

Merja Heinäniemi, Laura Oksa, Valterti Wirta ja Olli Lohi

## Omiikka työkaluksi leukemian hoitojen suunnitteluun

Kansallisia hankkeita genomitiedon tuomiseksi syöpädiagnostiikkaan on käynnissä useassa Euroopan maassa. Sekvensointitekniologian avulla voidaan samanaikaisesti tunnistaa yhden emäsparin mutaatioita, laajempia DNA:n lisäyksiä tai poistumia, translokaatioita sekä monimutkaisia kromosomitason muutoksia. Vain osa näistä muutoksista kartoitetaan nykyisillä diagnostisilla testeillä. RNA- tai epigeneettisillä profileilla on osoitettu olevan diagnostista lisäarvoa. Tieto geenivirheistä yhdistettynä niiden luennan aktiivisuuteen mahdollistaa viallisten prosessien tunnistamisen. Merkittävä haaste on tuoda nämä tulokset hoitoa suunnittelevan asiantuntijatiimin käyttöön hoidon eri vaiheissa. Tarkastelemme lasten akuutin leukemian näkökulmasta syövän kartoitusta omiikan menetelmin sekä tämän siirtymistä kliiniseen käyttöön kansallisten ja kansainvälisten hankkeiden myötä.

**Y**ksi lääketieteen tutkimuksen keskeinen tehtävä on selvittää sairauksien syntyyn vaikuttavia mekanismeja. Tauteihin liittyviä muutoksia saatiin selville ensin solutasolla, kun mikroskoopit yleistyivät. Molekyylibiologian ja genetiikan kehityksen myötä osoitettiin geenien ja niistä luettavien proteiinien muutosten osuus erilaisten sairauksien taustalla. Syöpätutkimuksessa selvisi, että soluissa oli usein vaurioituneita signaali- ja säätelyreittejä, kuten DNA-vaurioiden korjaukseen liittyvän *TP53*-geenin pistemutaatioita tai poistumia.

Geenialueiden tarkka kartoitus harppasi eteenpäin Human Genome Project -hankkeen aikana. Siinä selvitettiin ensimmäistä kertaa kaikki ihmissolun geenit ja niiden emäsjärjestys. Jo tätä ennen oli kehitetty mikrosiruihin perustuvia menetelmiä geenien luennan aktiivisuuden mittaamiseen kudos- tai solunäytteestä. Yhdessä tieto geenien emäsjärjestyksen (genomi) mahdollisista virheistä sekä eri geenien luennan aktiivisuudesta (transkriptomi) muodostaakin vahvan pohjan tulkita syöpänäytteestä, millaiset solun prosessit ovat viallisia.

Vastaavasti proteiinien ja metaboliittien kattavaan profilointiin on kehittynyt uusia me-

netelmiä. Nykyisin onkin tyypillistä selvittää taudin mekanismeja omiikan eri keinoin, esimerkiksi genomien (koko DNA), epigenomin (DNA:n käytöstä kertovat kromatiinimuokkaukset), transkriptomin (kaikki RNA:t), proteomin (kaikki valkuaisaineet) tai metaboloimin (kaikki aineenvaihdunnan tuotteet) avulla. Näistä erityisesti genomien ja transkriptomin kartoitusmenetelmät ovat vakiintuneet tutkimuksessa, ja niiden käyttö kliinisessä diagnostiikassakin yleisty.

### DNA-vaurioiden kattava kartoitus

DNA on soluissa kromosomeissa, joita ihmisellä on 22 kahtena kopiona, ja lisäksi äidiltä peritty X- ja isältä peritty X- tai Y-kromosomi. Pie-ninkin kromosomi on kymmenien miljoonien emäsparien mittainen, ja juuri genomien koko vaikeutti pitkään sen kartoittamista. Ratkaisuksi keksittiin pilkkoa DNA-molekyylin muuttamien satojen emäsparien mittaisiksi pätkiksi, jotka sekvensoidaan rinnakkain.

Tästä kuitenkin syntyy uusi haaste – silpurista läpi vedetty ”reseptikirja” on parsittava kokoon, jotta voidaan selvittää, ovatko sen si-

sältämät geenit ehjiä. Tähän sekvenssien analysointivaiheeseen on kehitetty useita ohjelmia, jotka tyypillisesti vertaavat sekvenssipätkiä aiemmin selvitettyyn ihmisen verrokkipätkiä, niin syöpänäytteiden kuin syöpä- ja verrokkinäytteenkin välillä. Analyysivaihe vaatii laskentatehoa, ja tulosten laatu on tarkasteltava ja tulokset suodatettava huolella, jotta erilaisia virhelähteitä pystytään välttämään.

Laajoissa kansainvälisissä hankkeissa, kuten International Cancer Genome Consortiumissa (ICGC), on verrattu työkaluja ja esitetty suosituksia näytteen käsittelystä ja tulosten laadun arvioinnista (1). Näiden rinnalle tulosten läpikäyntiin ja suodattamiseen on kehitetty interaktiivisia työkaluja, kuten BasePlayer ja Scout. Niissä tuloksesta tuotetaan muutosten luotettavuuden tai biologisen tehtävän perusteella priorisoitu lista kliinistä tulkintaa varten (2,3).

Sekvenssinteknologian etuna on, että samasta tuloksesta voidaan tunnistaa yhdessä emäsparissa tapahtuneita mutaatioita, pieniä lisäyksiä tai poistumia (insertio tai deleetio, indel), DNA-molekyylin katkeamisen seurauksena syntyneitä poistumia, monistumia, translokaatioita sekä inversioita, aina laajoihin ja monimutkaisiin kromosomitason muutoksiin asti. Vain osa näin havaittavista muutoksista kyetään kartoittamaan nykyisillä diagnostisilla testeillä.

Sekvensointi voidaan myös suorittaa kohdennetusti valitsemalla etukäteen tietyt geenialueet tai esimerkiksi proteiinia koodaavat alueet (eksonit). Tällöin osa toiminnallisista vaurioista jää kartoittamatta, koska koodaavien alueiden ulkopuolelta löytyy genomien luentaan vaikuttavia säätelyalueita. Onkogeneeni eli syövän kehittymistä edistävä geeni voi käynnistyä tai vastaavasti syövän kehittymistä estävä geeni hiljentyä liittymällä väärin säätelyalueiden kontrollin alle tai menettämällä säätelyalueensa. Tällainen mekanismi on löydetty T-soluisen akuutin lymfoblastileukemian (ALL) kehittymisen taustalta (*TAL1*-geenilokuksen aktivoituminen) (4).

Säätelyalueilla on myös osoitettu olevan rooli tiettyjen toistuvien DNA-vaurioiden syntymisessä lasten leukemiassa ja lymfoomissa (5,6). Ei-koodaavien alueiden mutaatioiden kattava vertailu eri syöpätyyppien välillä osoitti,

että vaikka nämä ovat harvinaisempia kuin proteiinisekvenssiin vaikuttavat mutaatiot, on niillä silti merkittävä rooli syövän kehittämisessä (7). Kuten edellä mainitut tutkimukset osoittavat, genomien erilaiset toiminnalliset alueet voidaan nykyisin huomioida syöpägenomien vaurioiden vaikutuksen tulkitsemisessa.

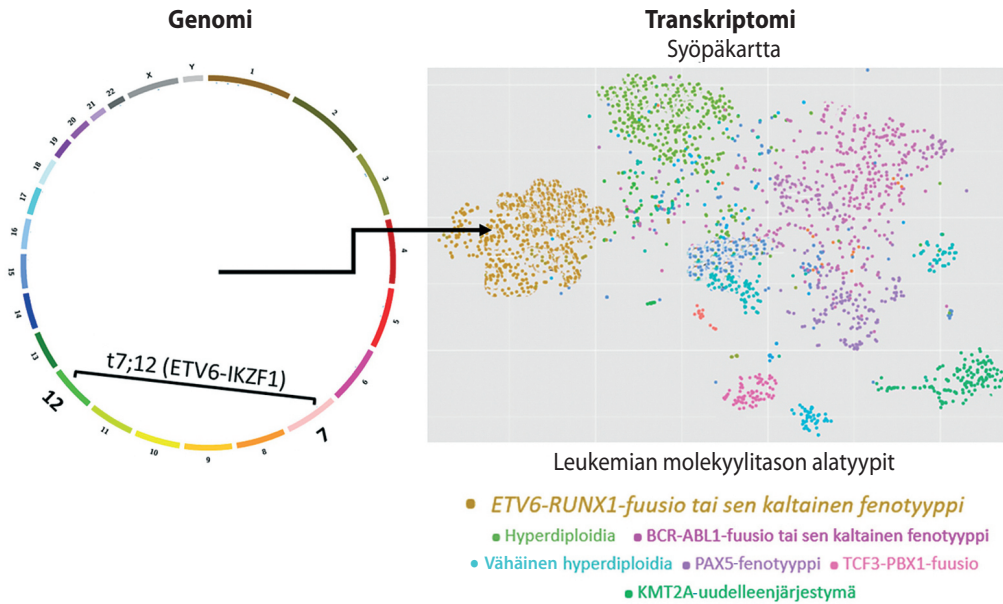
## RNA-profiili

DNA:n lisäksi soluista ja kudoksista on suoraan eristää RNA-molekyylit, joiden analysoimiseen voidaan käyttää samaa sekvenssointimenetelmää kuin DNA:n. RNA-profilointi on itse asiassa toiminut edelläkävijänä teknologiakehityksessä, ja nykyisin näiden molekyylien kartoituksessa on siirrytty vieläkin tarkemmalle yksittäisten solujen tasolle (8).

Geenien luenta muuttuu soluissa ympäristön sekä solun sisällä syntyvien signaalien perusteella. Jos verrataan ihmisen genomia elämän ”reseptikirjaan”, pyritään geenien luennan kartoituksella selvittämään solujen ”suosikkireseptit”. Nämä mittaukset heijastelevat solujen toiminnallista tilaa. Esimerkiksi solun kasvua kiihdyttävän signaalireitin vahvistuminen on tyypillistä syövässä, ja se heijastuu geenien luentaan. RNA-kartoituksista on tätä periaatetta soveltamalla selvinnyt eri signaalireittien aktivoitumiselle tyypillisiä geenien luennan tunnusmerkkejä (signature) (9).

Solumalleihin voidaan kokeellisesti tuottaa syöpäsoluille tyypillisiä geenimuutoksia määrittämään niitä vastaava geenien luennan tunnusmerkkejä. Tuhansia solukokeita on saatavilla tietokannoissa, mitä voidaan hyödyntää uutta näytettä analysoidessa. Esimerkiksi *BCR-ABL1*-fuusiogeenin vaikutusta solujen geenien luentaan voidaan mitata kokeellisesti. Mekanistisesti tällainen muutos kiihdyttää signaalointia, jonka seurauksena soluissa aktivoituu säätelytekijä *STAT5*. Hyvin samankaltainen geenien luennan muutos saadaan aikaiseksi, mikäli aktivoituu solukalvon reseptori (*CRFL2* ja *IL7R*), joka vastaavasti johtaa *STAT5*:n aktivoitumiseen (10).

Tiettyjen syöpätyyppien kliiniset alatyypit pystytään luokittelemaan RNA-profiilin avulla. Näihin lukeutuvat myös lasten ALL:t (11,12).



**KUVA.** Koko genomiin tai RNA-profiiliin perustuva näytteiden luokittelu. Vasemmalla puolella syöpänäytteen DNA-sekvensointituloksesta löydetty translokaatio kromosomien 7 ja 12 välillä johtaa viallisten *ETV6*- ja *IKZF1*-geenituotteiden syntyyn soluissa. Erilaiset muutokset *ETV6*-geenialueella johtavat usein molekyyli-ilmiasuun, joka muistuttaa yleistä t(7;12:n (*ETV6*-*RUNX1*-fuusio) aiheuttamaa muutosta ja edustaa uutta kliinistä alatyyppeä (12). Oikealla puolella syöpäkartta, jossa samasta leukemia tyypistä mitatut RNA-profiilit (piste = syöpänäyte) on laskennallisesti ryhmitelty molekyyli-ilmiasujensa samankaltaisuuden perusteella. Syöpänäyte, joka sisältää havaitun translokaation, ryhmittyy oranssilla esitettyyn *ETV6*-*RUNX1*-tyyppiseen fenotyyppiin. Alatyyppeiden soluprosessin muutosten ja lääkekohteiden ilmentymisen vertailussa apuna voidaan hyödyntää bioinformatiikan työkaluja ja resursseja, kuten verisyöville kehitettyä Hemap-verkkoresurssia (11).

Tällaisen mittausmenetelmän hintalappu on koko genomiin verrattuna pieni. **KUVASSA** havainnollistetaan, kuinka koko genomien tai RNA:n profiilista voidaan tunnistaa alatyyppejä, joka olisi aiemmin päätynyt luokkaan ”muu tunnistamaton muutos”.

## ALL:n uusi omiikkaan perustuva luokittelu

Lasten syövät ovat etulinjassa omiikkaan pohjautuvan diagnostiikan kehityksessä. ALL on lasten ja nuorten yleisin syöpä, ja diagnooseja tehdään Euroopassa vuosittain noin 4 000 ja Suomessa noin 50. Lymfoblastileukemian synty liittyy B- ja T-solujen jakautumisen ja kypsymisen aikana tapahtuviin sattumanvaraisiin perimävaurioihin.

Useissa lasten leukemioissa ensimmäinen geenivirhe (esimerkiksi *ETV6*-*RUNX1*-fuusio) syntyy jo sikiökauden aikana. Jopa

5 %:lta vastasyntyneistä on löydetty ei-leukemisista verisoluista tämä fuusiogeeni, mutta vain noin yksi viidestäsadasta fuusiogeenin kantajasta saa leukemian (13). Taudin puhkeaminen edellyttää useampaa samassa solussa ilmenevää geenivirhettä ja näiden osumista ”herkistyneeseen” soluun juuri tietyssä solun kehitysvaiheessa. Lisäksi leukemian taustalta löytyy noin 3–4 %:lla synnynnäinen alttius, joka ei välttämättä ole sukuhistorian perusteella ilmeinen (14).

Leukemian taustalla on usein muutos säätelytekijässä, joka ohjaa solujen erilaistumista (15). Näiden geenimuutosten kirjo ulottuu pienistä emäsjärjestyksen mutaatioista laajoihin ja monimutkaisiin kromosomitason muutoksiin. Lasten leukemiassa tunnetaan useita kromosomien yhteenliittymien eli translokaatioiden määrittämiä alatyyppejä. Tällaiset kromosomien liitokset tapahtuvat usein toiminnallisten geenialueiden kohdalta, ja niiden seurauksena

## Ydinasiat

- » Syövän hoidon suunnittelu kehittyi sekvensointitekniikan myötä entistä potilaskohtaisemmaksi.
- » Potilasnäytteistä voidaan sekvensointitekniikoilla saada tarkempi alatyypitieto ja kattava solureittien häiriöiden kartoitus.
- » Lasten syöpien osalta sovellus on jo käynnissä kansallisissa pilottihankkeissa.
- » Asiantuntijatiimeissä kliinikoiden rinnalla bioinformatikot, datatieteen osaajat ja molekyylogeneetikot auttavat selvittämään taudinkuvaa ja soveltuvia uusia lääkkeitä.

syntyy soluun viallisia proteiineja, kuten ETV6-RUNX1-, TCF3-PBX1- ja KMT2A-fuusiot.

Lasten ja aikuisten ALL:n geenivirheet poikkeavat merkittävästi toisistaan (15). Kyse on jatkumosta, jossa lapsuusiässä tyypilliset leukemian geenivirheet käyvät murrosiästä alkaen harvinaisemmiksi. Noin 80 % alle vuoden ikäisistä ALL-potilaista kantaa leukemiasoluissaan KMT2A-geenin uudelleenjärjestymän. Näiden potilaiden ennuste on selvästi huonompi. Vauvaiän jälkeen KMT2A-fuusiota todetaan lapsilla harvoin, mutta se yleistyy uudelleen aikuisiässä.

Äskettäin on selvinnyt, että leukemian eri fuusiogeenejä vastaava molekyyli-ilmiö (fenotyyppi) voi syntyä saman signaali- tai säätelyreitin muihin geeneihin kohdistuvilla vaurioilla – näiden fenotyyppikopioiksi nimettyjen tautimuotojen tunnistaminen DNA:n sijaan RNA-profilista on suoraviivaista. Tästä esimerkki on lapsilla harvinainen BCR-ABL1-fuusiogeneeni (Ph + ALL) tai tämän fenotyyppikopio (Ph-like), jotka ovat tavanomaisempia nuorilla aikuisilla ja aikuisilla. Nämä uudet alatyypit pystytään tunnistamaan kattavasti koko genomien ja transkriptomien kartoituksella (16).

Edellä kuvattuja leukemiatutkimuksen harppauksia on edesauttanut se, että luuydinnäytteitä on rutiinimaisesti kerätty tutkimusta varten, esimerkiksi Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) -yh-

teistyön piirissä Pohjoismaissa. Myös syöpäsolujen osuus näytteessä on yleensä suuri, mikä edesauttaa niiden erityispiirteiden tutkimista omiikan menetelmin.

## Omiikasta tulkintaan

Syöpätutkimuksessa huomio on usein keskitynyt DNA:han, josta löytyviin muutoksiin myös nykyinen diagnostiikka vahvasti perustuu. RNA-kartoituksella on kuitenkin lisäarvoa saman signaalireitin vaihtoehtoisten aktivointimekanismien tunnistamisessa. Vastaavasti signaalointi voi häiriintyä epigeneettisesti tai transkription jälkeisten kontrollimekanismien puuttuessa. Erilaisten muutosten kattavaan kartoittamiseen pyrittiin The Cancer Genome Atlas (TCGA) -projektissa hyödyntämällä omiikkaa. Jokainen näyte karakterisoiitiin usealla eri mitauksella, joista saatiin selville jopa satojen tuhansien molekyylien osuus tai tila. Tuloksissa nousi selvästi esille eri datatyypin lisäarvo syöpien tarkemmassa luokittelussa (17).

TCGA-projekti on valtava merkkipylyvä multiomiikka-analyysin kehittämiseksi ja kattaa laajalti eri syöpätyyppejä, erityisesti kiinteitä kasvaimia ja aikuisiän syöpiä (18,19). Aineistoon sovellettiin koneoppimismenetelmiä datalähtöiseen syövän alatyypin kartoittamiseen sekä erilaisia tilastollisia analyysimenetelmiä, joilla pystyttiin hakemaan yhteyksiä yksittäisten muutosten ja kliinisten muuttujien välillä (17). Useita piirteitä hyödyntävistä menetelmistä erityisesti ne, joiden avulla saadaan esille piirteiden keskinäinen tärkeys, ovat osoittautuneet hyödyllisiksi työkaluiksi laskennallisen biologian sovelluksissa (20). Ohjatun oppimisen menetelmistä muun muassa päätöspuut ovat tällainen ratkaisu (21).

Mallin oppiminen perustuu binääripuista rakennettuun järjestelmään, joka kykenee tekemään päätöksiä. Oppiva järjestelmä saavutetaan useiden puiden (metsä) yhteiskäytöllä ja uusien puiden luomisen avulla. Puhtaasti syövän luokitteluun kehitettävä työkalu voitaisiin luoda ilman tällaisia ominaisuuksia, mutta mallin tulkittavuus auttaa valottamaan, mistä muutoksesta solun toimintahäiriö johtuu ja kuinka se olisi korjattavissa.

**TAULUKKO.** Syöpädiagnostiikan menetelmät (22–27).

Tavanomaiset menetelmät	Käyttö	Hinta	Vastausaika
G-raitavärjäys	Kromosomien analyysi	200 €	10 päivää
FISH-tekniikka	Kromosomien uudelleen järjestäytyminen, suuret puutokset tai monistumat	500 €	1–2 päivää
qPCR (fuus-mR)	Fuusiogeenit	500 €	5 päivää
ASO-PCR	Klonaalisen antigeenireseptorigeenin uudelleenjärjestymän tutkimus	500 €	Alku 1–3 viikkoa, seuranta 5 päivää
VGH	Kromosomien kopiolukumuutokset	1 000 €	1–2 viikkoa
Omiikkamenetelmät <sup>1</sup>			
WES (eksomin sekvensointi)	Proteiineja koodaavien alueiden muutokset	400–1 500 € + analyysi	1–4 viikkoa
WGS (genomin sekvensointi)	Kaikki perimäaineksen muutokset yksittäisestä mutaatiosta kopiolukumuutoksiin, myös geenien säätelyalueet	1 500–6 000 € + analyysi	1–4 viikkoa
RNA-seq (transkriptiomiikka)	Kaikkien geenien luenta: uudet alatyypit, uudet fuusiogeenit	300–600 € + analyysi	1–4 viikkoa
Metylaatioanalyysi (epigeomiikka)	Geenien luennan säätely, tautiluokittelu	800–3 000 € + analyysi	7–10 päivää

<sup>1</sup> Pilotoinnissa kliiniseen käyttöön

ASO = hybridisaatio alleelispesifisillä oligonukleotidikoettimilla, FISH = fluoresenssi in situ -hybridisaatio, PCR = polymeerasi-ketjureaktio, VGH = vertaileva genominen hybridisaatio

## Omiikka ohjenuoraksi lasten leukemian hoitoon?

Koko genomin kartoittamisen siirtäminen kliiniseen käyttöön on näköpiirissä. Kansallisia hankkeita genomitiedon tuomiseksi syöpädiagnostiikkaan on käynnissä useassa Euroopan maassa, ja lasten syövät ovat usein etulinjassa. Esimerkiksi Ruotsissa on alkamassa kansallinen pilottihanke, jonka tavoitteena on, että muutaman vuoden kuluttua kaikki lasten syövät analysoidaan multiomiikkamenetelmällä (koko genomi sekä RNA tai epigenomi). Tämä on iso askel nykytilanteesta (**TAULUKKO**, laadittu Suomen nykykäytäntöjen mukaan). Tämän lisäksi, mikäli kliininen kuva tai geenilöydökset niin osoittavat, myös lapsen vanhemmat analysoidaan genomin sekvensoinnilla, jotta löydetään syöväälle altistaneet perinnölliset tekijät.

Pilottihankkeen rahoituksesta vastaa lasten syöpäsäätiö (Barncancerfonden). Hankkeen tarkoituksena on kliinisen pilotoinnin, joka tehdään tavanomaisen diagnostiikan rinnalla, lisäksi edistää kliinistä tutkimustyötä kehittämällä kansallinen, järjestelmällisesti kokoon-

pantu tietokanta, joka sisältää multiomiikan tulokset sekä kliinisen datan.

Merkittävä haaste on tuottaa työkaluja, joiden avulla omiikan tulokset tuodaan sairaalassa asiantuntijatiimin käyttöön ja jotka palvelevat hoidon suunnittelun eri vaiheita. Alkuvaiheessa toimitaan nykyisten hoitoprotokollien raameissa, mihin tarvitaan käytettävän protokollan edellyttämä taudin alatyypitieto. Tulevaisuudessa yksityiskohtaisempaa omiikan mittauksista johdettua tietoa voitaisiin hyödyntää, jos alkuhoito ei ole tepsinyt toivotusti tai syöpä uusiutuu.

Hoitoa suunnittelevan asiantuntijatiimin tehtävänä olisi kartoittaa vaihtoehtoisia lääkekohteita ja käynnissä olevia kliinisiä lääketutkimuksia – tähän tarvitaan monialaista osaamista. Potilasta hoitavien klinikoiden lisäksi tarvitaan DNA-vaurion toiminnallisen vaikutuksen tulkintaa (molekyylogeneetikko), näkemystä näytteen analyysin onnistumisesta ja molekyytilason alatyypin tunnistusta (bioinformaatikko) sekä vertaamista lääke- ja solureitit kattaviin tietokantoihin ja muihin laajoihin aineistoihin soveltamalla myös datatieteen osaamis-

ta. Tutkimuksellinen kysymys puolestaan olisi selvittää, miksi tehoa ei ilmennyt ja miten tämä olisi jatkossa ennustettavissa. Tärkeää on nähdä nämä kaksi suuntaa synergistisinä: diagnostiikan yhteydessä kerättävä omiikka-aineisto tulisi hyödynnettäväksi potilastyössä ja samalla kartuttaisi aineistoja syöpätutkimukseen ja analyysimenetelmien kehittämiseen.

Lasten leukemian osalta kohorttiaineiston karttuessa pystyttäisiin tarttumaan muun muassa siihen kysymykseen, miksi myös alun perin ”pienen riskin” geneettisiin ryhmiin kuuluneiden leukemia uusiutuu. Tämähän tarkoittaa, että nykyisten kliinisten testien kattavuus ei riitä ja leukemiasolut pystyvät löytämään pakoreittejä solunsalpaajilta. Siirtämällä omiikan tekniikat kliiniseen käyttöön ja jakamalla tulos anonyymisti tutkijoiden työpöydälle voitaisiin oppia tunnistamaan ne piirteet, jotka ennustavat huonoa hoitovastetta tai lisääntyneitä uusiutumiseriskisiä. Näin voitaisiin keventää ”to-

dellisten” pieniriskisten potilaiden hoitoa ja toisaalta tehostaa tai uudistaa suuririskisten hoitoa.

## Lopuksi

Käytännössä tällainen uusi työskentelymalli vaatii pilotointia, johon jo alusta asti liitetään monitieteellistä osaamista, koulutetaan asian tuntijatiimejä ja mahdollistetaan uusimpien datatieteen menetelmien hyödyntäminen tuomalla teholaskennan resurssit tietoturvalliseen ympäristöön. Kansallisten hankkeiden rinnalla olisi myös tehtävä tiivistä kansainvälistä yhteistyötä tietoturvallisten toimintamallien luomiseksi ja tulosten jakamiseksi konsortioiden välillä. Näillä ratkaisuilla vertailu omiikan piirteiden perusteella samankaltaisiksi luokituttuihin tapauksiin voisi muodostua osaksi hoidon suunnittelua. ■

### **MERJA HEINÄNIEMI, FT, bioinformatiikan dosentti, apulaisprofessori**

Biolääketieteen yksikkö, lääketieteen laitos, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio  
Twitter: @heinaniemi

### **LAURA OKSA, FM, väitöskirjatutkija**

Lasten terveyden tutkimuskeskus, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto  
Twitter: @LauraOksa

### **VALTTERI WIRTA, FT**

Kliinisen genomiikan yksikkö, Science for Life Laboratory, Karolinska Institutet, Tukholma, Ruotsi

### **OLLI LOHI, LT, dosentti, osastonyli lääkäri**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto  
Lasten veri- ja syöpätautien yksikkö, Tampereen yliopistollinen sairaala  
Twitter: @LohiOlli

### **SIDONNAISUUDET**

**Merja Heinäniemi:** Ei sidonnaisuuksia

**Laura Oksa:** Ei sidonnaisuuksia

**Valtteri Wirta:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Illumina)

**Olli Lohi:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Pfizer, Amgen)

### **VASTUUTOIMITTAJA**

Maija Tarkkanen

## KIRJALLISUUTTA

1. Alioto TS, Buchhalter I, Derdak S, ym. A comprehensive assessment of somatic mutation detection in cancer using whole-genome sequencing. *Nat Comm* 2015;6:10001.
2. Katinen R, Donner I, Cajuso T, ym. Discovery of potential causative mutations in human coding and noncoding genome with the interactive software BasePlayer. *Nat Protoc* 2018;13:2580–600.
3. Stranneheim H, Engvall M, Naess K, ym. Rapid pulsed whole genomic sequencing for comprehensive acute diagnostics of inborn errors of metabolism. *BMC Genomics* 2014;15:1090.
4. Mansour MR, Abraham BJ, Anders L, ym. Oncogene regulation. An oncogenic super-enhancer formed through somatic mutation of a noncoding intergenic element. *Science* 2014;346(6215):1373–7.
5. Heinänenmi M, Vuorenmaa T, Teppo S, ym. Transcription-coupled genetic instability marks acute lymphoblastic leukemia structural variation hotspots. *eLife* 2016; 5:e13087.
6. Meng FL, Du Z, Federation A. Convergent transcription at intragenic super-enhancers targets AID-initiated genomic instability. *Cell* 2014;159:1538–48.
7. Rheinbay E, Nielsen MM, Abascal F, ym. Analyses of non-coding somatic drivers in 2,658 cancer whole genomes. *Nature* 2020;578:102–11.
8. Ebinger S, Özdemir EZ, Ziegenhain C, ym. Characterization of rare, dormant, and therapy-resistant cells in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2016; 30:849–62.
9. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, ym. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:15545–50.
10. Boer JM, de Boer ML. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: from bench to bedside. *Eur J Cancer* 2017;82:203–18.
11. Pölönen P, Mehtonen J, Lin J, ym. An interactive online resource for characterizing molecular phenotypes across hematologic malignancies. *Cancer Res* 2019;79:2466–79.
12. Li JF, Dai YT, Lilljebjörn H, ym. Transcriptional landscape of B cell precursor acute lymphoblastic leukemia based on an international study of 1,223 cases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E11711–20.
13. Mori H, Colman SM, Xiao Z, ym. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *PNAS* 2002;99:8242–7.
14. Zhang J, Walsh MF, Wu G, ym. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *NEJM* 2015;373:2336–46.
15. Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:344–57.
16. Rusch M, Nakitandwe J, Shurtleff S, ym. Clinical cancer genomic profiling by three-platform sequencing of whole genome, whole exome and transcriptome. *Nat Comm* 2018;9:3962.
17. Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein JN, Collisson EA, ym. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project. *Nat Genet* 2013;45:1113–20.
18. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, ym. oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas. *Cell* 2018;173:321–37.
19. Hutter C, Zenklusen JC. The Cancer Genome Atlas: creating lasting value beyond its data. *Cell* 2018;173:283–5.
20. Costello JC, Heiser LM, Georgii E, ym. A community effort to assess and improve drug sensitivity prediction algorithms. *Nat Biotechnol* 2014;32:1202–12.
21. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction. 2. painos. Berlin: Springer 2009.
22. Alsagaby SA. Omics-based insights into therapy failure of pediatric B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Rev* 2019;13:435.
23. Nordlund J, Bäcklin CL, Zachariadis V, ym. DNA methylation-based subtype prediction for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Epigenetics* 2015;7:11.
24. Nordlund J, Bäcklin CL, Wahlberg P, ym. Genome-wide signatures of differential DNA methylation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Genome Biol* 2013;14:r105.
25. Borssén M, Palmqvist L, Karrman K, ym. Promoter DNA methylation pattern identifies prognostic subgroups in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One* 2013;8:e65373.
26. Borssén M, Nordlund J, Haider Z, ym. DNA methylation holds prognostic information in relapsed precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Epigenetics* 2018;10:31.
27. Tutkimusvalikoima. Fimlab 2020. <https://fimlab.fi/tutkimusluettelo>.