solut pysäytetään metafaasivaiheeseen kolkisiinilla, joka estää tumasukkulan toiminnan. Hypotonisella kaliumkloridiliuoksella solut saadaan turpoamaan, jolloin kromosomit erkanevat toisistaan. Solut fiksoidaan ja ennen värjäystä ne trypsiinikäsittellään. Trypsiini muuttaa kromosomien pintarakennetta niin, että eri kromosomialueet voivat sitoa Giemsa-väriä eri tavoin. (Haapala & Simola 1998, 187–188.) Tästä seuraa värjäystulos, jossa G-raidat ovat erotettavissa tummina alueina kromosomissa. Erilaisilla esikäsitteilyillä saadaan Giemsa-värillä aikaan myös R-raitoja (reverse). R-raidassa G-raidan positiivinen alue on negatiivinen ja päinvastoin. (Knuutila 2006, 39.)

Jokaisella kromosomilla on uniikki raitakuvio, ja raitoja on erotettavissa yli 400 ihmisen haploidisessa kromosomistossa. Jokaisessa kromosomin varressa on määritelty 1–4 helposti tunnistettavaa tummaa tai vaaleaa merkkiraitaa, ja varret on jaettu alueisiin sentromeeristä alkaen. (Haapala & Simola 1998, 191; Pargarge 2001, 186.) Alueet jaotellaan niin, että sentromeeristä lukien ensimmäinen alue ulottuu ensimmäiseen raitaan, ja toinen alue ensimmäisestä raidasta seuraavaan merkkiraitaan. Raidat identifioidaan kansainvälisessä järjestelmässä käytettävällä kirjain-numerosarjalla. Esimerkiksi merkintä 1q34 tarkoittaa kromosomin yksi pitkän- eli q-varren kolmannen alueen neljättä raitaa, ja merkintä Xp21 tarkoittaa X-kromosomin lyhyen- eli p-varren toisen alueen ensimmäistä raitaa. (Haapala & Simola 1998, 190–191.)

Kromosomitutkimusta mikroskoopilla tehtäessä tarkistetaan ensin kromosomien määrä (normaalisti 46), G-raitavärjäyksen laatu, ja etsitään kohta jossa kromosomit olisivat mahdollisimman vähän päällekkäin tai ristikkäin (Haapala & Simola 1998, 188). Tämän jälkeen kromosomit jaetaan ryhmiinsä (A–G) koon sekä sentromeeri-indeksin perusteella. Ryhmän sisällä kromosomiparit tunnustetaan helpoimmin erottuvien raitojensa avulla. Varsinaista analyysiä suoritetaan

samalla vertaamalla homologisten kromosomiparien raitoja keskenään, ja jotta tulos olisi luotettava, tulee metafaaseja tarkastella useampia. Yksittäinen poikkeus metafaasissa on harvoin diagnostisesti merkittävä. (Haapala & Simola 1998, 191–192.)

9.2 Polymeraasiketjureaktio (PCR)

Polymeraasiketjureaktio eli PCR on tehokas tapa monistaa haluttua DNA-jaksoa eksponentiaalisesti kohtuullisessa ajassa. Menetelmällä saadaan pienestäkin näytemäärästä monistettua halutun pituista DNA-jaksoa suuria määriä. Polymeraasiketjureaktio vaatii lämmönkestävän DNA-polymeraasientsyymien, jonka tehtävä on rakentaa templaatin eli kaksijuosteisen DNA-molekyylin tai yksijuosteisen RNA-molekyylin avulla komplementaarisen vastinjuosteen emäsparilogiikan mukaan (adeniinin-tymiini ja guaniini-sytosiini). Entsyymien tulee olla lämmönkestävä, koska DNA-juoste denaturoidaan eli kaksijuosteinen rakenne puretaan lämpökäsittelyllä alukkeiden kiinnittymistä varten. Alukkeet ovat noin 15–40 nukleotidin pituisia yksijuosteisia DNA-molekyyliä, jotka on suunniteltu varta vasten kiinnittymään tiettyyn kohtaan monistettavaksi haluttavan alueen kumpaankin 3'-päähän. Reaktioliuos sisältää myös vapaita nukleotidejä, joita polymeerasi-entsyymi käyttää rakentaessaan vastinjuostetta. (Karp 2005, 775; Suominen, Pärssinen, Haajanen & Pelkonen 2010, 154–155.)

Polymeraasiketjureaktiossa reaktioseos on ensin kuumennettava niin, että DNA denaturoituu. Tämän jälkeen reaktioseoksen lämpötilaa lasketaan juuri sen verran, että kooltaan pienemmät ja vikkelämmät alukkeet pystyvät kiinnittymään komplementaariseen kohtaansa templaattissa, mutta DNA ei ainakaan kokonaisuudessaan ehdi renaturoitumaan eli palautumaan takaisin kaksijuosteiseksi. Tätä vaihetta kutsutaan annealing-reaktioksi. Alukkeiden kiinnittymisen jälkeen lämpötilaa nostetaan käytetyn polymeerasientsyymien vaatimaan lämpötilaan, joka on yleensä noin 72 °C. Tällöin polymeerasientsyymi lisää reaktioseoksessa olevia nukleotidejä templaatin mukaan alukkeen 3'-päähän. Tätä vaihetta kutsutaan pidennysreaktioksi eli ekstensioksi. Kun jatketaan näitä denaturaation, annealingin ja ekstension sisältäviä PCR-syklejä, halutun DNA-jakson määrä reak-

tioseoksessa kasvaa eksponentiaalisesti. (Karp 2005, 775–776; Suominen ym. 2010, 154.) Reaktiolämpötilat saadaan aikaan termosyklerillä, johon on etukäteen ohjelmoitu halutut lämpötilat ja reaktiovaiheiden kesto (Karp 2005, 776).

Jotta PCR-tuotteesta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä, on reaktiotuote tutkittava jollakin menetelmällä. Tällainen voi olla esimerkiksi restriktioentsyymianalyysi, joka soveltuu erityisesti pienten mutaatioiden tutkimiseen. Restriktioentsyymianalyysissä monistettu DNA-tuote yritetään katkaista spesifillä restriktioentsyymillä, ja mahdollisesti syntyneet DNA-fragmentit tutkitaan agarosigeelielektroforeesilla. Agarosigeelielektroforeesi perustuu pienempien DNA-fragmenttien parempaan liikkuvuuteen huokoisessa geelissä, kun geelissä on kaksinapainen sähkökenttä. Negatiivisesti varautuneet DNA-molekyylit kulkeutuvat kohti positiivista napaa eli anodia. Kun DNA värjätään etidiumbromidilla, voidaan geeliltä tarkastella UV-valon avulla DNA-fragmenttien eroamista. (Hames & Hooper 2005, 271, 273; Suominen ym. 2010, 123.)

Kvantitatiivinen PCR-analyysi on kliinisessä käytössä hyvin yleinen. Esimerkiksi trisomioiden toteamiseen käytetään suhteellista kvantitointia, jossa monistetaan sekä kohdegeenistä että referenssigeenistä jaksot. Jaksot leimataan fluoresoivalla leimalla, ja leiman aikaansaamaa signaalin määrää kohdegeenissä verrataan referenssigeenin signaaliin. (Eggeling ym. 1993, 567; Suominen ym. 2010, 170.) Nykyään hyvin suosittu sovellus on myös reaaliaikainen PCR, jossa fluoresenssia voidaan mitata suoraan PCR-reaktioseoksesta ja jossa leimoja voi olla useampia. Reaaliaikainen PCR vaatii omanlaisensa termosyklerin, joka mahdollistaa valon kulun reaktioseokseen ja detektiosignaalin havaitsemisen. (Saunders 2009, 1.)

9.3 Fluoresenssi in situ hybridisaatio (FISH) -tutkimus

Fluoresenssi in situ hybridisaatio (FISH) -tutkimuksella analysoidaan muun muassa kromosomipoikkeavuuksia synnynnäisten kehityshäiriöiden diagnostiikassa ja sikiödiagnostiikassa. FISH:n avulla voidaan tunnistaa kokonaisia kromosomeja, kromosomin osia tai yksittäisiä geenejä käyttämällä tutkimustilan-

teeseen sopivia DNA-koettimia. (Walker & Rapley 2008, 247, 249; Laboratoriokeskus 2009a.)

FISH-tutkimus tehdään kromosomien G-raitatutkimuksessa löytyneen poikkeavuuden jatkoselvittelyksi tai sikiödiagnostiikassa 13, 18 ja 21 -trisomioiden ja sukukromosomien lukumääräpoikkeavuuksien tunnistamiseksi silloin, kun kromosomitutkimus on epäonnistunut tai ei ole mahdollista esimerkiksi raskauden keskeytymisen tai lapsen kuolleen syntymisen takia. Menetelmässä käytetään fluoresoivalla värillä leimattua DNA-koetinta, jolla tutkittavasta näytteestä tehty preparaatti hybridisoidaan. Analysointi tehdään fluoresenssimikroskoopilla käyttäen tietokonepohjaista kuva-analyysiä. (Walker & Rapley 2008, 241; Laboratoriokeskus 2009a.)

Mikrodeleetioissa eli geenijonosairauksissa häviämisen seurauksena syntyy useamman kuin yhden geenin hemitsygotia, jolloin potilaassa ilmenevät näiden geenien häiriöt samanaikaisesti. Eräät mikrodeleetiot kuitenkin aiheuttavat niin lievän taudinkuvan, että ne voivat periytyä dominantisti sukupolvesta toiseen. (Simola 2006, 145.) Mikrodeleetio-oireyhtymiä tutkitaan kromosomien mikrodeleetioiden FISH-tutkimuksella (B-FISHDel). Mikrodeleetiot ovat submikroskooppisen pieniä kromosomiaineksen häviämiä, joita ei voida erottaa tavallisella G-raitatutkimuksella. Tunnettujen mikrodeleetio-oireyhtymien kromosomialueille on olemassa spesifiset DNA-koettimet, joilla deleetio voidaan osoittaa. (Laboratoriokeskus 2009a.) Laboratoriokeskuksen (2009a) ohjekirjassa mainitaan indikaatioina kymmenen eri tunnettua mikrodeleetiota, jotka voivat aiheuttaa muun muassa Williamsin oireyhtymää, Miller-Diekerin oireyhtymää tai DiGeorgen oireyhtymää.

9.4 Molekyylirikaryotyypitys

Molekyylirikaryotyypitys tarkoittaa koko genomin laajuista DNA:n kopiolumuutosten tutkimista mikrosirutekniikalla. Mikrosirumenetelmällä voidaan periaatteessa selvittää jokaisen geenin kaikkien eksonien kopiomäärä. Menetelmässä merkitään erivärisillä fluoresoivilla leimoilla testi-DNA sekä normaalista kudok-

sesta peräisin oleva referenssi-DNA, jotka hybridisoidaan mikrosirulle. Näyte- ja referenssi-DNA sitoutuvat kilpailuperiaatteella spesifisesti mikrosirulle kiinnitettyihin DNA-koettimiin. Lasit luetaan laserskannerilla, joka rekisteröi koetintäplien suhteelliset fluoresenssit ja muodostaa värillisen kuvan, jonka sisältämän tiedon kuva-analyysiohjelma muuntaa numeeriseen muotoon. Häviämä näkyy normaallitulannetta pienempänä ja monistuma suurempana suhdelukuna. (Tyybäkinaja & Knuutila 2006, 2018–2019.)

Molekyylikaryotyyppityksellä voidaan määrittää kromosomimuutosalueiden rajat tai epätasapainoisten translokaatioiden katkoskohdat sekä selvittää muuntuneet geenit. Näin ollen sitä on voitu käyttää uusien syöpä- ja syöväntäjägeenien seulontaan. Molekyylikaryotyyppityksellä voidaan myös saada vastaus tärkeään kysymykseen fuusiogeenien osuudesta synnyntäisten kehityshäiriöiden aiheuttajina. (Tyybäkinaja & Knuutila 2006, 2019–2021.)

Yksi molekyylikaryotyyppityksen eduista on, ettei tarvita soluviljelyä vaan analyysi tehdään suoraan kudoksen DNA:sta (Tyybäkinaja & Knuutila 2006, 2021). Molekyylikaryotyyppityksellä ei ole mahdollista todeta tasapainossa olevaa kromosomien rakennepoikkeavuutta kuten siirtymää tai kääntymää (Knuutila ym. 2008, 1038). Menetelmä ei tunnista tasapainoisia translokaatioita tai ploidiaa. Nämä todetaan tavanomaisella karyotyyppityksellä, sillä suhteellinen kopiokopio ei muutu. Molekyylikaryotyyppitys ei myöskään osoita mutaatioita, eikä tavallisessa molekyylikaryotyyppityksessä havaita alleelista epätasapainoa. Molekyylikaryotyyppityksen suurin etu on submikroskooppisten muutosten havaitseminen sekä kopiokopio muutosten havaitseminen geeni- ja sekvenssitasolla. (Tyybäkinaja & Knuutila 2006, 2022.)

Molekyylikaryotyyppitykseen voidaan käyttää mikrosiruja, jotka sisältävät erilaisia koettimia ja koetinmääriä. Ne voivat olla BAC- (bacterial artificial chromosome), oligonukleotidi- tai SNP-koettimia (single-nucleotide polymorphism), joiden lukumäärä vaihtelee tuhannesta jopa neljään miljoonaan. Kun valtaosa oligonukleotidikoettimista tunnistaa koodaavia geeniosia, voidaan osoittaa yksittäisen geenin, ja jopa geenin osan, muutos. Pienten, alle miljoonan emäsparin suuristen muutosten kliinisen merkityksen arviointia hankaloittaa DNA-jaksojen

normaali kopiomäärämuuntelu, jonka osuuden on osoitettu kattavan jopa 12 % koko genomista. Kehitysvammaisuuden diagnostiikassa vähintään 2,5 Mb:n muutosta pidetään kehitysviiveen syynä, eikä lisätutkimuksia tarvita. Alle 1 Mb:n muutos tulee varmistaa PCR:llä tai FISH:lla. Periaatteessa noin 5 Mb:n suuruiset häviämät on mahdollista havaita kromosomien tarkennetulla raita-analyysillä. (Knuutila ym. 2008, 1031–1036.)

Erityisesti sikiödiagnostiikassa merkkikromosomien sekä kromosomikääntymien tutkiminen tavanomaisella kromosomien raita-analyysillä on ollut vaikeaa, eikä muutosta ole pystytty selvittämään tarkasti. Molekyylidikaryotyypitys voi selventää tilannetta, josta esimerkkinä kissansilmäoireyhtymän kriittisen alueen sisällymisen osoittaminen merkkikromosomiin. (Knuutila ym. 2008, 1037–1038; Salonen-Kajander 2011.)

Molekyylidikaryotyypitys tulisi tehdä karyotyypiltään normaaleille potilaille, joilla on kehitysviivästymä, vaihtelevia rakenneanomalioita tai poikkeavat ulkoiset piirteet. Molekyylidikaryotyypitys korvaa prometafaasi- ja FISH-tutkimukset, myös mikrohäviämien ja -kahdentumien selvittämisessä. Lisäksi menetelmä on aiheellinen, jos kehityshäiriöpotilaalla on alkuperältään tunnistamaton merkkikromosomi, inversio tai tasapainossa oleva kromosomitranslokaatio. (Knuutila ym. 2008, 1038.)

Molekyylidikaryotyypityksellä löydetään joka viides eli 20 prosenttia muista kuin 21-trisomian aiheuttamista kehityshäiriöistä. Maailmalla suositus on, että kehitysvammaiselle lapselle ensimmäinen tehtävä tutkimus olisi kromosomitutkimuksen sijaan molekyylidikaryotyypitys. Näin löytyisi suuri osa merkitsevästä kromosomipoikkeavuuksista ja mikroteleetioista. Molekyylidikaryotyypitys on verrattavissa noin kymmeneen erilliseen tutkimukseen, joten useita yksittäisiä FISH-tutkimuksia ei tarvita. Trisomia- tai sukupuolikromosomipoikkeavuusepäilyjen varmentamiseen kromosomitutkimus on kuitenkin hyvä vaihtoehto. (Knuutila ym. 2008, 1038; Salonen-Kajander 2011.) Molekyylidikaryotyypityksen hinta on ollut kallis verrattuna tavanomaiseen kromosomitutkimukseen. Hintojen voidaan kuitenkin odottaa laskevan tekniikoiden kehittyessä. (Knuutila ym. 2008, 1038.)

10 SIKIÖDIAGNOSTIIKAN KEHITYS

10.1 Sikiödiagnostiikan historia

Kromosomien oikea lukumäärä selvitettiin 1950-luvun lopussa (liite 2). Raidat-
tomista kromosomeista pystyttiin tutkimaan 1960-luvun alussa trisomiat ja su-
kukromosomipoikkeavuudet. Yhdysvalloissa aloitettiin ensimmäiset kokeilut si-
kiödiagnostiikassa 1960-luvun puolivälin jälkeen. Suomessa ensimmäiset kokei-
lut aloitettiin 1970-luvun puolivälissä. Koska aikaisemmin raskauksia keskeytet-
tiin jo pelkän äidin ikään perustuvan kromosomipoikkeavuuden riskin takia, oli
tarve kehittää sikiödiagnostiikkaa turhien keskeytysten välttämiseksi. (Salonen-
Kajander 2011.)

Sikiödiagnostiikka alkoi kehittyä, kun lapsivesipunktio kehitettiin vuonna 1966.
Sikiön sairauksien diagnosoimiseksi oli myös muita mahdollisuuksia, joissa oli
pienempi keskenmenon riski. Sikiötä tutkittiin tunnustellen ja kuunnellen äidin
vatsan läpi, sekä joskus röntgentutkimuksen avulla. Geneetikot pystyivät anta-
maan neuvoja raskauden riskeihin ja ehkäisyyn liittyen, mutta tällä oli vielä hy-
vin pieni vaikutus sikiödiagnostiikkaan. Lapsivesipunktion kehittyminen ja solu-
jen tutkiminen lapsivedestä sikiön kromosomihäiriöiden ja metabolisten häiriöi-
den diagnosoimiseksi muutti käytännön lopullisesti. (Salonen 1991, 329; Fergu-
son-Smith & Bianchi 2010, 601.)

Suomessa oli 1970-luvulla käytössä liikkumatonta kuvaa tuottava ultraäänilaite,
jolla saatiin selville vain se, millä puolella kohtua istukka sijaitsee. Kuvauksen
jälkeen otettiin lapsivesinäyte siitä kohdasta, missä äidin vatsaa käsin tunnuste-
lemalla oli sopiva paikka. Vuosien 1974 ja 1977 välillä näytteitä otettiin, jos si-
kiödiagnostiikkaa tarvittiin ennalta tiedetyn sikiön sairauden riskin vuoksi. Myös
yli 35-vuotiaat saivat halutessaan lapsivesitutkimuksen. Istukkanäytteitä alettiin
ottaa Suomessa 1980-luvun puolivälin jälkeen. Tutkimuksen etuna oli sen aikai-
suus lapsivesitutkimukseen nähden, mutta keskenmenon riski oli hieman kor-
keampi. (Salonen & Ämmälä 1989, 2889; Salonen-Kajander 2011.)

Sittemmin on kehitetty lukuisia uusia menetelmiä, jotka mahdollistavat analyysin alkion eri kudoksista. Näitä ovat perinteisen lapsivesipunktion ja istukkanäytteen lisäksi sikiön verinäyte, sikiön ihobiopsia, sikiön virtsa-analyysi ja näyte sikiön kystisen hygrooman aiheuttamasta nesterakkulasta. (Evans, Johnson, Yaron, & Drugan 2006, 475; Ferguson-Smith & Bianchi 2010, 603.) Rakkulat sijaitsevat sikiön niskassa ja aiheutuvat lymfaattisen kudoksen epänormaalista kehityksestä (Evans ym. 2006, 191). Viimeisen vuosikymmenen kuluessa laboratoriotutkimukset näistä näytteistä ovat lisääntyneet merkittävästi (Evans ym. 2006, 475; Ferguson-Smith & Bianchi 2010, 603). Suomessa napaverinäytteitä on otettu ainoastaan silloin, kun ultraäänitutkimuksessa on jo todettu jokin rakenteellinen poikkeavuus tai lapsivesitutkimuksessa on saatu epäselvä tulos. Napaverestä saadaan kromosomit tutkittua nopeasti, mutta näytemuoto on harvinainen näytteenoton hankaluuden vuoksi. (Salonen & Ämmälä 1989, 2889; Salonen-Kajander 2011.)

Sytogeneettisten häiriöiden tutkiminen ennen lapsen syntymää yleistyi 1970-luvun puolivälistä sen loppuun mennessä. Alkuvaiheessa näytteitä otettiin yhtä todennäköisesti biokemiallisten häiriöiden, hermostoputken sulkeutumishäiriön, sikiön sukupuolen tai kromosomivirheiden määrittämiseksi. (Wolstenholme & Rooney 2010, 605.) Suomesta näytteitä lähetettiin Rotterdammassa sijaitsevaan Erasmus-yliopiston (Erasmus University Rotterdam) laboratorioon. Erasmus-yliopisto halusi kartoittaa erilaisia sairauksia mahdollisimman kattavasti, joten näytteet analysoitiin veloitusetta. Geenitutkimusten käyttö sikiödiagnostiikassa on melko uusi asia. Ensimmäinen tärkeä tautigeeni tunnistettiin ja esiteltiin Berliinin maailmankokouksessa vuonna 1986. Kyseessä oli Duchennen lihasdystrofian geeni. Kystiseen fibroosiin johtava deleetio löydettiin 1980-luvun lopussa, ja fragiili-X-oireyhtymään johtava toistojaksojen lukumäärän muutos 1990-luvun alussa. (Salonen-Kajander 2011.)

Vuosikymmenten ajan perinteistä karyotyypitutkimusta käytettiin yksinomaan kromosomipoikkeavuuksien tutkimiseen. Kromosomien G-raita värjäys kehitettiin 1970-luvulla. Yhdysvaltalainen Kary B. Mullis keksi polymeraasiketjureaktion (PCR) vuonna 1983. Tämän jälkeen erilaisia PCR-menetelmiä on kehitelty useita. (Mullis 1990, 56–65.) Suomalaiset Anne ja Olli-Pekka Kallioniemi kehittivät

vertailevan genomisen hybridisaation (CGH) vuonna 1992. Nykyisin käytössä on myös FISH (fluorescence in situ hybridization), joka kehitettiin vuonna 1994. Menetelmällä tutkitaan yleisimpiä, kromosomien 13, 18, 21, X ja Y aneuploidioita. Muilla molekyylysytogeneettisillä tutkimuksilla saadaan selville paljon pienempiä poikkeavuuksia kuten mikrodeteetioita, translokaatioita, deleetioita, inversioita ja subtelomeerisiä deleetioita. Kvantitatiivinen fluoresenssi-PCR trisomioiden tutkimiseksi kehitettiin vuonna 1997. Tällä saatiin todettua suurempi määrä duplikaatioita, deleetioita ja kopiolumuutoksia. (Kallioniemi ym. 1992, 818–821; Evans ym. 2006, 475; Ferguson-Smith & Bianchi 2010, 603; Salonen-Kajander 2011.) Molekyylikaryotyypityksen keksi Iso-Britannialainen Alan Handyside vuonna 2005. Yhdysvalloissa menetelmä sai patentin vuonna 2008. (Handyside 2008, 1.)

Aborttilaki uudistettiin Suomessa 1970-luvun alussa. Sitä ennen aborttia tai sterilisaatiota saattoi hakea muun muassa perinnöllisen sairauden riskin perusteella. Riskiä arvioi vuonna 1952 perustettu Väestöliiton perinnöllisyyslautakunta, jonka jäseninä oli perinnöllisyystieteilijöitä ja gynekologeja. Lautakunta arvioi lapsen perinnöllisen sairauden mahdollisuutta ja antoi sitten lausuntonsa. Perinnöllisyysneuvontaa ei kuitenkaan annettu kuin poikkeustapauksissa. Neuvontaa antoi 1960-luvulla lautakunnan jäsen gynekologi Hanna Kallio yhteistyössä biologi, sytogeneetikko Ulla Gripenbergin kanssa, joka arvioi periytymisriskejä. Perinnöllisyysklinikka perustettiin 1971, ja samana vuonna perustettiin ensimmäinen perinnöllisyyslääkärin virka. Tämän jälkeen Väestöliiton perinnöllisyyslautakunta ei enää antanut neuvontaa. Ensimmäinen virallinen perinnöllisyyslääkäri oli Reijo Norio, joka oli koulutukseltaan lastenlääkäri. Perinnöllisyyslääketiede tuli erikoisalaksi vasta 1980-luvulla. (Salonen-Kajander 2011.)

Sikiödiagnostiikassa erot maiden välillä voivat olla suuria. Norjassa kromosomeja ei ole tutkittu juuri lainkaan, sillä raskauden keskeyttämistä 21-trisomian vuoksi pidetään siellä kyseenalaisena. Tanskassa taas kromosomitutkimus on tehty jopa 14 %:ssa raskauksista. Ruotsissa ja Suomessa on pyritty kohtuullisuuteen: erilaisia sikiödiagnostisia tutkimuksia on tehty paljon, mutta kustannustietoisesti. (Salonen-Kajander 2011.)

Sikiödiagnostiikka on aina ollut luonteeltaan epävarmaa, esimerkiksi mosaikkilöydöksissä ei voida olla täysin varmoja mosaikismin alkuperästä. Tutkimusmenetelmien kehittyessä ja tarkentuessa löytyy yhä enemmän entistä pienempiä mutaatioita, joiden kliinistä merkitystä on vaikea arvioida. Epävarmuuksia voisi vähentää kehittämällä tutkimuspaneelin, joka tunnistaa ainoastaan tietyt tunnetut kehitykseen vaikuttavat mutaatiot. (Salonen-Kajander 2011.)

10.2 Sikiöseulonnat Suomessa

Vuonna 1977 perustettiin sikiödiagnostiikan yksikkö Helsingin yliopistollisen sairaalan naistenlinikalle. Samana vuonna alkoi koko Suomen kattava ikäseulonta, jossa ikäraja oli 40 vuotta. Vähitellen ikäraja laskettiin 37 vuoteen. Maailmalla ikärajana pidettiin 35 vuotta, mutta Suomessa tähän ei päästy maanlaajuisesti. Turku ja Joensuu tarjosivat seulontoja 35-vuotiaille kunnan päätöksellä, mutta 35 vuotta täyttäneiden oli mahdollista hakeutua tutkimuksiin yksityisesti joka puolella Suomea. (Salonen-Kajander 2011.)

Biokemialliset sikiöseulonnat aloitettiin Suomessa 1970-luvulla AFP-seulontana. 1990-luvun alussa seulonta muuttui toisen raskauskolmanneksen seulonnaksi, jossa äidin verinäytteestä analysoitiin AFP- ja hCG-pitoisuudet. Niskapoimun mittaaminen yleistyi Suomessa 1990-luvun puolivälissä syrjäyttäen biokemiallisen seulonnan. Tämä oli äitien kannalta helpompi vaihtoehto, sillä verinäytteitä ei tarvittu ja tutkimuksen vastauksen sai nopeasti. (Laitinen 2009, 46; Salonen-Kajander 2011.)

Kokoomuksen naiset ohjasivat 1990-luvun alussa eduskunnan niin kutsuttua joululahjarahaa sikiödiagnostiikan kehittämiseen, jonka turvin Helsingin alueella tehtiin tutkimusta kaksi ja puoli vuotta. Tällöin tarjottiin kaikille odottaville äideille iästä riippumatta seerumiseulontaa, joka sisälsi AFP-, estrioli- ja kokonais-hCG-tutkimukset. Ensimmäisen vuoden jälkeen estrioli jätettiin pois sen kustannustehottomuuden vuoksi. Tutkimuksessa ilmeni 4,1 % vääriä positiivisia tuloksia, ja vääriä negatiivisia tuloksia ilmeni vain muutamia. Väärien negatiivisten tulosten pääteltiin johtuvan kyseisten äitien nuoresta iästä (alle 30 vuotta), sillä riski-

lukua laskettaessa äidin iällä oli suuri merkitys. Tutkimuksen todettiin kuitenkin olevan tehokas sikiön kromosomihäiriöiden selvittämisessä. Vuonna 1992 Helsingin kaupunki päätti aloittaa seulonnat kaupungin varoilla. (Salonen ym. 1997, 818; Salonen-Kajander 2011.)

Vuosituhaten vaihteeseen mennessä oli useissa kansainvälisissä tutkimuksissa käynyt ilmi, että niskapoimun mittaamiseen liittyy ongelmia ja että varhaisraskauden yhdistelmäseulonta (biokemiallinen seulonta ja niskapoimun mitta) antaa parhaimman tuloksen seulottaessa sikiön kromosomipoikkeavuuksia (Laitinen 2009, 46). Samaan aikaan Naistenklinikan laboratorion kromosomitutkijat huomasivat Downin oireyhtymää löytyvän enemmän vastasyntyneiden näytteistä kuin sikiönäytteistä. Asiaa alettiin tutkia ja todettiin, että löytymisprosentti oli huonoimmillaan vain 30 %. Ongelmia tuottivat muun muassa niskaturvotuksen liian myöhäinen mittausajankohta sekä mittaajan ammattitaito. Niskaturvotusmittaus riippuu paljon sen tekijästä verrattuna laboratoriossa tehtäviin tutkimuksiin. Englannissa on kehitetty nyt jo Ruotsissakin käytössä oleva menetelmä, jossa mittaajan tulokset rekisteröidään tietokantaan ja niitä vertaillaan muihin mittauksiin. Suomessa ei vastaavaa käytäntöä ole, vaikka se olisi helppo toteuttaa. (Salonen-Kajander 2011.)

Vuonna 2002 aloitettiin Oulussa ja vähän myöhemmin Kuopiossa ensimmäisinä varhaisraskauden yhdistelmäseulonnat. Suomessa oli 2000-luvun alussa eri kunnissa ja kuntayhtymissä hyvin erilaisia käytäntöjä sikiön kromosomipoikkeavuuksien seulonnassa. Tämä johti siihen, että äidit olivat hyvin eriarvoisessa asemassa asuinpaikasta riippuen. (Laitinen 2009, 46.) FinOHTAn (Terveystieteiden tutkimuskeskityksen) raportin (2005) mukaan 44 sairaalasta niskaturvotusmittausta tarjosi 40 sairaalaa, ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumiseulontaa tarjosi seitsemän sairaalaa, näiden kahden yhdistelmää tarjosi neljä sairaalaa, toisen raskauskolmanneksen seerumiseulontaa tarjosi 23 sairaalaa, rakenneultraääniseulontaa tarjosi 41 sairaalaa ja ikäperusteista kromosomitutkimusta tarjosi 41 sairaalaa vuonna 2002 (Autti-Rämö ym. 2005, 67–68). Tämän johdosta valtioneuvosto antoi seulonta-asetuksen (1339/2006), jonka mukaan kuntien oli järjestettävä sikiön kromosomipoikkeavuuksien ja vaikeiden rakennepoikkeavuuksien seulonta 1.1.2010 mennessä (Laitinen 2009, 46).

Vuonna 2009 varhaisraskauden yhdistelmäseulonnassa seulontapositiivisten määrä oli 4–5 %. Asiantuntijaryhmän raporttiin on kirjattu, että sikiön kromosomipoikkeavuuksien seulonnat tulee toteuttaa siten, että seulontapositiivisten määrä ei ylitä viittä prosenttia seulontaan osallistuneista. Tällöin löydettyneen noin 80 % trisomia 21 -tapauksista varhaisraskauden yhdistelmäseulonnalla ja noin 65 % toisen raskauskolmanneksen seulonnalla. (Laitinen 2009, 49.)

10.3 Sikiöseulonnat kansanterveyslaissa

Kansanterveyslain 14. pykälä velvoittaa kunnat järjestämään asukkailleen seulontaa ja joukkotarkastuksia valtioneuvoston asetuksessa määrätyllä tavalla. Seulonta on ehkäisevää terveydenhuoltoa ja se käsittää kohderyhmän määrittämisen, yksilön neuvonnan ja ohjauksen, seulontatestien ottamisen ja tutkimisen, palautetiedon antamisen, jatkotutkimuksiin ohjaamisen sekä tarvittavien terveyspalveluiden järjestämisen. (Valtioneuvoston asetus seulonnoista 2006; Karlström 2009, 58.)

Terveydenhuoltolaki (1326/2010) tuli voimaan 1.5.2011. Samalla kumottiin kansanterveyslain (66/1972) 14. pykälän ensimmäinen momentti, jonka nojalla on annettu voimassa oleva valtioneuvoston asetus seulonnoista (1339/2006). Uuden asetuksen mukaan kunnan tulee järjestää raskaana oleville naisille yleinen ultraäänitutkimus raskausviikolla 10+0–13+6 (raskauden kesto ilmoitetaan viikkoina ja päivinä, esimerkiksi 13 viikkoa ja kuusi päivää), kromosomipoikkeavuuksien selvittäminen ensisijaisesti varhaisraskauden yhdistelmäseulonnalla avulla (seerumiseulonta raskausviikolla 9+0–11+6 ja niskaturvotuksen mittaus yleisen ultraäänitutkimuksen yhteydessä raskausviikolla 11+0–13+6) tai vaihtoehtoisesti toisen raskauskolmanneksen seerumiseulonnalla raskausviikolla 15+0–16+6 ja vaikeiden rakennepoikkeavuuksien selvittämiseksi ultraäänitutkimus raskausviikolla 18+0–21+6 tai raskausviikon 24+0 jälkeen. (Valtioneuvoston asetus seulonnoista 2011a; Valtioneuvoston asetus seulonnoista 2011b.)

Seulontaa järjestäessä kunnan on otettava huomioon, että laadunhallinta on riittävää ja laadunvarmistusmenettelyt ovat asianmukaisia. Kunnan tulee myös seurata ja arvioida seulonnan laatua ja testien luotettavuutta. Seulontoihin liittyviä toimenpiteitä suorittavalla yksiköllä tulee olla käytössään riittävä asiantuntemus sekä laitteisto, ja asiakkaille on tiedotettava seulonnan tavoitteista, vaikuttavuudesta sekä riskeistä. (Valtioneuvoston asetus seulonnoista 2006; Karlström 2009, 58.)

10.4 Sikiödiagnostiikan eettisyys

Vuonna 1935 Suomen eduskunta hyväksyi sterilointilain, jolla saatettiin määrätä vajaakelpoiseksi katsottu henkilö steriloitavaksi, mikäli epäiltiin tämän piirteen periytyvän jälkeläisille (Meskus 2009, 50). Vasta nykyisessä, vuodelta 1970 peräisin olevassa laissa sterilointia käsitellään raskauden ehkäisyn keinona. (Nilsson 2007, 1911).

Ennen sikiödiagnostiikan kehittymistä raskauksia keskeytettiin Yhdysvalloissa pelkän kromosomipoikkeavuuden riskin takia. Tästä kehittyi tarve sikiön kromosomitutkimuksille, jotta välttyttäisiin turhilta raskauden keskeytyksiltä. Tutkimusmenetelmien tarkentuessa ja tiedon määrän lisääntyessä pystytään löytämään entistä pienempiä geneettisiä virheitä, ja joskus tulosten merkittävyyttä on vaikea arvioida. Tämä asettaa entistä enemmän vaatimuksia perinnöllisyysneuvonnalle. Odotettavan lapsen vanhemmat päättävät tutkimuksiin osallistumisen lisäksi myös toimenpiteistä epäiltäessä kromosomipoikkeavuutta. (Salonen-Kajander 2011.)

Seulonta-asetuksen (2009) sikiöseulontoja käsittelevän muistion mukaan tavoitteena on parantaa lisääntymiseen liittyvää itsemääräämisoikeutta sekä vähentää syntyvien lasten sairastavuutta ja imeväiskuolleisuutta. Sikiöseulonnan tulee olla vapaaehtoista, eikä raskauteen liittyviin päätöksiin saa ohjata tai painostaa. Neuvoloiden vastuulla on tarjota oikeaa, riittävää ja objektiivista tietoa seulonta-tutkimuksista, mahdollisesta syntyvän lapsen sairaudesta ja sen hoidosta sekä raskauden keskeytyksestä. (Sikiön poikkeavuuksien seulonta 2009, 14, 16.)

Seulonta-asetus ja siihen liittyvä muistio pyrkivät parantamaan sikiöseulontojen eettisyyttä varmistamalla seulontakäytäntöjen ja -palveluiden yhteneväisyyden koko maassa. Muistiossa korostetaan neuvonnan ja tuen merkitystä koko seulontaprosessin aikana. (Sikiön poikkeavuuksien seulonta 2009, 14–44.)

11 OPINNÄYTETYÖPROSESSI

Saimme aiheen opinnäytetyöhömme Laboratoriokeskuksen genetiikan laboratorion vastaavalta sairaalageneetikko Marketta Kähkösestä syyskuussa 2010, ja aihe tarkentui ja rajautui keskustelussa marraskuussa 2010. Tässä keskustelussa esitettiin myös tarve selvittää molekyylikaryotyypityksen käytön kannattavuutta kehityshäiriöiden diagnostiikassa potilasasiakirjojen pohjalta. Tutkimussuunnitelmaa työstettiin syksyllä 2010, ja valmis suunnitelma toimitettiin Tampereen ammattikorkeakoulun ohjaajille 19.1.2011. Aineiston keräämisen aloitimme heti aiheen saatuamme. Luvan opinnäytetyöllemme myönsi Laboratoriokeskuksen henkilöstöasiain päällikkö Eija Salo-Lievonen 22.1.2011.

Teoriaosuuden kirjoittamisen aloitimme joulukuussa 2010. Huhtikuussa 2011 keräsimme potilastietoja genetiikan laboratorion tiloissa. Työelämäyhteyshenkilönämme toimiva Marketta Kähkönen antoi ohjeet potilastietojen etsimiseen ja olennaisten asioiden ylöskirjaamiseen. Vaikka työmme käsittelee sikiödiagnostiikkaa, rajasimme arkistomateriaalin keräämisen jo syntyneiden lasten ensimmäisiin genetiikan tutkimuksiin ja tiettyihin pyytäviin yksiköihin. Syynä rajaukseen oli määrällisesti suuremman tutkimusmateriaalin kerääminen ja tutkimusindikaatioiden, erityisesti kehityshäiriön ja kehitysviiveen, saaminen mukaan kartoitukseen.

Valitsimme Marketta Kähkösen avustuksella määrällisesti eniten genetiikan tutkimuksia lapsille pyytävät Tampereen yliopistollisen sairaalan yksiköt, jotka olivat Neonatologian yksikkö, Vastasyntyneiden teho-osasto, Lasten teho-osasto, Lasten neurologian yksikkö, Lasten neurologian poliklinikka, Lasten poliklinikka ja Foniatrian poliklinikka. Keräsimme tiedot 145 potilaasta ja heille tilatuista tutkimuksista noin vuoden ajalta tutkimusindikaatiot huomioiden.

Halusimme käyttää opinnäytetyössämme teemahaastattelua yhtenä aineiston keruun menetelmänä. Marketta Kähkönen järjesti meille mahdollisuuden haastatella Väestöliiton perinnöllisyysklinikan ylilääkäri Riitta Salonen-Kajanderia. Haastattelun teimme 26.4.2011 Väestöliiton tiloissa Helsingissä. Nauhoitimme noin tunnin mittaisen haastattelun ja litteroimme sen karkeasti lähinnä helpot-

taaksemme aineiston käsiteltävyyttä. Haastattelumateriaalia käytettiin työssä yhtenä lähteistä. Haastattelun yhteydessä Salonen-Kajander antoi useita tutkimusaiheeseemme liittyviä artikkeleita, joista saimme lisää hyvää lähdemateriaalia.

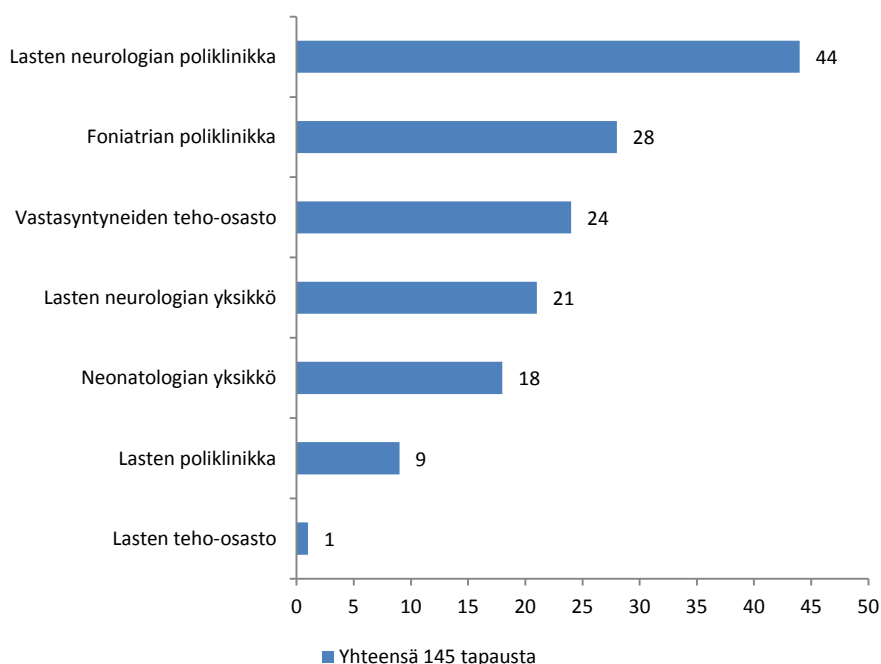
Kesäkuun alussa 2011 lähetimme opinnäytetyön luettavaksi Marketta Kähkösel-le. Lähetimme työn myöhemmin kesällä myös Riitta Salonen-Kajanderille, joka antoi meille erittäin hyviä ja huolella mietittyjä korjausehdotuksia sekä oikaisi haastattelussa esiin tulleita asioiden väärinymmärryksiä. Salonen-Kajanderin ehdottamat muutokset tehtiin elokuussa 2011.

Arkistomateriaalin analysoinnin aloitimme elokuussa 2011. Yhtä potilastapausta kohden kerätty tietomäärä oli huomattavasti suurempi kuin mitä käsitelimme työssämme. Materiaalista oli vaikea löytää olennaiset ja työelämäyhteistyökumppania eniten hyödyttävät asiat esitettäväksi. Päädyimme käsittelemään oman käsityksemme mukaan tärkeimpiä muuttujia, joita pyrimme esittämään laajoina kokonaisuuksina keskittyen enemmän tuloksiin kuin potilaiden taustatietoihin.

12 ARKISTOAINEISTON KÄSITTELY JA TULOKSET

Arkistoaineistoa kerättiin Laboratoriokeskuksen genetiikan laboratorion potilastiedoista noin vuoden ajalta 145 tapauksesta. Kyseessä oli lapsia, joiden ikä oli välillä 0–16 vuotta. Otokseen valittiin jo syntyneitä lapsia, jotta mukaan saatiin tutkimusindikaatiot. Potilastiedot kerättiin eniten genetiikan tutkimuksia tilaavien Tampereen yliopistollisen sairaalan yksiköiden osalta.

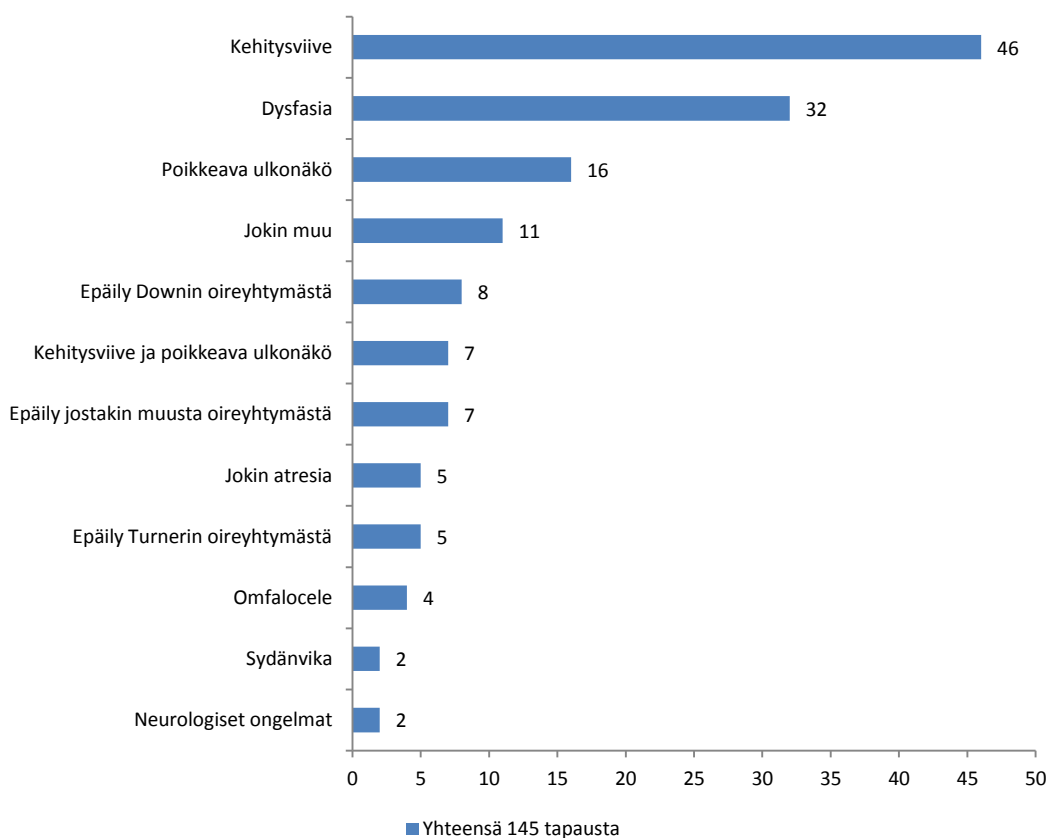
Eniten genetiikan tutkimuksia tilasi Lasten neurologian poliklinikka (kuvio 4; taulukko 2). Potilaita oli yhteensä 44, mikä on 30 prosenttia kaikista tapauksista tutkitulla aikavälillä. Foniatrian poliklinikka tilasi tutkimukset 28 potilaalle, Vastasyntyneiden teho-osasto 24 potilaalle, Lasten neurologian yksikkö 21 potilaalle, Neonatologian yksikkö 18 potilaalle, Lasten poliklinikka yhdeksälle potilaalle ja Lasten teho-osasto yhdelle potilaalle.



KUVIO 4. Potilaat pyytävän yksikön mukaan

Tutkimusindikaatioista yleisin oli kehitysviive, yhteensä 46 tapausta 145:stä (kuvio 5, taulukko 2). Eniten tutkimuksia tällä indikaatiolla tilasivat Lasten neurologian poliklinikka ja Lasten neurologian yksikkö. Kehitysviiveen ja poikkeavan

ulkonäön yhdistelmä oli tutkimusindikaationa seitsemässä tapauksessa. Pelkkä poikkeava ulkonäkö oli tutkimusindikaationa 16 tapauksessa, ja epäily Downin oireyhtymästä oli indikaationa kahdeksassa tapauksessa. Näissä pyytävät tahot olivat pääosin vastasyntyneitä hoitavia yksiköitä. Turnerin oireyhtymää epäiltiin viidessä tapauksessa, joissa kaikki pyynnöt olivat Lasten poliklinikalta. Jotakin muuta oireyhtymää epäiltiin seitsemässä tapauksessa. Foniatrian poliklinikan kaikki tutkimuspyynnöt olivat indikaatiolla dysfasia (kielen kehityksen häiriö), joita oli yhteensä 28 kappaletta kaikista 32:sta. Rakenteellisia poikkeavuuksia selvitettiin indikaatioilla jokin atresia (aukon puuttuminen, synnynnäinen umpeuma), omfalocle (vatsan alueen epämuodostuma) ja sydänvika, joita oli yhteensä 11 kappaletta. Neurologiset ongelmat olivat indikaationa kahdessa tapauksessa. Jokin muu indikaatio pitää sisällään vaikeasti luokiteltavia ja aiemmin mainittuihin ryhmiin sopimattomia tapauksia (esimerkiksi mitokondriosairauden poissulku ja oppimisvaikeudet). Tällaisia tapauksia oli yhteensä 11 kappaletta ja ne jakautuivat usealle eri pyytävälle yksikölle.

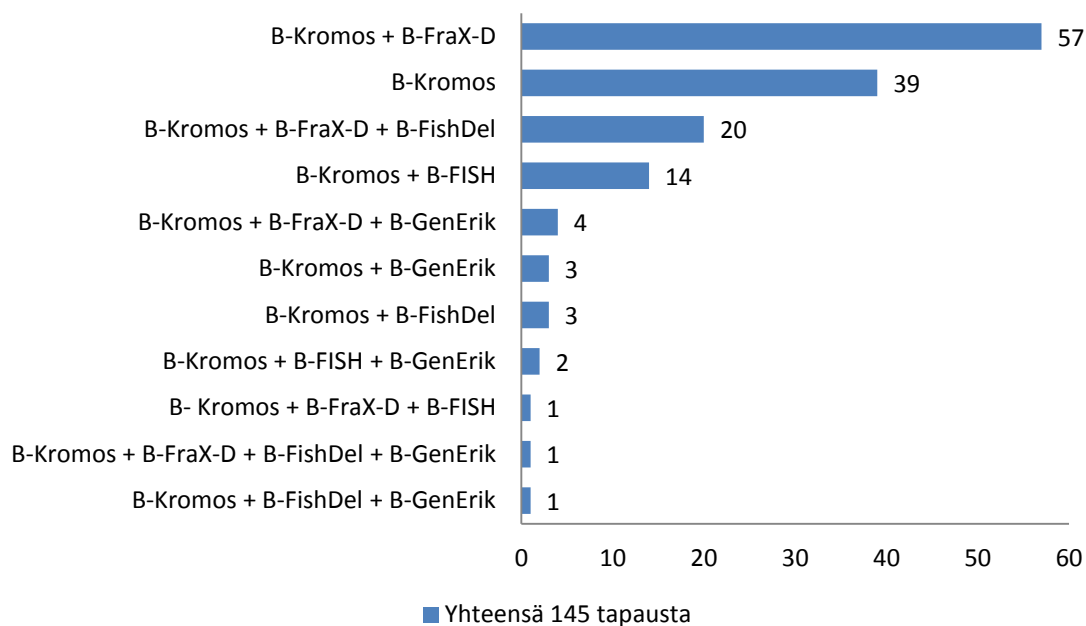


KUVIO 5. Tutkimusindikaatiot

Kromosomitutkimus verestä (B-Kromos) on yleensä ensimmäinen tutkimus kehityshäiriöiden diagnostiikassa (kuvio 6). 145 tapauksesta 39:lle tehtiin pelkkä kromosomitutkimus ilman lisätutkimuksia ja näistä seitsemässä tulos oli poikkeava. B-Kromos -tutkimukseen yhdistettynä Fragiili-X DNA-tutkimus (B-FraX-D) tehtiin 57 tapauksessa. Näistä kaikki antoivat normaalin tuloksen. Kolmanneksi yleisin tutkimusyhdistelmä oli B-Kromos, B-FraX-D ja kromosomien mikroleetioiden FISH-tutkimus (B-FishDel). Tapauksia oli 20, joista kaikkien tulokset olivat normaaleja.

Otannallisesti eniten positiivisia löydöksiä oli tapauksissa, joissa pyyntönä oli sekä B-Kromos että B-FISH (Fluoresenssi in situ hybridisaatio -tutkimus). Tapauksia oli 14, joista positiivinen löydös oli viidessä. B-Kromos antoi positiivisen tuloksen viidessä tapauksessa, ja B-FISH kolmessa tapauksessa (kolmessa tapauksessa sama tulos molemmissa tutkimuksissa). Yhdelle B-Kromos -tutkimuksessa positiivisen tuloksen saaneista ja kolmelle normaalin tuloksen saaneista ei ollut tehty pyydettyä B-FISH -tutkimusta. Yhdessä tapauksessa B-Kromos antoi poikkeavan tuloksen (Klinefelterin oireyhtymä, karyotyyppi 47, XXY) B-FISH -tuloksen ollessa normaali.

Kuten kuviosta 6 käy ilmi, pyydettiin neljässä tapauksessa tutkimusyhdistelmä B-Kromos, B-FraX-D ja B-GenErik (yleinen tutkimusnimike, jolla pyydetään hyvin monenlaisia geenitutkimuksia), kolmessa tapauksessa pyydettiin B-Kromos ja B-GenErik, kolmessa tapauksessa pyydettiin B-Kromos ja B-FishDel, kahdessa tapauksessa pyydettiin B-Kromos, B-FISH ja B-GenErik, yhdessä tapauksessa pyydettiin B-Kromos, B-FraX-D ja B-FISH, yhdessä tapauksessa pyydettiin B-Kromos, B-FishDel ja B-GenErik ja yhdessä tapauksessa pyydettiin B-Kromos, B-FraX-D, B-FishDel ja B-GenErik. Yhdessä tapauksessa, jossa pyyntönä oli B-Kromos ja B-FishDel, löytyi kromosomitutkimuksessa inversio kromosomissa 12 kaikkien muiden tulosten ollessa normaaleja.



KUVIO 6. Tutkimuspyyntöjen jakautuminen erilaisiin yhdistelmiin

TAULUKKO 2. Tutkimusindikaatiot pyytävän yksikön mukaan

	Lasten neurologian yksikkö	Foniatrian poliklinikka	Lasten poliklinikka	Neonatologian yksikkö	Lasten neurologian poliklinikka	Vastasyntyneiden teho-osasto	Lasten teho-osasto	Yhteensä
Kehitysviive	16	0	0	0	30	0	0	46
Poikkeava ulkonäkö	0	0	2	9	2	3	0	16
Kehitysviive ja poikkeava ulkonäkö	0	0	0	0	7	0	0	7
Dysfasia	3	28	0	0	1	0	0	32
Epäily Downin oireyhtymästä	0	0	1	2	0	5	0	8
Epäily Turnerin oireyhtymästä	0	0	5	0	0	0	0	5
Epäily jostakin muusta oireyhtymästä	1	0	0	3	0	3	0	7
Omfalocele	0	0	0	0	0	4	0	4
Jokin atresia	0	0	0	0	0	5	0	5
Sydänvika	0	0	0	0	0	2	0	2
Neurologiset ongelmat	0	0	0	1	1	0	0	2
Jokin muu	1	0	1	3	3	2	1	11
Yhteensä	21	28	9	18	44	24	1	145

Yhteensä positiivisia löydöksiä 145 tapauksessa oli 13 kappaletta, joista kaikki selvisivät B-Kromos -tutkimuksella. Seitsemässä tapauksessa pyytävä yksikkö oli Vastasyntyneiden teho-osasto. Näistä viisi oli Downin syndrooma -epäilyjä, joista kaikki varmentuivat 21-trisomiaksi. Yhdessä tapauksessa indikaationa oli sydänvika, ja tutkimustulokseksi saatiin inversio kromosomissa 12. Yhdessä tapauksessa indikaationa oli poikkeava ulkonäkö, ja tutkimustulokseksi saatiin deletio kromosomissa 4. Kolmessa tapauksessa pyytävä yksikkö oli Neonatologian poliklinikka. Näistä kaksi oli Downin syndrooma -epäilyjä, joista molemmat varmentuivat 21-trisomiaksi. Yhdessä tapauksessa indikaationa oli poikkeava ulkonäkö, ja tutkimustulokseksi saatiin deletio kromosomissa 3. Kahdessa tapauksessa pyytävä yksikkö oli Lasten poliklinikka. Näistä toinen oli Downin syndrooma -epäily, joka varmentui 21-trisomiaksi ja toinen oli Turnerin syndrooma -epäily, joka varmentui sukupuolikromosomin monosomiaksi (karyotyyppi 45, X). Yhdessä tapauksessa pyytävä yksikkö oli Lasten neurologian poliklinikka, ja indikaationa oli poikkeava ulkonäkö. Tutkimustulokseksi saatiin Klinefelterin oireyhtymä (karyotyyppi 47, XXY). Positiivisen tuloksen saaneista potilaista 11 oli vastasyntyneitä ja kaksi yli 10-vuotiaita. Molemmilla yli 10-vuotiailla löydös liittyi sukupuolikromosomiin.

13 POHDINTA

Opinnäytetyömme tavoite oli tuottaa oppimateriaaliksi soveltuvaa tietoa sikiödiagnostiikan kehityksestä, ja tarkoituksena oli selventää erityisesti geneettisten tutkimusmenetelmien kehityskulkua. Toisena tarkoituksena oli kartoittaa potilasasiakirjojen avulla tarvetta molekyylikaryotyypityksen käyttöönotolle Laboratoriokeskuksen genetiikan laboratoriossa. Vaikka opinnäytetyö tehtiin kvalitatiivisena tutkimuksena, tuli siihen piirteitä myös kvantitatiivisesta tutkimuksesta. Menetelmällisissä lähtökohdissa emme kuitenkaan käsitelleet kvantitatiivista tutkimusta, sillä arkistomateriaaliin perustuvasta tilastosta laskettiin ainoastaan frekvenssejä eli eri muuttujien ilmentymistä. Muuttujat olivat sellaisia, joita ei olisi voinut käsitellä esimerkiksi ristiintaulukoimalla.

Opinnäytetyömme tilastoanalyysiosiossa otoskokona oli 145 potilastapausta noin vuoden ajalta, joten otosta voidaan pitää riittävänä. Jokaisesta potilaasta kirjattiin ylös 14 erilaista muuttujaa. Suuremman aineiston käsittely olisi ollut käytettävissä olleeseen aikaan nähden haastavaa. Koska käsitelimme työssämme potilastietoja ja Tampereen yliopistollisen sairaalan yksiköitä, esitimme aineiston siten, ettei yksittäisiä henkilöitä voi tunnistaa.

Opinnäytetyöhömmme liittyvää lähdemateriaalia löytyi kirjallisuudesta paljon. Olemme käyttäneet työssämme 56 eri lähdettä, joista 44 on alle 10 vuotta vanhoja. Vanhempia lähteitä olemme käyttäneet niissä yhteyksissä, joissa kyse on ollut sikiödiagnostiikan historiaan ja menetelmäkehitykseen liittyvistä asioista. Lähteet ovat mielestämme monipuolisia pitäen sisällään sekä kirjallisuutta että artikkeleita usealla eri kielellä.

Päätimme käyttää lähdeaineistona myös asiantuntijahaastattelua. Haastattelu ja sen litterointi vei kuitenkin paljon aikaa. Kokemattomina haastattelijoina jännitimme haastattelutilannetta emmekä välttämättä osanneet esittää kysymyksiä parhaalla mahdollisella tavalla. Vasta haastattelua litteroidessa huomasimme kokemattomuudestamme johtuvia puutteita, joihin pyysimme myöhemmin tar-

kennuksia sähköpostitse. Sekaan oli päässyt myös selviä väärinymmärryksiä. Kaikki sekaannukset korjattiin valmiiseen työhön.

Ennen työn valmistumista työelämäyhteistyökumppanimme esitti toiveen opin-
näytetyön teoriaosan lyhentämiseksi, sillä työssä selvitetään laajasti genetiikan
termistöä. Katsoimme kuitenkin tarpeelliseksi säilyttää nämä kohdat, jotta opin-
näytetyömme soveltuisi paremmin oppimateriaaliksi myös ammattikorkeakoulu-
opiskelijoille. Itse sikiödiagnostiikan kehityshistoriaa ja geneettisiä tutkimusme-
netelmiä käsittelevät osiot toimivat mielestämme hyvänä ja mielenkiintoisena
oppimateriaalina. Olisimme halunneet sisällyttää työhömmme enemmän kuvia,
mutta tekijänoikeudellisista syistä emme voineet sitä tehdä.

Arkistomateriaalin käsittely osoittautui hankalaksi, koska tilasto-ohjelmien käyt-
tötaitomme eivät olleet riittävät. Lisäksi hankaluuksia tuotti hahmottaa tutkimuk-
sen kannalta olennaisimmat tiedot. Myös niiden esittäminen ymmärrettävässä
muodossa oli haastavaa. Koska käytännön työskentely genetiikan laboratorios-
sa oli meille vielä vierasta eikä meillä ollut tarvittavia tietoja eri tutkimusten hin-
noista ja niihin liittyvästä työmäärästä, emme voineet tehdä suoria johtopäätök-
siä molekyylidikaryotyypityksen tarpeellisuudesta. Huomasimme kuitenkin ke-
räämämme arkistoaineiston pohjalta tehdyssä tilastoanalyysissä kaikkien posi-
tiivisten löydösten selvinneen kromosomitutkimuksella (B-Kromos), joka on jo
pitkään ollut genetiikan perustutkimus. Koska negatiivisia tutkimustuloksia otok-
sessa oli yhteensä 132 tapauksessa, eikä näille ollut tehty molekyylidikaryotyypi-
tystä, emme voineet tietää olisiko menetelmällä näiden negatiivisten tulosten
joukosta löytynyt jokin kehityshäiriöön johtava geenivirhe. Jotta kartoitus mole-
kyylidikaryotyypityksen käyttöönoton tarpeellisuudesta Laboratoriokeskuksen ge-
netiikan laboratoriossa olisi tuottanut luotettavia tuloksia, olisi potilasaineistoon
pitänyt valita sellaisia tapauksia, joille olisi tehty muiden tutkimusten lisäksi
myös molekyylidikaryotyypitys. Jos olisimme etsineet vain tällaiset tapaukset, olisi
otoskoko jäänyt pieneksi.

Omat johtopäätöksemme voimme perustaa Knuutilan, Siggbergin, Ala-Mellon,
Wallgren-Petterssonin, Mustosen, Penttisen ja Ignatiuksen vuonna 2008 teke-
mälle tutkimukselle ”Molekyylidikaryotyypitys kehitysvammaisuuden diagnosti-

kassa”, jossa todetaan molekyylikaryotyypityksen olevan käytännöllinen ja suositeltava tutkimus silloin, kun se maksaa saman verran kuin muut tutkimukset, joita diagnoosin selvittely vaatii. Kuitenkaan tavanomaisesta kromosomitutkimuksesta ei voida täysin luopua tasapainossa olevien kromosomien rakennepoikkeavuuksien löytämiseksi (Knuutila ym. 2008, 1038).

Opinnäytetyömme piti alun perin käsitellä ainoastaan sikiödiagnostiikan kehitystä. Tämän lisäksi vastaava sairaalageneetikko Marketta Kähkönen ehdotti kartoitusta molekyylikaryotyypityksen käyttöönoton tarpeellisuudesta. Molemmat aiheet olivat mielestämme erittäin mielenkiintoisia ja tartuimme työhön innokkaina. Työn edetessä huomasimme sen kuitenkin olevan kokonaisuutena hyvin laaja ja kaksijakoinen. Sikiödiagnostiikan kehitystä käsittelevä osa on kvalitatiivinen, ja molekyylikaryotyypityksen tarpeellisuutta käsittelevä osa on osittain kvantitatiivinen. Yritimme kuitenkin pitää työn mahdollisimman yksilinjaisena. Emme onnistuneet tässä täysin haluamallamme tavalla. Sekä sikiödiagnostiikan kehityksestä että molekyylikaryotyypityksen tarpeellisuudesta olisi saanut erilliset opinnäytetyön aiheet. Jatkotutkimusaiheena voisimme ehdottaa laajempaa ja vertailevampaa selvitystä molekyylikaryotyypityksen käytöstä kehityshäiriöiden diagnostiikassa. Mikäli molekyylikaryotyypitys otettaisiin käyttöön ensimmäisenä tutkimuksena kehityshäiriöiden diagnostiikassa Laboratoriokeskuksen genetiikan laboratoriossa, voitaisiin myös selvittää kvantitatiivisella tutkimuksella positiivisten tulosten määrää ja sitä, olisiko samoihin tuloksiin päästy muilla menetelmillä.

Opinnäytetyöprosessin aikana olemme oppineet paljon lähdemateriaalin keräämisestä ja sen luotettavuuden arvioinnista. Olemme myös tutustuneet haastatteluun aineistonkeruumenetelmänä. Haastattelun toteuttaminen oli mielestämme mukavaa ja mielenkiintoista siinä ilmenneistä ongelmista huolimatta. Henkilökohtainen tavoitteemme syventyä sikiödiagnostiikassa käytettäviin geneettisiin tutkimusmenetelmiin toteutui mainiosti opinnäytetyön teoriaosaa kirjoittaessa. Vaikka taulukko-ohjelmien käyttö tuntui ensin suurelta haasteelta, koemme kehittyneemme tilastotietojen käsittelyssä Microsoftin Excel -ohjelmalla sekä sen Tixel-apuohjelmalla.

Haluamme kiittää erityisesti Väestöliiton perinnöllisyysklinikan ylilääkäri Riitta Salonen-Kajanderia haastattelusta ja suuresta vaivannäöstä opinnäytetyömme asiasisällön oikeellisuuden tarkistamisessa. Lisäksi haluamme kiittää vastaavaa sairaalageneetikko Marketta Kähköstä mielenkiintoisesta opinnäytetyön aiheesta ja ryhtymisestä alkuperäisestä suunnitelmasta poiketen työelämäyhteistyshenkilöksemme. Kiitämme myös kaikkia muita, jotka ovat olleet työssä avuksi.

LÄHTEET

Aaltola, J. & Valli, R. 2001. Ikkunoita tutkimusmetodeihin. Jyväskylä: PS-kustannus.

Alasuutari, P. 2001. Laadullinen tutkimus. 3. uudistettu painos. Tampere: Osuuskunta Vastapaino.

Arneson, W. & Brickell, J. 2007. Reproductive Endocrinology and Fetal Testing. Teoksessa Arneson, W. & Brickell, J. (toim.) Clinical Chemistry. A Laboratory Perspective. Philadelphia: F. A. Davis Company, 427–466.

Autti-Rämö, I., Koskinen, H., Mäkelä, M., Ritvanen, A., Taipale, P. & asiantuntijaryhmä. 2005. Raskauden ajan ultraäänitutkimukset ja seerumiseulonnat rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien tunnistamisessa. FinOHTAn raportti 27/2005. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus (FinOHTA)/Stakes.

Eggeling, F., Freytag, M., Fahsold, R., Horsthemke, B. & Claussen, U. 1993. Rapid detection of trisomy 21 by quantitative PCR. Human genetics 91/1993, 567–570.

Evans, M. I., Johnson, M. P., Yaron, Y. & Drugan, A. 2006. Prenatal diagnosis. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division.

Ferguson-Smith, M. A. & Bianchi, D. W. 2010. Prenatal Diagnosis: past, present, and future. Prenatal diagnosis 7/2010, 601–604.

Haapala, K. & Simola, K. 1998. Kliininen kromosomitutkimus. Teoksessa Rantala, I. & Lounatmaa, K. (toim.) Biologinen valomikroskopia. Helsinki: Yliopistopaino.

Hames, D. & Hooper, N. 2005. Biochemistry. 3. painos. New York: Taylor & Francis Group.

Handyside, A. 2008. Chromosomal Analysis By Molecular Karyotyping. Patent Application Publication. United States. Julkaistu 25.12.2008.

Hirsjärvi, S. & Hurme, H. 2001. Tutkimushaastattelu. Teemahaastattelun teoria ja käytäntö. Helsinki: Gaudeamus.

Hirsjärvi, S., Remes, P. & Sajavaara, P. 2007. Tutki ja kirjoita. 13. osin uudistettu painos. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi.

Huslab. 2009a. Alfa-1-fetoproteiini, seerumista. Päivitetty 1.10.2009. Luettu 15.4.2011. <http://huslab.fi/ohjekirja/1040.html>.

Huslab. 2009b. Fragiili-X DNA tutkimus verestä. Päivitetty 28.09.2009. Luettu 13.4.2011. <http://huslab.fi/ohjekirja/4112.html>.

Huslab. 2010a. Kromosomitutkimus istukasta. Päivitetty 27.01.2010. Luettu 11.4.2011. <http://huslab.fi/ohjekirja/4325.html>.

Huslab. 2010b. Kromosomitutkimus lapsivedestä. Päivitetty 27.01.2010. Luettu 11.4.2011. <http://huslab.fi/ohjekirja/2150.html>.

Huslab. 2011. Sikiön kehityshäiriöiden seulonta, ensimmäinen trimesteri, seerumista. Päivitetty 29.3.2011. Luettu 15.4.2011. <http://huslab.fi/ohjekirja/4548.html>.

Härkönen, P. & Väänänen, K. 2011. Alkion varhaisvaiheet ja naisen sukupuolielinten kehitys. Teoksessa Ylikorkala, O. & Tapanainen, J. (toim.) Naistentaudit ja synnytykset. Helsinki: Duodecim, 16–29.

Juvonen, V. & Penttinen, M. 2006. Epätyypilliset periytymistavat. Teoksessa Aula, P., Kääriäinen, H. & Palotie, A. (toim.) Perinnöllisyyslääketiede. Helsinki: Duodecim, 101–117.

Kallioniemi, A., Kallioniemi, O.-P., Sudar, D., Rutovitz, D., Gray, J. W., Waldman, F. & Pinkel, D. 1992. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258/1992, 818–821.

Karlström, J. 2009. Kansanterveyslain mukaiset sikiöseulonnat kunnissa. *Klinilab* 3/2009, 58–59.

Karp, G. 2005. Cell and molecular biology. Concepts and experiments. 4. painos. John Wiley & Sons, Inc.

Knuutila, S. 2006. Geenit kromosomeissa: sytogenetiikan perusteet. Teoksessa Aula, P., Kääriäinen, H. & Palotie, A. (toim.) Perinnöllisyyslääketiede. 3. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim, 31–46.

Knuutila, S., Siggberg, L., Ala-Mello, S., Wallgren-Pettersson, C., Mustonen, A., Penttinen, M. & Ignatus, J. 2008. Molekyylikaryotyypitys kehitysvammaisuuden diagnostiikassa. *Duodecim* 124/2008, 1029–1039.

Laboratoriokeskus. 2009a. Fluoresenssi in situ hybridisaatio -tutkimus (FISH-tutkimus). Päivitetty 25.9.2009. Luettu 14.4.2011. http://www.laboratoriokeskus.fi/lake/laboratoriotutkimukset/nayta.tmpl?sivu_id=166;id=3379;talleta_url=1.

Laboratoriokeskus. 2009b. Fragiili-X, DNA-tutkimus. Päivitetty 28.9.2009. Luettu 13.4.2011. http://www.laboratoriokeskus.fi/lake/laboratoriotutkimukset/nayta.tmpl?sivu_id=166;id=3385;talleta_url=1.

Laboratoriokeskus. 2009c. Kromosomitutkimus (istukasta). Päivitetty 28.09.2009. Luettu 11.4.2011. http://www.laboratoriokeskus.fi/lake/laboratoriotutkimukset/nayta.tmpl?sivu_id=166;id=3409;talleta_url=1.

- Laboratoriokeskus. 2009d. Kromosomitutkimus (lapsivedestä). Päivitetty 29.09.2009. Luettu 11.4.2011.
http://www.laboratoriokeskus.fi/lake/laboratoriotutkimukset/nayta.tmpl?sivu_id=166;id=3411;talleta_url=1.
- Laboratoriokeskus. 2010. Sikiön kehityshäiriöiden seulonta, 1. trimesteri. Päivitetty 23.4.2010. Luettu 15.4.2011.
http://www.laboratoriokeskus.fi/lake/laboratoriotutkimukset/nayta.tmpl?sivu_id=166;id=3659;talleta_url=1.
- Laboratoriokeskus. 2011. Alfa-1-fetoproteiini (raskauden aikana). Päivitetty 20.1.2011. Luettu 15.4.2011.
http://www.laboratoriokeskus.fi/lake/laboratoriotutkimukset/nayta.tmpl?sivu_id=166;id=3888;talleta_url=1.
- Laitinen, P. 2009. Sikiön kromosomipoikkeavuuksien biokemiallinen seulonta. *Kliinlab* 3/2009, 46–49.
- Lewin, B. 2000. *Genes VII*. New York: Oxford.
- Meskus, M. 2009. *Elämän tiede*. Tampere: Vastapaino.
- Mullis, K. B. 1990. The Unusual Origin of the Polymerase Chain Reaction. *Scientific American* 4/1990, 56–65.
- Nilsson, C. G. 2007. Sterilisaatio - edelleen varteenotettava vaihtoehto raskaudenehkäisyssä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 123/2007, 1911–1912.
- Partanen, J. & Salminen, M. 2003. Alkionkehityksen perustapahtumat. Teoksessa Sariola, H., Frilander, M., Heino, T., Jernvall, J., Partanen, J., Sainio, K., Salminen, M. & Thesleff, I. *Solusta yksilöksi. Kehitysbiologia*. 1. painos. Helsinki: Duodecim, 22–44.
- Passarge, E. 2001. *Color atlas of genetics*. With 194 color plates by Jürgen Wirth. 2. laajennettu ja päivitetty painos. Stuttgart: Thieme.
- Salonen, R. 1991. Vilka effekter har prenataldiagnostiken haft? *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 135/1991, 329–334.
- Salonen, R. 2006. Sikiödiagnostiikka. Teoksessa Aula, P., Kääriäinen, H. & Palotie, A. (toim.) *Perinnöllisyyslääketiede*. Helsinki: Duodecim, 294–306.
- Salonen-Kajander, R. Perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, ylilääkäri. 2011. Haastattelu 26.4.2011. Haastattelijat Loven, E. & Suorsa, P. Litteroitu. Väestöliitto. Perinnöllisyysklinikka.
- Salonen, R., Turpeinen, U., Kurki, L., Lappalainen, M., Ämmälä, P., Hiilesmaa, V., Teramo, K., von Koskull, H., Gahmberg, N. & Stenman, U. H. 1997. Maternal serum screening for Down's syndrome on population basis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 76/1997, 817–821.

Salonen, R. & Ämmälä, P. 1989. Alkuraskauden sikiötutkimukset. Suomen lääkärilehti 29/1989, 2885–2890.

Sariola, H. 2003. Sikiönkehitys ja sen häiriöt. Teoksessa Sariola, H., Frilander, M., Heino, T., Jernvall, J., Partanen, J., Sainio, K., Salminen, M. & Thesleff, I. (toim.) Solusta yksilöksi. Kehitysbiologia. 1. painos. Helsinki: Duodecim, 154–161.

Saunders, N. 2009. An introduction to real-time PCR. Teoksessa Logan, J., Edwards, K. & Saunders, N. (toim.) Real-time PCR. Current technology and applications. Norfolk: Caister Academic Press, 1–5.

Sikiön poikkeavuuksien seulonta. Seulonta-asetuksen täytäntöönpanoa tukevan asiantuntijaryhmän muistio. 2009. Sosiaali- ja terveysministeriö.

Simola, K. O. J. 2006. Kromosomipoikkeavuuksien aiheuttamat sairaudet. Teoksessa Aula, P., Kääriäinen, H. & Palotie, A. (toim.) Perinnöllisyyslääketiede. Helsinki: Duodecim, 131–147.

Suominen, I., Pärssinen, R., Haajanen, K. & Pelkonen, J. 2010. Geenitekniikka. Turku: Turun ammattikorkeakoulu.

Terveystietolaki. 30.12.2010/1326.

The National Fragile X Foundation. 2011. Päivitetty 8.4.2011. Luettu 2.9.2011. <http://www.fragilex.org/html/home.shtml>.

Thesleff, I., Sainio, K. & Sariola, H. 2003. Solusta yksilöksi. Teoksessa Sariola, H., Frilander, M., Heino, T., Jernvall, J., Partanen, J., Sainio, K., Salminen, M. & Thesleff, I. (toim.) Solusta yksilöksi. Kehitysbiologia. 1. painos. Helsinki: Duodecim, 14–21.

Tyybäkinen, A. & Knuutila, S. 2006. Molekyylikaryotyyppitys – raja sytogenetiikan ja molekyylibiologian väliltä häviämässä. Duodecim 122/2006, 2018–2022.

Valtioneuvoston asetus seulonnoista. 21.12.2006/1339.

Valtioneuvoston asetus seulonnoista. 6.4.2011a.

Valtioneuvoston asetus seulonnoista. 6.4.2011b. Muistio. Sosiaali- ja terveysministeriö.

Walker, J. & Rapley, R. 2008. Molecular Biomethods Handbook. 2. painos. New Jersey: Humana Press.

Wolstenholme, J. & Rooney, D. E. 2010. Cytogenetics in the 1970s and 1980s. Prenatal diagnosis 7/2010, 605–607.

Young, I. 2005. Medical genetics. New York: Oxford.

LIITTEET

LIITE 1: 1 (5)

SANASTO

Akrosentirinen kromosomi	Kromosomi, jossa sentromeeri on erittäin lähellä jompaakumpaa päätä
Aluke	PCR-tekniikassa käytettävä lyhyt yksijuosteinen DNA- tai RNA-jakso
Anafaasi	Solunjakautumisen vaihe, jossa tytärkromosomit ohjautuvat vastakkaisille puolille tumaa
Aneuploidia	Tilanne, jossa normaalin kromosomiparin sijasta kromosomeja on kolme tai yksi
Atresia	Aukon puuttuminen, synnynnäinen umpeuma
Balansoitunut kromosomipoikkeavuus	Kromosomipoikkeavuus, jossa geenejä ei häviä tai tule lisää
Blastokysti	Alkiorakkula. Sikiönkehityksen vaihe
Crossing over	Tekijänvaihto. Meioosissa esiintyvä tilanne, jossa kummaltakin vanhemmalta perityt kromosomit vaihtavat osia keskenään
Deleetio	Häviämä. Tilanne jossa kromosomista häviää pala
Denaturaatio	(Tässä tekstissä) DNA-ketjun avautuminen

(jatkuu)

LIITE 1: 2 (5)

Duplikaatio	Kahdentuminen. Tilanne jossa kromosomissa on kaksi samaa osaa
Dysfasia	Kielen kehityksen häiriö
Ei-balansoitunut kromosomipoikkeavuus	Kromosomipoikkeavuus, jossa geenejä häviää tai tulee lisää
Ekstensio	(Tässä tekstissä) PCR-liuoksessa tapahtuva reaktio, jossa polymeeraasi-entsyymi rakentaa vastinjuostetta liuoksen nukleotideistä
Ektodermi	Alkionkehityksessä muodostuva solutyyppi-kerros, joka sijaitsee endodermin ja mesodermin yläpuolella
Endodermi	Alkiokehityksessä muodostuvista solutyyppi-kerroksista alin, jonka yläpuolella sijaitsee mesodermi ja ektodermi
Fiksaatio	Kiinnittäminen esimerkiksi objektilasille
Gastrulaatio	Alkiokehityksen vaihe, jossa alkiokerrokset (ektodermi, endodermi ja mesodermi) muodostuvat
Heteroploidia	Kaikki numeeriset muutokset ihmisen kromosomiston 46 kromosomissa
Histoni	Kromatiinin rakenneproteiini
Homologi	Vastinkromosomi

LIITE 1: 3 (5)

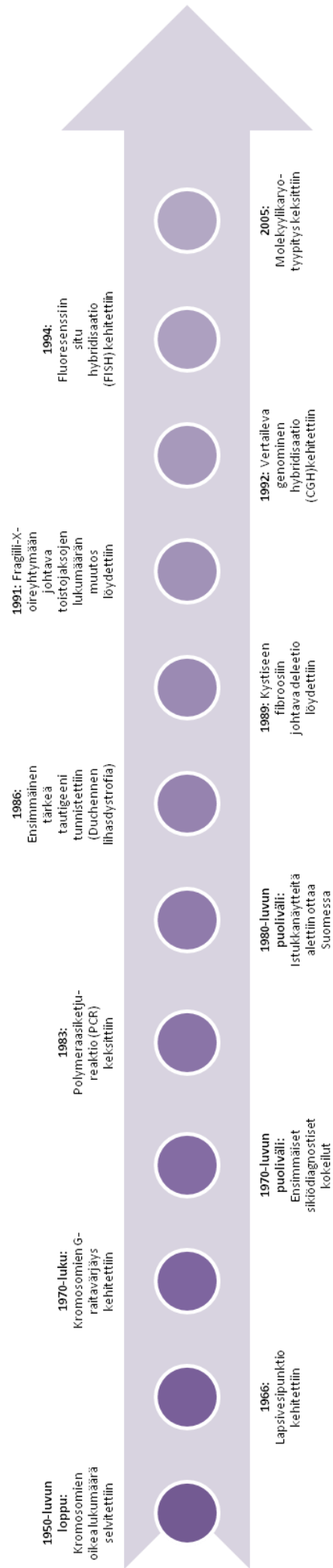
Hybridisaatio	Ilmiö, jossa yksijuosteiset DNA-jaksot yhdistyvät kaksiketjuiseksi rakenteeksi niiden emäsparivastaavuuden ollessa komplementaarinen
Inveriso	Kääntymä. Tilanne, jossa osa kromosomista irtoaa, kääntyy 180 astetta ja kiinnittyy uudelleen
Isokromosomi	Kromosomi, jossa on joko kaksi p-vartta tai kaksi q-vartta
Kongenitaalinen nefroosi	Suomalaiseen tautiperintöön kuuluva munuaissairaus
Kromatiini	DNA:n ja siihen liittyneiden proteiinien muodostama rakenne
Kystinen hygrooma	Syynnäinäinen imusuonten epämuodostuma
Mesodermi	Alkionkehityksessä muodostuva solutyyppi-kerros, joka sijaitsee ektodermin ja endodermin välissä
Metafaasi	Solunjakautumisen vaihe, jossa kromosomit ovat asettuneet jakotasoon
Metasentrinen kromosomi	Kromosomi, jossa sentromeeri on keskellä kromosomia
Mikrotubulus	Putkimainen molekyyli, joka osallistuu solunjakautumiseen

LIITE 1: 4 (5)

Monosomia	Kromosomipoikeavuus, jossa kromosomiparista vain toinen on olemassa
Morula	Alkionkehitysvaihe, solurykelmä-aste
Mosaikismi	Yksilö, jolla on geneettisesti kahta eri solulinjaa
Nondisjunktio	Trisomian aiheuttama häiriö meioottisessa solunjakautumisessa
Nukleosomi	Kromatiinin osa, joka koostuu kahden histonin ympärille kiertyneestä DNA-rihmasta
Omfalocele	Vatsan alueen epämuodostuma, jossa osa sisäelimestä on vatsanpeitteiden ulkopuolella
Polyploidia	Haploidisen kromosomiston kertautuma
Profaasi	Solunjakautumisen vaihe, jossa tuman keskusjyvän kahdentuu ja kulkeutuu solun (eri) navoille
Rekombinaatio	Katso: crossing over
Renaturaatio	DNA-ketjun palautuminen kaksiketjuiseksi, denaturaation vastakohta
Replikaatio	Solunjakautumisessa tapahtuva DNA:n kahdentuminen
Sentromeeri	Kromosomin osa, joka liittää kromosomin p- ja q-käsivarret toisiinsa

LIITE 1: 5 (5)

Submetasentrinen kromosomi	Kromosomi, jonka varret ovat selvästi eri pituiset
Telofaasi	Solunajakutumisen vaihe, jossa tytärkromosomit ovat sijoittuneet napoihin, ja tumakotelo rakentuu uudelleen
Transkriptio	DNA-ketjun mallin mukaan tapahtuva RNA-ketjun rakentuminen
Translokaatio	Siirtymä. Tilanne, jossa osa kromosomista siirtyy toiseen kromosomiin
Trisomia	Kromosomipoikkeavuus, jossa kromosomeja on kahden sijasta kolme
Trofoblasti	Alkiorakkulan uloin kerros, josta muodostuu istukka
Tsygootti	Hedelmöittynyt munasolu
Zona Pellucida	Glykoproteiinikalvo, joka ympäröi munasolua



Sikiödiagnostiikan ja geneettisten tutkimusmenetelmien kehitys