



Biopankkitoiminnassa tuotetun genomitiedon palauttaminen näytteenantajille

Integratiivinen kirjallisuuskatsaus

Minja Pehrsson

OPINNÄYTETYÖ
Joulukuu 2023

Genetic and Genomic Counselling

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Genetic and Genomic Counselling

PEHRSSON, MINJA:

Biopankkitoiminnassa tuotetun genomitiedon palauttaminen näytteenantajille
Integratiivinen kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetyö 106 sivua, joista liitteitä 4 sivua
Joulukuu 2023

Biopankeista on tullut merkittävä geneettisen tiedon lähde, kun tutkimuksissa tuotettu genomitieto palautuu biopankkeihin. Biopankkinäytteenantajilla on oikeus saada tieto terveydellensä merkittävistä löydöksistä, mutta toimintamallit geneettisten tulosten palautuksen toteuttamiseksi ovat edelleen epäselvät. Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli integratiivisen kirjallisuuskatsauksen avulla selvittää biopankkitoiminnassa tuotetun geneettisen tiedon palauttamista näytteenantajille. Systemaattinen tiedonhaku toteutettiin kansainvälisistä PubMed- ja Web of Science- tietokannoista vuosilta 2018–2022. Induktiiviseen sisällönanalyysiin valittiin 21 tutkimusartikkelia, jotka käsittelivät geneettisen tiedon palautusta 19 biopankkitutkimuksessa. Tutkimuksista kartoitettiin biopankkien genomitietovarantoja, palautettavaksi määritettyjä tuloksia, tulosten välittämisen toteuttamistapaa, tuloksiin liittyvää neuvontaa sekä tiedon palauttamisen merkitystä niin näytteenantajan, kliinisen hoidon kuin kustannusten kannalta. Työn tavoitteena oli tuottaa kattava kokonaiskuva genomitiedon palauttamiseen liittyvistä toimintamalleista biopankeissa.

Katsauksen aineistossa geneettisiä tuloksia oli palautettu 14:stä eri biopankista yli 21 000 näytteenantajalle, ja tutkimusten perusteella näytteenantajat suhtautuvat myönteisesti geneettisten tulosten palauttamiseen. Katsauksen tulokset osoittavat, että seulomalla biopankkinäytteistä tuotettua genomitietoa voidaan tunnistaa sairastumisriskissä olevia näytteenantajia, joita ei tunnistettaisi rutiinisti terveydenhuollossa. Kirjallisuuskatsauksen avulla saatiin tuotettua laaja kuvaus biopankkitoiminnassa analysoidujen geneettisten tulosten palautuksen toteuttamistavoista.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että biopankkinäytteistä tuotetun genomitiedon palautuksesta on selkeä kliininen hyöty. Biopankkitoiminta avaa mahdollisuuden täysin uuden tyyppiseen seulontaan, jonka avulla riskihenkilöitä voidaan tunnistaa jo ennen oireiden puhkeamista. Sairauksien ehkäisyn näkökulmasta biopankkinäytteistä analysoidulla genomitiedolla voi olla merkittävä vaikutus sekä yksittäiselle näytteenantajalle, että terveydenhuollolle. Geneettisten tulosten palautusta näytteenantajille tulisi pilotoida kansallisesti näytteenantajien kokemusten selvittämiseksi ja suomalaisen terveydenhuoltojärjestelmän vaikutusten arvioimiseksi. Kirjallisuuskatsaus tarjoaa kansainvälisen yleiskuvan biopankkien toimintatavoista sekä linjauksista, joita voidaan hyödyntää biopankkitoiminnan suunnitteluun ja kehittämiseen näytteenantajien terveyden edistämiseksi.

Asiasanat: biopankki, genomitieto, tutkimustulosten palautus

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Genetic and Genomic Counselling

PEHRSSON, MINJA:

Disclosure of biobank genomic data to sample donors
An integrative literature review

Master's thesis 106 pages, appendices 4 pages
December 2023

Biobanks are becoming a significant source of genetic information, when genomic data produced in research projects is returned to biobanks. Biobank sample donors have the right to be informed about findings significant to their health, but the implementation of reporting genomic results is still unclear. The purpose of this thesis was to investigate disclosure of genetic information produced in biobanking to sample donors by an integrative literature review. A systematic literature search was conducted in PubMed and Web of Science databases for the years 2018–2022. For the inductive content analysis, 21 research articles regarding return of genetic results from 19 biobank studies were selected. The genomic data of biobanks, results determined to be returned, the process of disclosing the results, genetic counselling, and the importance of returning the data from the sample donor, clinical treatment and costs perspectives was analyzed from the studies. The aim of the work was to produce a comprehensive overview of the processes in biobanks related to the disclosure of genetic results.

Genetic results were disclosed to more than 21,000 sample donors from 14 different biobanks in the studies. Based on the results, sample donors have a positive attitude towards receiving genetic findings. The results of the review show that by screening genomic information produced from biobank samples, it is possible to identify sample donors at risk of disease who would not be routinely identified in healthcare. In this literature review, a comprehensive description of the disclosure of genetic results in biobanking was produced.

In conclusion, there is a clear clinical benefit of returning genetic results produced from biobank samples. Biobanking enables the possibility of a completely new type of screening, that can be used to identify at-risk individuals even before the onset of symptoms. From the disease prevention point of view, genomic information analyzed from biobank samples can have a significant impact for both the individual sample provider and healthcare. National pilot studies investigating the return of genetic results should be conducted to evaluate the experiences of sample donors and to assess the effects on the Finnish healthcare system. The literature review provides an international overview of the processes and policies of biobanks which can be used for the development of biobank procedures to promote the health of sample donors.

Key words: biobank, genomic information, disclosure of results

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	9
2	TEOREETTINEN VIITEKEHYS	11
2.1	Biopankit ja biopankkitutkimukset	11
2.1.1	Yksilöllistetty lääketiede ja biopankit.....	12
2.1.2	Biopankkisuostumus ja oikeus saada tietoja	12
2.1.3	Tutkimustulosten palauttaminen	13
2.2	Genomitieto ja geneettiset tutkimukset	15
2.2.1	Geneettiset tutkimukset	17
2.2.2	Geneettinen seulonta	19
2.2.3	Perinnöllisyysneuvonta	20
2.3	Biopankkeihin kertyvä genomitieto.....	22
2.3.1	Genomitiedon hyödynnettävyys.....	23
2.3.2	Tiedon kliininen relevanssi ja luotettavuus	25
2.4	Terveydelle merkittävä geneettinen tieto.....	26
2.4.1	Tutkittavien suhtautuminen geneettisen tiedon vastaanottamiseen	27
2.4.2	Suosituksset	29
2.4.3	Neuvonta biopankkilöydöksiin liittyen	30
2.4.4	Oikeus tietää ja oikeus olla tietämättä	32
2.4.5	Tietoinen suostumus	32
3	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TAVOITE	34
4	KATSAUKSEN TOTEUTTAMINEN	35
4.1	Integratiivinen kirjallisuuskatsaus menetelmänä	35
4.2	Kirjallisuushaun toteutus	36
4.2.1	Tutkimuskysymyksen määrittely	36
4.2.2	Tietolähteiden haku	37
4.2.3	Aineiston seulonta ja valinta	39
4.3	Tutkimusten laadunarviointi	41
4.4	Aineiston analyysi	43
4.5	Tulosten raportointi	45
5	TULOKSET	47
5.1	Aineiston kuvailu	47
5.2	Biopankkien suostumuskäytännöt.....	47
5.3	Analysoitu genomidata-aineisto ja palautettu genomitieto	48
5.4	Löydökset ja niiden validointi	52

5.5	Kontaktointi ja tulosten palauttamisen toimintamalli	54
5.6	Geneettisten tulosten vastaanottamishalukkuus	58
5.7	Tulosten palautus, neuvonta ja ohjaus	60
5.8	Tulosten palauttamisen merkitys	62
5.9	Tulosten vastaanottamisen vaikutus näytteenantajaan	62
5.10	Toiminnan kustannukset	66
6	POHDINTA	68
6.1	Tulosten tarkastelu	68
6.2	Luotettavuus ja eettisyys	81
6.3	Johtopäätökset ja jatkotutkimusaiheet	86
	LÄHTEET	90
	LIITTEET	103
	Liite 1. Aineiston laadunarviointi	103

LYHENTEET JA TERMIT

<i>ACMG</i>	American College of Medical Genetics and Genomics
<i>ACTA2</i>	Actin alpha 2, smooth muscle
<i>APOB</i>	Apolipoprotein B
<i>ATM</i>	ATM serine/threonine kinase
<i>ATP7B</i>	ATPase copper transporting beta
<i>BRCA1</i>	Breast cancer gene 1
<i>BRCA2</i>	Breast cancer gene 2
<i>CDC</i>	Centers for Disease Control and Prevention
<i>CDH1</i>	Cadherin 1
<i>CFTR</i>	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
<i>CHD</i>	Coronary heart disease, kardiovaskulaaritauti
<i>CHEK2</i>	Checkpoint kinase 2
<i>COL3A1</i>	Collagen type III alpha 1 chain
<i>CYP2C19</i>	Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19
<i>CYP2C9</i>	Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9
<i>CYP2D6</i>	Cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6
<i>CYP3A5</i>	Cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5
<i>CYP4F2</i>	Cytochrome P450 family 4 subfamily F member 2
<i>DPD</i>	Dihydropyrimidiinidehydrogenaasi
<i>DPYD</i>	Dihydropyrimidine dehydrogenase
<i>EHR</i>	Electric health record, sähköinen terveystietorekisteri
<i>EPCAM</i>	Epithelial cell adhesion molecule
<i>ESHG</i>	European Society of Human Genetics
<i>F2F</i>	Face-to-face, kasvotusten
<i>FBN1</i>	Fibrillin 1
<i>FH</i>	Familiaarinen hyperkolesterolemia
<i>fP-Kol</i>	Kokonaiskolesteroli
<i>FII</i>	Hyytymistekijä II, protrombiini
<i>FV</i>	Hyytymistekijä V, Faktori V Leiden
<i>GA4GH</i>	Global Alliance for Genomics and Health
<i>GC</i>	Genetic counselor, geneettinen neuvoja

GDPR	General Data Protection Regulation
GT	Sirupohjainen genotyyppaus
hATTR	Perinnöllinen transtyretiini amyloidoosi
HBOC	Hereditary Breast and Ovarian Cancer, perinnöllinen rinta- ja munasarjasyöpä
HHT	Hereditaarinen hemorraginen telangiektasia
HL	Hoitava lääkäri
<i>IFNL3</i>	Interferon lambda 3
<i>LDLR</i>	Low density lipoprotein receptor
<i>LOX</i>	Lysyl oxidase
LS	Lynchin syndrooma
MH	Pahalaatuinen hypertermia
<i>MLH1</i>	mutL homolog 1
<i>MSH2</i>	mutS homolog 2
<i>MSH6</i>	mutS homolog 6
<i>MYH11</i>	Myosin heavy chain 11
<i>MYLK</i>	Myosin Light Chain Kinase
N/A	Not applicable, ei sovellettavissa
<i>NBN</i>	Nibrin
<i>NF1</i>	Neurofibromin 1
NSGC	National Society of Genetic Counselors
OTC	Ornitiinitranskاربامylaasi
<i>PALB2</i>	Partner and Localizer of BRCA2
<i>PCSK9</i>	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PGx	Farmakogeneettinen
<i>PMS2</i>	PMS1 homolog 2
<i>PRKG1</i>	Protein kinase cGMP-dependent 1
PRS	Polygenic risk score, polygeeninen riskiluku
<i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homolog
SFMPP	The French Society of Predictive and Personalized Medicine
SGP	Sekvensointigeenipaneeli
<i>SLCO1B1</i>	Solute carrier organic anion transporter family member 1B1

<i>SMAD3</i>	SMAD family member 3
<i>SGP</i>	Sekvensointigeenipaneeli
<i>SNP</i>	Single nucleotide polymorphism, yhden nukleotidin polymorfismi
<i>STK11</i>	Serine/threonine kinase 11
<i>T2D</i>	Tyypin 2 diabetes
<i>TGFB2</i>	Transforming growth factor beta 2
<i>TGFBR1</i>	Transforming growth factor beta receptor 1
<i>TGFBR2</i>	Transforming growth factor beta receptor 2
<i>TP53</i>	Tumor protein p53
<i>TPMT</i>	Thiopurine S-methyltransferase
<i>TTR</i>	Transthyretin
<i>UGT1A1</i>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1
<i>UNESCO</i>	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
<i>VKORC1</i>	Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1
<i>VTE</i>	Venous thromboembolism, laskimotukos
<i>VUS</i>	Variant of unknown significance, merkitykseltään epäselvä variantti
<i>WES</i>	Whole exome sequencing, koko eksomin sekvensointi
<i>WGS</i>	Whole genome sequencing, koko genomin sekvensointi

1 JOHDANTO

Biopankit keräävät ja säilyttävät biologisia näytteitä ja niiden näytteenantajaan liittyvää terveystietoa biolääketieteellistä tutkimusta varten. Biopankkiaineistot eroavat perinteisistä tutkimusnäytekokoelmista siten, että biopankkiin ei kerätä näytteitä vain yhteen tutkimukseen, vaan biopankissa olevaa näytemateriaalia hyödyntäen tulee olla mahdollista vastata tutkimustarpeisiin mahdollisimman laajasti ja pitkällä aikajänteellä. Tehdessään tutkimusta biopankkinäytteillä tutkijat myös sitoutuvat palauttamaan näytteistä analysoidut tiedot, kuten esimerkiksi genomitiedon, takaisin biopankkiin. Näin biopankin ylläpitämä tietovaranto rikastuu. Kun genomitietoa analysoivat tutkimukset yleistyvät ja data palautuu biopankkeihin, tulee niistä lähitulevaisuudessa merkittävä geneettisen tiedon lähde. Sairaalabiopankit on Suomessa rakennettu terveydenhuollon yhteyteen, mikä luo erinomaiset edellytykset biopankkitutkimusten tulosten hyödyntämiselle kliinisessä toiminnassa osana terveydenhuoltoa. Biopankkitutkimukset voivat merkittäväällä tavalla edistää yksilöllistettyä lääketiedettä, mikäli tutkimuksista kertyneitä tuloksia hyödynnetään näytteenantajan terveyden edistämiseksi. Kun tavoitteena on muuttaa terveydenhuolto ennaltaehkäiseväksi, on biopankkitutkimusten tuottama tieto tärkeä hyödyntää mahdollisimman tehokkaasti osana kliinistä päätöksentekoa sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa.

Näytteenantajalla on oikeus saada tietoa biopankkitutkimuksessa selvinneestä terveyden kannalta merkittävästä löydöksestä. Suomen biopankkilaki 688/2012 velvoittaa pyynnöstä palauttamaan tutkimusnäytteestä määritettyä yksilön terveydentilaa koskevaa tietoa, koskien myös genomitietoa. Biopankkinäytteiden hyödyntäminen perustuu näytteiden antajilta pyydettyyn biopankkisuostumukseen ja useimmat biopankit myös kysyvät biopankkisuostumuksessa toivooko suostumuksenantaja yhteydenottoa biopankilta, mikäli biopankkitutkimuksessa paljastuu heidän terveytensä kannalta merkittävää tietoa. Yhteydenottoa tässä tapauksessa toivoo valtaosa suomalaisista biopankkinäytteen luovuttajista.

Tässä opinnäytetyössä haluttiin kirjallisuuskatsauksen avulla selvittää, mitä biopankkitoiminnassa tuotetun genomitiedon palautuksesta näytteenantajille on raportoitu kansainvälisesti. Työssä seulotaan aiheen kannalta oleellinen tutkimustieto ja selvitetään geneettisten tulosten raportoinnista koskevia käytäntöjä biopankeissa. Työn tavoitteena oli muodostaa kattava kokonaiskuva ja tätä kautta käsitys biopankkien toimintamalleista näytteenantajille palautettuihin geneettisiin tuloksiin liittyen. Ymmärrys siitä, mitä genomidataa on hyödyllistä palauttaa, mikä tiedon merkitys on näytteenantajalle ja terveydenhuoltojärjestelmälle sekä tuntemus käytännön toimintamalleista genomidatan hyödyntämiseksi yksilötasolla on oleellista biopankkitoiminnan kehittämisen kannalta.

2 TEOREETTINEN VIITEKEHYS

2.1 Biopankit ja biopankkitutkimukset

Biopankit keräävät ja säilyttävät biologisia näytteitä suostumuksenantajilta muodostaen ihmisperäisten näytteiden kokoelmia (Fimea n.d.a.). Suostumuksenantajista voidaan kerätä paitsi verinäytteitä, myös erilaisia kudospäytteitä, virtsaa tai soluja. Näytteisiin yhdistetään suostumuksenantajaan liittyvää terveystietoa biolääketieteellistä tutkimuskäyttöä varten. Suomessa toimii tällä hetkellä yksitoista biopankkia, joista kuusi on ns. sairaalabiopankkeja; Helsingin Biopankki, Auria Biopankki, Tampereen Biopankki, Keski-Suomen Biopankki, Itä-Suomen Biopankki ja Biopankki Borealis. Näiden lisäksi myös Arctic Biopankki toimii alueellisena biopankkina. Kansallisina biopankkeina toimivat THL Biopankki, Veripalvelun Biopankki, Terveystalon Biopankki sekä Hematologinen Biopankki FHRB keräten näytteitä koko Suomesta. Biopankkikenttä voidaan jakaa myös julkisiin biopankkeihin, joihin kuuluvat sairaalabiopankit, THL Biopankki ja Arctic Biopankki sekä yksityisiin biopankkeihin, joita ovat Veripalvelun biopankki, Terveystalon Biopankki ja FHRB. (Fimea n.d.b.; HE 247/2022 vp) Biopankkien toimintaa ohjaa Suomessa vuonna 2013 voimaan tullut Biopankkilaki 688/2012, jossa säädetään biopankkitoiminnan harjoittamisen edellytyksistä.

Biopankit toimivat osana tutkimusinfrastruktuuria, jolla edistetään kerättyjen näytteiden ja niihin liittyvien terveystietojen käyttöä erityisesti tutkimustarkoituksissa (HE 247/2022 vp). Näytteiden hyödyntäminen tutkimuksissa perustuu näytteenantajilta pyydettyyn biopankkisuostumukseen, jonka perusteella näytteitä ja tietoja voidaan käyttää tulevaisuudessa, tarkemmin rajaamattomissa tutkimustarkoituksissa. Näytteitä ja niihin liittyviä terveystietoja hyödynnetään biopankkitutkimuksissa terveyden edistämiseksi, tautimekanismien ymmärtämiseksi sekä terveyden- ja sairaanhoidossa käytettävien tuotteiden tai hoitokäytäntöjen kehittämiseksi (Fimea n.d.a.). Biopankit eroavat perinteisistä tutkimusnäytekokoelmista siten, että biopankkiin kerättävää näytemateriaalia voidaan käyttää laajasti ja pitkällä

aikajänteellä eri tutkimustarpeisiin yksittäisen tutkimuksen sijaan. Erityispiirteinä biopankkitutkimuksissa myös on, että tehdessään tutkimusta biopankkinäytteillä tutkija sitoutuu palauttamaan näytteistä analysoidut tiedot takaisin biopankkiin tutkimuksen päätyttyä, jolloin tieto on edelleen hyödynnettävissä myös muihin tutkimuksiin. Biopankkeihin kertyvä palautettu tutkimustieto kattaa eri tietotyyppejä laajalti, sillä tutkimuskysymykset ja käytetyt menetelmät biopankkitutkimuksissa vaihtelevat. Kertyvän tutkimustiedon myötä biopankkien ylläpitämät tietovarannot rikastuvat. Biopankkien laajat tietoaaineistot ja tutkimustiedon yhdistäminen muuhun terveystietoon mahdollistavat uusien havaintojen tekemisen ja niiden edelleen hyödyntämisen ihmisten terveyden ja hyvinvoinnin edistämiseksi.

2.1.1 Yksilöllistetty lääketiede ja biopankit

Yksilöllistettyä lääketiedettä kuvataan sanonnalla ”oikea hoito oikeaan aikaan oikealle potilaalle” (Carpén & Hautalahti 2019). Yksilöllistetyn lääketieteen avulla voidaan edistää terveyttä ennaltaehkäisemällä ja puuttamalla sairauksien merkkeihin mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, tarkentaa ja nopeuttaa diagnooseja, tehostaa oikean hoidon valintaa ja ennen kaikkea tarjota kullekin potilaalle sopivaa seurantaa ja ohjeistusta (Mathur & Sutton 2017). Näin yksilöllistetty lääketiede vie kohti vaikuttavampaa hoitoa (Laitinen ym. 2020). Sairauksien ennaltaehkäisyn merkityksen korostuessa biopankkitutkimusten tuottama tieto olisi tärkeä hyödyntää mahdollisimman tehokkaasti terveydenhuollossa osana kliinistä päätöksentekoa, sillä biopankkitutkimukset voivat merkittäväällä tavalla osaltaan edistää yksilöllistettyä lääketiedettä (Laitinen ym. 2020; Lekstutiene ym. 2021).

2.1.2 Biopankkisuostumus ja oikeus saada tietoja

Biopankkisuostumuksen antaminen ja näytteen luovuttaminen on aina täysin vapaaehtoista ja sen tulee perustua riittävään informaatioon (Fimea n.d.c.). Suomessa biopankkilain säätelemä suostumus on ns. laaja suostumus, jossa ei

yksilöidä, missä tutkimuksissa näytteitä ja tietoja tullaan tulevaisuudessa käyttämään (HE 247/2022 vp). Suostumus annetaan kirjallisesti ja sitä voi halutessaan rajata tai sen voi myöhemmin peruuttaa (Fimea n.d.c.).

Biopankkinäytteenantajalla on oikeus saada tietoja näytteensä käytöstä (Biopankkilaki 688/2012). Suomen biopankkilain 39 § takaa suostumukseenantajille oikeuden saada tietää mitä näytteitä ja tietoja heistä on biopankissa sekä mihin tutkimusprojekteihin niitä on biopankista luovutettu. Lisäksi biopankkeja rekisterinpitäjinä koskee EU:n yleisen tietosuojasetuksen (engl. General Data Protection Regulation, GDPR) rekisteröidyille takaamat oikeudet koskien pääsyä ja mahdollisuutta hallinnoida henkilökohtaisia tietojaan (GDPR 2016/679). Näytteenantajalla on myös halutessaan oikeus saada tietoa biopankkitutkimuksessa selvinneestä terveyden kannalta merkittävästä löydöksestä. Biopankkilain 39 §:n 2 momentti velvoittaa pyynnöstä palauttamaan näytteenantajalle hänen terveydentilaansa koskevan näytteestä määritetyn tiedon. Lain mukaan henkilölle on tietoa annettaessa tarjottava mahdollisuus saada selvitys tiedon merkityksestä. Myös GDPR:n mukaan henkilöllä on pyynnöstä oikeus saada itsestään rekisterissä oleva tieto. Biopankkisuostumuksessa näytteenantaja ilmaisee kantansa siihen, voiko biopankki olla yhteydessä ilmoittaakseen näytteestä selvinneestä, terveyden kannalta merkittävästä löydöksestä. Helsingin Biopankin selvityksessä näytteenantajalle kerrotaan, ettei tutkimuksista kuitenkaan yleensä ole odotettavissa omakohtaista hoidollista hyötyä (Helsingin Biopankki n.d.). Silti noin 99 % Helsingin Biopankille suostumuksen antaneista vahvistaa haluavansa vastaanottaa terveytensä kannalta merkittävää tietoa, mikäli sellaista tutkimuksissa ilmenee (Manninen ym. 2019, 7).

2.1.3 Tutkimustulosten palauttaminen

Biopankkiin palautuneen tutkimustiedon yhdistäminen näytteenantajaan mahdollistaa yksilöllisten tutkimustulosten palauttamisen. Yksilöllisillä tutkimustuloksilla tarkoitetaan sekä biopankkitutkimuksissa ilmenneitä löydöksiä, jotka liittyvät tutkimuksen kysymyksenasetteluun että sattuma- ja

sekundäärilöydöksiä, joiden selvittäminen ei ollut alkuperäisen tutkimuskysymyksen tavoitteena (Vears ym. 2021). Biopankkinäytteistä todettujen löydösten palauttaminen näytteenantajille voi perustua joko suostumukseen, eli ns. opt-in malliin, tai kiello-oikeuteen, eli ns. opt-out malliin. Opt-in mallissa näytteenantaja erikseen ilmaisee, mikäli hän haluaa vastaanottaa kliinisesti merkittävää tietoa. Jos suostumusta ei ole annettu, ei tietoa voida palauttaa. Opt-out mallissa sen sijaan tieto palautetaan, mikäli näytteenantaja ei ole tätä erikseen suostumuksessa kieltänyt. Suomen biopankeissa on käytössä opt-in malli. Biopankkitutkimustulosten palauttamisessa näytteenantajille voidaan menetellä proaktiivisesti tai passiivisesti. Proaktiivisessa palautuksessa tuloksia seulotaan aktiivisesti ennalta määritettyjen kriteereiden mukaisesti. Jos terveydelle merkittäviä löydöksiä ilmenee näytteestä, niistä ilmoitetaan näytteenantajille, mikäli tämä on suostumuksessa ilmaissut tahtonsa vastaanottaa tuloksia. Passiivisessa palautuksessa tuloksia annetaan yksittäisille näytteenantajille ainoastaan hänen pyynnöstään, eli näytteenantajan tulee itse toimia aktiivisesti tuloksia saadakseen. Suomen biopankkilain 39 § velvoittaa biopankkeja passiiviseen toimintatapaan.

Vaikka tutkimustulosten palauttamisesta näytteenantajalle säädetään biopankkilaisissa ja osin myös GDPR:ssa, vaatii tulosten palauttaminen eettistä pohdintaa siitä, minkälaiset tulokset voidaan tai tulee kommunikoida tutkittavalle tiedonsaantioikeuden mukaisesti samalla estäen väärinymmärrykset ja turhan huolen. Virallista ohjeistusta biopankkitutkimustulosten palauttamiseen ei ole ja biopankkien julkisesti saatavilla olevissa dokumenteissa käsitellään harvemmin yksilöllisten tutkimustulosten palautusta näytteenantajille (Johnson ym. 2012). Vaikka biopankkilaki velvoittaa pyydettyä palauttamaan suostumuksenantajan näytteestä määritetyt tiedot, eivät biopankkitutkimuksissa syntyvät tulokset ole virallista terveystietoa. Biopankkitoiminnassa ei ole kyse terveydenhuollon palvelusta vaan tutkimuksen tukemisesta, sillä biopankit eivät sellaisenaan ole terveydenhuollon ammattiyksiköitä, jotka osallistuisivat potilaan hoitoon ja diagnostiikkaan. Näytteistä määritetyt tutkimustulokset voivat kuitenkin tukea kliinistä päätöksentekoa ja olla hyödynnettävissä terveydenhuollossa.

Useissa tutkimuksissa on pohdittu biopankkien velvollisuutta informoida näytteenantajaa tutkimuslöydöksistä. Vastavuoroisuus ja molemminpuolinen hyöty näytteensä luovuttaneiden ja biopankkien välillä on noussut esille yhtenä perusteluna tulosten palauttamiselle. Tutkimustulosten palauttaminen näytteenantajille osoittaa kunnioitusta sekä arvostusta ja voi lisätä luottamusta biopankkitoimintaa kohtaan (Beskow ym. 2012). Julkisin varoin rahoitetuilla biopankeilla voidaan jopa katsoa olevan julkinen vastuu terveydelle merkityksellisten tutkimuslöydösten raportoinnista näytteenantajille (Wolf ym. 2012). Näytteistä riippuvaisilla biopankeilla ja tutkijoilla voidaan myös ajatella olevan velvollisuus kommunikointiin ja vastavuoroisuuteen näytteenantajaa kohtaan (Beskow & Smolek 2009). Biopankkeihin näytteensä luovuttaneet henkilöt haluavat ja jopa olettavat saavansa tietoa tutkimuslöydöksistä, etenkin mikäli tutkimuksessa löytyy jotain terveyden kannalta vakavaa (Murphy ym. 2008; Beskow & Smolek 2009; Wolf ym. 2012). Tutkimustiedon palauttaminen on kuitenkin nähty pikemminkin eettisenä kuin oikeudellisena velvoitteena (Clayton ym. 2012). Voidaan katsoa olevan epäkunnioittavaa käyttää vapaaehtoisten luovuttajien näytteitä tieteellisen tiedon muodostamiseen ilman, että heille itselleen annetaan mahdollisuus saada tieto tutkimuksessa esiin tulleista löydöksistä (Shalowitz & Miller 2005; Murphy ym. 2008). Tutkimustulosten palauttaminen kunnioittaa osallistujien itsemääräämisoikeutta antaen mahdollisuuden huomioida tulokset heidän henkilökohtaisessa päätöksenteossansa. On myös esitetty, ettei yksilöllisiä tuloksia tulisi pitää salassa, mikäli niiden perusteella henkilö on välittömässä riskissä. (Shalowitz & Miller 2005)

2.2 Genomitieto ja geneettiset tutkimukset

Genomitiedolla tarkoitetaan ihmisen perimästä saatua tietoa, eli geneettistä tietoa. Genomitieto koostuu perimän rakenteen vaihteluista ja sen sisältämien geenien muutoksista saatavasta tiedosta. Yleisesti genomitiedosta puhutaan silloin, kun perimästä on määritetty yksittäisiä geenejä laajempia alueita, kuten eksomi tai koko genomi. Genominlaajuisina molekyyli-genetiikan tutkimusmenetelminä käytetään nykyisin mikrosirumenetelmällä tuotettua

genotyyppaustietoa (GT), koko eksomin sekvensointia (WES) ja koko genomien sekvensointia (WGS). Mikrosirulla genotyyppitetaan ennalta määritettyjä geneettisiä variantteja, joita vastaan sirulle on suunniteltu koettimia. Eksomisekvensoinnissa määritetään eksomin, eli proteiinien ohjeina toimivien geenialueiden sekvenssi, kun taas koko genomien sekvensoinnissa tuotetaan sekvenssitieto koko genomista, eli myös geenien välisistä alueista sekä geenien sisäisistä introneista. Näiden menetelmien lisäksi käytössä on myös erilaisia sekvensointigeenipaneelitutkimuksia (SGP), joissa määritetään tiettyjen ennalta valittujen kliinisesti merkittävien geenien sekvenssit. Eri menetelmillä tuotettu genomitieto vaihtelee laajuudeltaan sekä luotettavuudeltaan ja tämän myötä myös käyttötarkoituksiltaan. Mikrosiruteknologia ja laajat sekvensointimenetelmät mahdollistavat satojentuhansien yksittäisten perimän variaatioiden, eli geneettisten varianttien samanaikaisen määrittämisen. Sekvensoinnissa voidaan tunnistaa valtaosa kaikista geneettisistä muutoksista, nykyään usein myös kopiolumuutokset. Sen sijaan sirupohjaisilla genotyyppausmenetelmillä voidaan todeta vain ne geenivariantit, joiden tunnistamiseen sirulla on koettimet.

Sairastumisriskiin vaikuttavat sadat, jopa tuhannet geneettiset variantit, jotka osittain selittävät myös yksilöllisiä hoitovasteita (Voipio-Pulkki ym. 2017). Yksilöllisten geneettisten muutosten tunnistaminen auttaa sairauksien arvioinnissa, diagnosoinnissa ja lääkehoidon valinnassa. Geneettiset tutkimukset ovat yleistyneet ja nopeasti kehittyvät genomianalytiikan menetelmät tuottavat kasvavan määrän geneettistä tietoa; arviolta jo 60 miljoonan henkilön genomitietoa on tuotettu terveydenhuoltojärjestelmissä maailmanlaajuisesti vuoteen 2025 mennessä (Birney ym. 2022). Yleistynyt geneettinen tieto vie lääketiedettä kohti yksilöllistetympää täsmälääketiedettä, kun genomitietoa hyödynnetään yksilöiden tai ryhmien ominaisuuksien ja sairauksien tunnistamiseen sekä ennustamiseen. Genomitiedon laaja-alainen hyödyntäminen parantaa myös hoidon laatua ja turvallisuutta (Porkka ym. 2017). Geneettisen tiedon laajamittainen käyttö siirtyykin yhä enemmän sairauksien diagnostiikassa tehtävistä geenitesteistä hoidon kohdentamiseen, lääkehoidon valintaan sekä riskiprofilointiin (Voipio-Pulkki ym. 2017). Suomen sosiaali- ja terveysministeriö on julkaissut päivitetyn kansallisen genomistrategian, jonka

visiona on ”parempaa terveyttä genomitiedon avulla” (Suomen genomistrategia 2023, 6). Strategian mukaan terveyden edistäminen ja sairauksien hoito tullaan tulevaisuudessa yhä kasvavassa määrin suunnittelemaan yksilöllisesti perimästä saatavan tiedon avulla.

2.2.1 Geneettiset tutkimukset

Geneettisten tutkimusten, löydösten ja kliinisen merkityksen kirjo on suuri; aina korkean riskin geenimutaatioista matalan riskin alttiuksiin. Yksittäisten suurivaikutteisten geneettisten varianttien eli ns. monogeenisten tautimutaatioiden tutkiminen on yleistä perinnöllisten sairauksien ja oireyhtymien diagnostiikassa. Monogeeniset tautimutaatiot ovat harvinaisia korkean sairastumisriskin patogeenisiä varianteja, joihin liittyy selkeä näyttö tautia aiheuttavasta vaikutuksesta. Näitä selvitetään terveydenhuollon diagnostisten geenitutkimusten avulla akkreditoituissa laboratorioissa, joiden tutkimusten korkea laatu on varmennettu ja dokumentoitu. Jonotusajat terveydenhuollossa tehtäviin geneettisiin tutkimuksiin ovat usein pitkiä ja tutkimustulosten valmistuminen voi kestää kuukausia. Monet geneettiset menetelmät, erityisesti laajat sekvensointitutkimukset, ovat lisäksi edelleen varsin kalliita (Tanner ym. 2019). Näin ollen geneettisiä tutkimuksia tehdään julkisessa terveydenhuollossa edelleen varsin pienelle osalle potilaista.

Geneettisiä tutkimuksia käytetään paitsi harvinaisten perinnöllisten sairauksien diagnosointiin, myös tunnistamaan sairastumisalttiuksia tilanteissa, joissa geenimuutos aiheuttaa tavallista suuremman riskin jollekin tilalle tai sairaudelle (Kääriäinen & Aittomäki 2020). Genomitiedosta voidaan analysoida näitä väestössä yleisimpiä matalan- tai keskitasonriskin aiheuttavia väestössä yleisimpiä geneettisiä varianteja. Tällaisia alttiustutkimuksia ovat esimerkiksi tukostaipumusta lisäävät hyytymistekijä V (*FV*) -geenin, eli myös faktori V Leideniksi kutsutun mutaation ja hyytymistekijä II (*FII*) protrombiinin geenivirheet sekä laktoosi-intoleranssia aiheuttava laktaasigeenin säätelyalueen variantti. Nämä ovat korkean riskin tautimutaatioita huomattavasti yleisempiä; FV esiintyy noin 3 %:lla ja FII noin 1 %:lla suomalaisväestöstä (Mustajoki 2022), kun taas 18

%:lla suomalaisista on laktoosi-intoleranssia aiheuttava geenimuoto (Schwab 2023). Alttiustutkimuksia tehdään usein perusterveydenhuollossa, eivätkä ne vaadi perinnöllisyyslääkärin neuvontaa.

Genomitietoa voidaan myös hyödyntää tavallisten monitekijäisten polygeenisten kansantautien, kuten esimerkiksi sepelvaltimotaudin, diabeteksen ja monen syövän, riskiprofiloinnissa. Monitekijäisten tautien taustalla ovat paitsi ympäristötekijät ja elintavat, myös perintötekijät. Useimpiin sairauksiin ja niiden alttiuksiin vaikuttaa suuri määrä sekä altistavia että suojaavia geneettisiä variaatioita, joiden kunkin yksittäinen vaikutus sairauteen on pieni, mutta yhteisvaikutus usein merkittävä. Yhdistämällä näiden geenivarianttien vaikutukset voidaan henkilölle määrittää yksilöllinen polygeeninen riskiluku (engl. polygenetic risk score, PRS), joka kuvaa henkilön perinnöllistä riskiä tietyille ominaisuudelle tai taudille. Polygeenisiin riskilukuihin perustuvassa riskiarviossa analysoidaan usein tuhansien tai jopa miljoonien geenivarianttien yhteisvaikutus, jolloin saadaan luotua yksilöllinen PRS-arvo. (Perola ym. 2019) PRS-määrittämiä ei ainakaan vielä toistaiseksi tehdä julkisessa terveydenhuollossa Suomessa.

Perinnölliset tekijät vaikuttavat myös useiden lääkehoitojen tehoon sekä turvallisuuteen ja perimän on arvioitu selittävän 20–30 % poikkeavista lääkevasteista (Pennanen ym. 2021). Farmakogeneettisissä (engl. pharmacogenomic, PGx), eli PGx-tutkimuksissa, analysoidaan lääkkeiden aineenvaihduntaan liittyviä yksilöllisiä ominaisuuksia, jotka voivat vaikuttaa lääkeaineen tehoon tai haittavaikutuksiin. Tutkimusten avulla lääkkeiden haittavaikutuksia voidaan ennustaa, annostelua tarkentaa ja lääkehoitoja kohdentaa henkilöille, jotka hyötyvät niistä. Jo yli 140 lääkeaineen valmisteyhteenvedossa esitetään käyttöä ohjaavaa farmakogeneettistä tietoa (Porkka ym. 2017). Farmakogenomiikan kliininen käyttö on lisääntynyt, vaikkakin PGx-tutkimuksia hyödynnetään vielä harvoin lääkehoitopäätöksissä (Porkka ym. 2017; Pennanen ym. 2021). On kuitenkin esitetty, että farmakogeneettiset variantit voisi selvittää aina genomilaajuisten tutkimusten yhteydessä (Kääriäinen & Aittomäki 2020).

2.2.2 Geneettinen seulonta

Seulonassa etsitään sairautta tai sairastumisriskiä oireettomilta henkilöiltä. Ennustavan, eli prediktiivisen geneettisen testauksen avulla pyritään selvittämään sellaisten geenivarianttien esiintymistä, jotka aiheuttavat tai altistavat henkilön tietylle sairaudelle. Genomitiedon perusteella tehtävät seulontatutkimukset voidaan jakaa kolmeen ryhmään; korkeassa riskissä olevien henkilöiden tutkimuksiin, genomiikkaan pohjautuviin tietyn kohderyhmän seulontaohjelmiin sekä opportunistiseen seulontaan. Prediktiivinen testaus voidaan tehdä suvussa esiintyvän perinnöllisen sairauden vuoksi. Tällöin geneettinen riskiprofilointi kohdistuu korkeimmassa sairastumisriskissä olevien yksilöiden tutkimuksiin. Genomitietoon pohjautuvien seulontaohjelmien tavoitteena on sen sijaan systemaattisesti tutkia geenivariantteja tietyssä ennalta määritetyssä kohderyhmässä tunnistaa sairastumisriskissä olevia yksilöitä, joille voidaan tarjota kliinisiä toimia riskin pienentämiseksi. (Murray ym. 2018)

Usein geneettisille seulontatutkimuksille pidetään edellytyksenä, että tutkittu geenivirhe aiheuttaa merkittävän sairastumisriskin ja taudin ehkäisyyn on olemassa tehokas hoito tai ennaltaehkäiseviä toimia (de Wert ym. 2021). Opportunistisesta seulonnasta puhutaan tarkoittaessa oheislöydöksiä, kun testaus on alun perin tehty jonkin muun indikaation vuoksi (Murray ym. 2018). Opportunistinen seulonta eroaa tavallisesta seulonnasta siinä, että seulontaan valikoituu henkilöt, joista jonkin muun syyn, kuten biopankkitutkimuksen vuoksi, on tuotettu geneettistä dataa (de Wert ym. 2021). Terveiden kannalta merkittäviä odottamattomia löydöksiä kutsutaan sekundäärilöydöksiksi (engl. secondary finding) tai sattumalöydöksiksi (engl. incidental finding). Vaikka molemmilla termeillä tarkoitetaan alkuperäiseen tutkimustarkoitukseen liittymättömiä odottamattomia löydöksiä, eroavat ne siinä, että sekundäärilöydöksiä seulotaan aktiivisesti, kun taas sattumalöydökset todetaan nimensä mukaisesti sattumalta (de Wert ym. 2021). Näin ollen sekundäärilöydös terminä kuvaa paremmin tilannetta silloin, kun terveydelle merkityksellisiä geneettisiä variantteja seulotaan biopankkitutkimuksissa tuotetusta tiedosta (Lekstutiene ym. 2021).

2.2.3 Perinnöllisyysneuvonta

Perinnöllisyysneuvontaa tarjotaan useimmiten henkilölle, jolla on todettu tai jolla epäillään olevan riski tietyille perinnölliselle sairaudelle tai geneettiselle poikkeavuudelle. Usein kyse on potilaasta, jonka sairauden taustasyitä tutkitaan tarkemmin, tai potilaan lähisukulaisesta, jonka geneettistä alttiutta selvitetään. Perinnöllisyysneuvonnassa henkilöä neuvotaan sairauden kehittymisen todennäköisyydestä, periytymisestä, merkityksestä, ennaltaehkäisystä ja hoidosta (Yang & Kim 2018). Kyseessä on prosessi, jossa neuvottavaa autetaan ymmärtämään sekä sopeutumaan geneettisten tekijöiden aiheuttamiin lääketieteellisiin-, psykologisiin- ja perhevaikutuksiin (Resta ym. 2006). Perinnöllisyysneuvonnan tarkoituksena on varmistaa, että neuvottavalla on tarvittavat tiedot tehdäkseen itsenäisiä päätöksiä. Tähän sisältyy paitsi ymmärrys sairauden taustalla olevasta geenivirheestä tai geneettisestä riskistä ja sen periytyvyydestä, myös geneettisen tiedon vastaanottamisen seuraamusten ymmärtäminen (Clarke 2019, 19). Merkittävänä erityispiirteenä geneettisessä tiedossa on sen sukuun liittyvä ulottuvuus; geneettisissä löydöksissä tiedolla voi olla konkreettinen vaikutus tutkittavan sukulaisiin. Löydös ei välttämättä kosketa ainoastaan tutkittavaa, vaan usein myös hänen lähisukulaistensa, kuten lasten, sisarusten ja vanhempien, sekä mahdollisten tulevien jälkeläisten terveyttä. Perinteinen perinnöllisyysneuvonta on keskittynyt tietyn kohdegeenin aiheuttamaan sairastumisriskiin. Laajojen sekvensointitutkimusten myötä löydöksiä todetaan yhä useammin monissa eri geeneissä, jolloin tulosten tulkinta ja niihin liittyvä neuvonta monimutkaistuu. Sekvensointitutkimusten yleistyessä ja tutkimusmenetelmien lisääntyessä neuvonnan vaatimukset kasvavat; osaamista tulee olla niin iturata- kuin somaattisista mutaatioista sekä paitsi monogeenisistä, myös monitekijäisistä sairauksista (Yang & Kim 2018).

National Society of Genetic Counselors (NSGC) on määritellyt perinnöllisyysneuvontaan sisältyväksi sairaus- ja sukhistorian selvittämisen sairastumisriskin arvioimiseksi, tiedon tarjoamisen koskien sairauden tai poikkeavuuden periytymistä, testausta, hoitoa, ennaltaehkäisyä ja tutkimusta sekä ohjauksen tietoisten päätöksen ja sopeutumisen tukemiseksi (Resta ym. 2006). Perinnöllisyysneuvontaan sisältyy diagnoosin tekeminen anamneesin,

suvun sairaushistorian sekä geneettisten tutkimusten avulla, sairastumisen ja periytyminen riskinarviointi sekä kommunikaatio ja tuki (Yang & Kim 2018). Neuvonnassa annetaan tietoa mm. todetusta tai epäilystä geneettisestä muutoksesta, sen aiheuttaman sairauden geneettisistä mekanismeista, ennusteesta, toistumisriskistä, sukulaisten tutkimisen tarpeesta sekä mahdollisuudesta vertaistukeen (Tanner ym. 2019). Myös psykososiaalinen arviointi ja tuki on tärkeä osa perinnöllisyysneuvontaa (Trepanier ym. 2004).

Geneettisissä tutkimuksissa erityistä huomiota tulee kiinnittää tutkittavan etukäteisinformointiin ennen testin teettämistä. Tietoa annetaan testauksen hyödyistä, haitoista sekä rajoitteista ja testausta harkitsevaa autetaan pohtimaan testin merkitystä useasta näkökulmasta samalla varmistaen, että hänellä on ymmärrys tilanteesta (Tanner ym. 2019; Kääriäinen & Aittomäki 2020). Tärkeää on, että jokaisella on mahdollisuus tehdä itsenäinen päätös geneettiseen tutkimukseen osallistumisesta. Henkilö voi halutessaan antaa tietoon perustuvan suostumuksen geneettisen muutoksen selvittämisestä, mutta samalla tulee kunnioittaa mahdollista näkemystä ja oikeutta olla tietämättä (Tanner ym. 2019). Perinnöllisyysneuvontaa annetaan myös geneettisen tutkimustuloksen valmistuttua. Tuloksen kuulemisen yhteydessä annettavaan neuvontaan pyritään varaamaan riittävästi aikaa, jonka lisäksi neuvottava saa tueksi myös kirjallisen neuvontatekstin (Tanner ym. 2019). Vakavan taudin riskin aiheuttavien geenimuutosten ollessa kyseessä, neuvonnassa huomioidaan erityisesti psykososiaaliset vaikutukset, joita testaus voi aiheuttaa paitsi yksilölle, myös hänen perheelleen (Murray ym. 2018). Tieto korkeasta geneettisestä riskistä sairastua vakavaan tautiin voi aiheuttaa ahdistusta ja psyykkisen kuormituksen, jonka vuoksi neuvottava tarvitsee ohjausta ja tukea. Perinnöllisyysneuvonnan ja psykososiaalisen tuen avulla ahdistus voidaan saada hallintaan, jolloin henkilö pystyy sopeutumaan tilanteeseen. Suomalaisissa Lynch suvuissa tehdyissä tutkimuksissa geenivirheen kantajien ahdistuspistemäärät laskivat perinnöllisyysneuvonnan jälkeen normaalin tuloksen saaneiden tasolle jo kuukaudessa tuloksen saamisesta ja pysyivät matalalla tasolla vuoden ja seitsemän vuoden kuluttua testauksesta (Aktan-Collan ym. 2001; Aktan-Collan ym. 2013). Sama ahdistustason lasku on osoitettu myös *BRCA*-mutaatioita kantavilla viiden vuoden seurannassa (Van Oostrom ym. 2003).

Perinteisesti perinnöllisyysneuvontaa on annettu neuvontakäynnillä kasvotusten, ns. face-to-face (F2F) neuvontana. Kasvotusten annettava neuvonta mahdollistaa parhaiten neuvottavan sekä verbaalisten että nonverbaalisten eleiden havaitsemisen (Trepanier ym. 2004). Neuvonta voidaan kuitenkin toteuttaa myös puhelinneuvonnalla tai kirjallisesti esim. neuvontakirjeellä (Tanner ym. 2019). Geneettiseen tietoon liittyvää perinnöllisyysneuvontaa annetaan Suomessa lähinnä kliinisen genetiikan yksiköissä perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäreiden ja perinnöllisyyshoitajien toimesta. Monissa muissa maissa geneettiseen tietoon liittyvää neuvontaa antavat näiden lisäksi myös erityisesti perinnöllisyysneuvontaan koulutettu ammattiryhmä, ns. geneettiset neuvojat (engl. genetic counselor, GC) (Kääriäinen & Aittomäki 2020). Geneettisen neuvonnan tarpeen kasvaessa kaikki neuvonta ei välttämättä vaatisi perinnöllisyyslääkärinä (Clarke 2019, 7), mutta geneettisten neuvojien ammattikuntaa ei Suomessa kuitenkaan toistaiseksi ole. Genomitiedon lisääntyessä perinnöllisyysneuvonnan rinnalle olisi tarve geneettiselle neuvonnalle laajemmin.

2.3 Biopankkeihin kertyvä genomitieto

Genomitietoa tuottavien biopankkitutkimusten yleistyessä ja tutkimuksissa tuotetun datan palautuessa biopankeista tulee lähitulevaisuudessa merkittävä geneettisen tiedon lähde. Pelkästään kansallisessa FinnGen-tutkimuksessa on vuoteen 2023 mennessä tuotettu genotyyppaustietoa puolen miljoonan suomalaisen biopankkinäytteestä (Palotie ym. 2019). Genomitiedon tuottamiseen käytetyissä menetelmissä on kuitenkin eroja ja biopankkeihin palautuva genomidata vaihtelee laajuudeltaan, sisällöltään ja luotettavuudeltaan riippuen tutkimuksessa käytetystä menetelmästä sekä tutkimuksen suorittajasta. Eri tutkimuksista palautuvan genomidatan laajuus määrittää pitkälti sen, mitä geneettisiä variantteja tiedosta voidaan selvittää. Kaikkia geenien poikkeavuuksia on harvoin mahdollista analysoida palautuneesta tiedosta, joten biopankeilla käytössä olevan genomitiedon avulla voidaan usein saada kiinni osa, mutta ei kaikkia, tutkittavien geenien mutaatiokantajista. Tässä suhteessa biopankkien genomitieto eroaa merkittävästi terveydenhuollon diagnostisista

tutkimuksista. Biopankkeihin kertyvän geneettisen tiedon hyödyntämistä voidaan verrata uuden sukupolven seulontaan.

Näytteenantajan oikeus saada biopankkinäytteestä määritettyä hänen terveydentilansa kannalta merkityksellistä tietoa koskee myös genomitietoa. Myös UNESCO:n ihmisen geenitietoa koskevan kansainvälisen julistuksen 13 artiklan mukaan keneltäkään ei tulisi kieltää pääsyä hänen omaan geneettiseen tietoonsa (UNESCO International Declaration on Human Genetic Data 2004). Biopankeilla voidaan nykyisen Suomen lainsäädännön ja biopankkisuostumuksen perusteella katsoa olevan jopa velvollisuus informoida näytteenantajaa todetusta korkean sairastumisriskin geenivirheestä. Tiedonantovelvollisuus ja sen rajaaminen on kuitenkin genomitiedon osalta erityisen haastavaa, sillä kyseessä on moniulotteinen tietomuoto, johon liittyy laajalti huomiota vaativia juridis-eettisiä kysymyksiä.

2.3.1 Genomitiedon hyödynnettävyys

Genomitiedolla voi olla suurikin terveydellinen merkitys biopankkinäytteenantajalle ja tietoa voidaan hyödyntää terveydenhuollossa eri tavoin. Laajojen sekvensointitutkimusten seurauksena löytyy yhä useammin geneettisiä löydöksiä (Lekstutiene ym. 2021). Väestöpohjaiset biopankit tarjoavat mahdollisuuden esimerkiksi vakavien sairauksien geneettiselle testaukselle, ja biopankkilöydösten palauttamista näytteenantajille on ehdotettu malliksi väestötason opportunistiselle geneettiselle seulonnalle (Leitsalu ym. 2021). Geneettisten tutkimustulosten palauttamiselle tutkimuksiin osallistujille alkaa olla myös kasvava eettinen ja juridinen tuki (Global Alliance for Genomics and Health 2021). Yhä useammin katsotaan, että mikäli kliinisesti merkittävä löydös todetaan tutkimuksen aikana, tulee tieto siitä välittää näytteenantajalle, joka tällaista tietoa on ilmoittanut haluavansa vastaanottaa. On esitetty, ettei biopankkikentällä tulisi niinkään käydä enää keskustelua siitä, voidaanko geneettisiä tutkimustuloksia palauttaa näytteenantajille, vaan keskittyä pohtimaan minkälaisia tuloksia tulisi palauttaa ja miten palautus toteutetaan eettiset näkökulmat huomioiden (Vears ym. 2021).

Geneettisiä löydöksiä ei ole palautettu biopankkinäytteenantajille vielä kovinkaan laajasti, johtuen pääosin tutkimusdatan korkeammasta virhetasosta verrattuna diagnostisten laboratorioden tutkimustuloksiin, geneettisen tiedon tulkinnan vaikeudesta sekä tarvittavan osaamisen ja resurssien puutteesta (Jarvik ym. 2014; Middleton ym. 2016). Myös ohjeistusta palautettavien geenilöydösten valintaan, geneettisten varianttien varmistukseen, näytteenantajien informoimiseen, rekontaktointiprosessin toteuttamiseen, tuloksen välittäjään sekä kustannusten kohdentamiseen on toistaiseksi hyvin rajallisesti (Jarvik ym. 2014). Suomen sairaalabiopankit selvittävät parhaillaan genomitiedon hyödynnettävyyttä käytännön tasolla Suomen terveydenhuollon näkökulmasta GenomiTerveys-hankkeessa.

Biopankkeihin kertyvää genomitietoa voidaan hyödyntää eri tavoin ja geneettisillä löydöksillä voi olla monenlaisia merkityksiä näytteenantajan terveyden kannalta. Tiedosta on mahdollista analysoida ja raportoida tulokset niiden geenien osalta, joiden tiedetään aiheuttavan näytteenantajan oirekuvaan sopivia sairauksia, eli ns. primäärilöydöksiä. Sairaalabiopankkien näytteenantajista merkittävä osa on erikoissairaanhoidon asiakkaita ja tieto näytteestä todetusta geenivirheestä voi antaa selityksen taudin puhkeamiselle. Genomitiedosta voidaan halutessa tutkia myös laajasti erilaisia terveysriskejä tai alttiuksia sairauksille sekundaarilöydösinä, eli näytteenantajalla mahdollisesti tunnistettuun sairauteen liittymättöminä. Genomidatan analysointia, erityisesti silloin kun sitä on jo valmiiksi tuotettuna, onkin ehdotettu hyödynnettävän näytteenantajien sairausriskin arvioissa (Leitsalu ym. 2021). Genomitiedosta on mahdollista prediktiivisesti tunnistaa henkilöitä, jotka kantavat sairastumisriskiä merkittävästi nostavaa geenivarianttia, ja näin genomitietoa voidaan hyödyntää myös terveiden näytteenantajien terveyden edistämiseksi. Tämä mahdollistaa riskiryhmässä olevien henkilöiden aiemman tunnistamisen, josta on hyötyä seuranta ja ehkäiseviä toimenpiteitä ajatellen (Aittomäki 2018). Kohonneeseen riskiin voidaan puuttua ennaltaehkäisevästi tehostetun seurannan tai riskiä pienentävien toimenpiteiden avulla. Kyse voi olla esimerkiksi vakavalle sairaudelle altistavasta geenivirheestä, kuten korkean syöpäriskin aiheuttavasta mutaatiosta syöpägeenissä. Syöpäriskiä nostavan geenivirheen kantajille voidaan suositella tavanomaista tiheämpää seuranta, tarkempia tutkimuksia tai

ennaltaehkäisevää kirurgiaa, jolloin syöpä voidaan tunnistaa varhaisessa vaiheessa tai jopa ennaltaehkäistä taudin kehittyminen kokonaan. Tieto geenivirheestä voi myös auttaa tehokkaan hoidon valinnassa ja yksilöllisen seurannan suunnittelussa sekä mahdollistaa kantajasukulaisten identifioinnin.

2.3.2 Tiedon kliininen relevanssi ja luotettavuus

Biopankkitutkimustulosten kliininen merkitys, oikeellisuus ja luotettavuus on oleellinen asia tiedon palauttamisen kannalta. Näytteenantajille palautettavien yksilöllisten tulosten tulee olla sekä kliinisesti että tieteellisesti relevantteja ja valideja. Kliininen validiteetti tarkoittaa, että geneettisen variantin tai muutoksen kliinisestä merkityksestä on riittävästi tietoa. Genomitiedon osalta tulkinnan tekeminen kliinisestä validiteetista voi olla haastavaa ja edellyttää genetiikan asiantuntijuutta. Tutkimuksissa voi ilmetä löydöksiä, joiden merkitystä ei vielä tarkoin tunneta. Tällaista tietoa ei ole suositeltava palauttaa.

Näytteenantajalle palautettavien geneettisten tulosten tulee olla myös analyttisesti valideja. Moneen biopankkitutkimuksessa käytettyyn tutkimusmenetelmään liittyy epävarmuutta, sillä menetelmiä on harvoin suunniteltu diagnostisia testausmenetelmiä vastaaviksi. Usein tutkimushankkeet toteutetaan laboratorioissa, jotka eivät täytä diagnostisten laboratorioiden vaatimuksia. Myöskään käytetyt tutkimusmenetelmät eivät aina vastaa tarkkuudeltaan kliinisissä laboratorioissa käytössä olevien menetelmiä eikä niiden laadunseuranta ole samalla tasolla. Tämän vuoksi biopankkinäytteiden löydökset eivät sovellu suoraan varmentamatta käytettäväksi terveydenhuollossa. Löydöksen analyttisen validiteetin arvioiminen vaatii erillistä vahvistusta eli laadunvarmistusta. Tiedon validoinnilla voidaan varmistua tuloksen luotettavuudesta.

2.4 Terveydelle merkittävä geneettinen tieto

Biopankkilain 39 § säätelee oikeudesta saada ”terveystilaa koskeva näytteestä määritetty tieto”, kun taas biopankkisuostumuksessa puhutaan ”terveyden kannalta merkittävästä löydöksestä”. Terveydelle merkittävän geneettisen tiedon määritelmä on tulkinnanvarainen sekä konseptina varsin laaja ja voi myös vaihdella riippuen näkökulmasta. Genomitieto sisältää terveydentilaa koskevaa tietoa mutta vain osa siitä on selkeästi tulkittavaa tai kliinisesti merkittävää. Näytteestä tuotettu geneettinen raakadata vaatii analysointia, jotta siitä muodostuu tietoa. Lisäksi tiedon hyödyntäminen vaatii tulkintaa. Ilman analysointia, tulkintaa ja tuloksiin liittyvä neuvontaa geneettisen raakadatan hyödynnettävyys näytteenantajalle jää vähäiseksi. Usein ajatellaan, että palautettavalla tiedolla tulee olla henkilön terveyden edistämismotiivi. Näytteenantajalle on eettisesti perusteltua aktiivisesti palauttaa vain sellaista tietoa, jolla on merkitystä (Palotie ym. 2019). Helsingin biopankin selvityksessä näytteenantajalle kuvataan, että palautettava terveydelle merkittävä löydös voi olla esimerkiksi vakava sairastumisriski, johon on olemassa tehokas hoito tai jonka vaikutuksia voidaan ennaltaehkäistä. Kyse voi olla esimerkiksi sairauteen altistavasta geenivirheestä, kuten korkean syöpäriskin aiheuttavasta patogeenisestä muutoksesta (Helsingin Biopankki n.d.). Myös Itä-Suomen biopankin mukaan terveydentilaa koskeva tieto ja selvitys tiedon merkityksestä koskevat tilanteita, joissa biopankkitutkimuksessa on tullut ilmi kliinisesti merkittäviä löydöksiä; sairastumisen riski on huomattava tai jo todettuun sairauteen on olemassa tehokas hoito tai siihen saatetaan muutoin pystyä ennaltaehkäisevästi puuttumaan (Itä-Suomen Biopankki n.d.). Suomessa ei ole kansallista ohjeistusta siitä, mistä löydöksestä näytteenantajille tulisi informoida biopankkitoiminnassa. Myöskään tarkempaa määrittelyä ”terveystilaa koskevasta” tai ”terveyden kannalta merkittävästä löydöksestä” ei kansallisesti ole. On kuitenkin olemassa tiettyjä periaatteita, joita geneettisten tulosten palauttamisessa suositellaan noudatettavan. Tutkimustulosten palauttamista arvioidaan ensisijaisesti tulosten kliinisen relevanssin perustella, useimmiten määritettynä geneettisen muutoksen riskitasolla, taudin vakavuudella sekä interventiomahdollisuudella. Lisäksi tuloksen tulee olla analyttisesti validi, tutkittavan halu vastaanottaa tuloksia tulee olla vahvistettu ja palautusprosessin

tulee noudattaa lainsäädäntöä (Fabsitz ym. 2010). Sattumalöydösten palauttamiselle on ehdotettu arviointikriteereiksi tieteellistä relevanssia (tulos oikea ja luotettava) ja kliinistä hyödynnettävyyttä (tuloksen avulla voidaan edistää terveyttä), riskitekijän vakavuutta (muutos aiheuttaa merkittävän sairauden) ja kliinistä toiminnallisuutta (toiminnalla voidaan pienentää riskiä) (Lin ym. 2019). Palautettavien geneettisten löydösten tulee olla hyvin tunnettuja ja niiden aiheuttaman tautiriskin on oltava huomattava. Geenivariantin tuntemisella tulee olla merkittävä terveyttä edistävä vaikutus, sekä variantin patogeenisuus että penetranssi huomioituna. Terveydelle merkityksellisinä pidetään yleisesti geenimuutoksia, joita vastaan on kliinisiä toimenpiteitä tarjolla (engl. clinically actionable), joilla voidaan ennaltaehkäisevästi puuttua tai tehokkaasti hoitaa muutoksen aiheuttamaa sairautta (Global Alliance for Genomics and Health 2021). Näytteenantajalle raportoitavien löydösten tulisi olla sellaisia, että tiedon avulla voidaan toimia terveyttä edistävästi, joko hoitovaihtoehtojen tai ennaltaehkäisyn kautta (de Wert ym. 2021). Geneettisten muutosten varalle on oltava selkeät toimintamallit ja hoitosuosituksset, kuten esim. tehostettua kuvantamisseurantaa, ennaltaehkäisevää kirurgiaa tai täsmälääkitystä. Terveydelle merkityksellisiin löydöksiin voidaan kuitenkin Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) mukaan (2021) sisällyttää paitsi geneettiset muutokset, joiden perusteella terveydenhuolto voi tarjota ennaltaehkäisyä tai hoitoa, myös tulokset, joiden perusteella henkilö itse voi tehdä terveyttä edistäviä toimia, kuten muutoksia elintavoissa tai tarkempaa terveyden seurantaa, ja näin pienentää sairauden riskiä. Raportoitavien geneettisten muutosten rajaaminen on kuitenkin haastavaa. Esimerkiksi farmakogeneettisillä PGx-varianteilla on merkitystä ainoastaan, mikäli variantin vaikuttamaa lääkeaine on käytössä. Myös peittyvästi periytyvällä geenivirheellä voi olla vähän merkitystä heterotsygoottiselle kantajalle mutta mahdollisesti suuri merkitys kantajan jälkeläisille. Merkittävyyden määritelmä ei siis ole yksiselitteinen.

2.4.1 Tutkittavien suhtautuminen geneettisen tiedon vastaanottamiseen

Suomalaiset ovat kiinnostuneita itseään koskevasta geneettisestä tiedosta ja pitävät sitä hyödyllisenä (Haukkala ym. 2018). Vuonna 2019 tehdyn

kyselytutkimuksen mukaan valtaosa suomalaisista, 67 %, haluaisi tietää perinnöllisestä sairastumisalttiudesta (Tran Minh ym. 2020). Tutkittavien suhtautumista genomitiedon palautumiseen on selvitetty myös useissa kansainvälisissä tutkimuksissa. Yleisesti ottaen kiinnostus geneettisiä tutkimustuloksia kohtaan on korkea ja suhtautuminen tiedon palauttamiseen on positiivista (Vears ym. 2021). 28 tutkimusta käsittävän katsauksen mukaan noin 90 % tutkimuksiin osallistuneista halusi vastaanottaa tuloksia (Shalowitz & Miller 2008). Biopankkinäytteenantajista 57–98 %, tutkimuksesta riippuen, on ilmaissut halunsa vastaanottaa näytteestään selvinneitä geneettisiä löydöksiä (Vears ym. 2021). Alankomaalaisessa tutkimuksessa valtaosa, 92 % vastaajista, haluaisi tiedon biopankkitutkimuksissa ilmenneistä sattumalöydöksistä, mikäli todettuun tilaan olisi hoitoa saatavilla. 76 % vastaajista toivoi yksilöllisiä tuloksia myös koskien sairauriskejä, joihin ei ole hoitoa tarjolla (Vermeulen ym. 2018). Myös yhdysvaltalaisjulkaisussa 90 % osallistujista halusi vastaanottaa tuloksia liittyen sairauksiin, joihin voidaan ennaltaehkäisevästi puuttua, kun taas 64 % halusi tiedon myös tautiriskistä, jota ei voida hoitaa (Allen ym. 2014). Japanilaistutkimuksessa yli 80 % vastanneista ilmaisivat haluavansa vastaanottaa biopankkitoiminnassa selvinneitä geneettisiä löydöksiä (Yamamoto ym. 2017). Myös 81 % aortapatiapotilaista halusi vastaanottaa heidän primäärisairauteensa liittyviä löydöksiä, kun taas 75 % halusi kuulla myös syöpään liittyvistä sekundaarilöydöksistä (Love-Nicolas ym. 2019). Sveitsiläistutkimuksessa kaikki yli 5000 osallistujaa arvostaisivat yksilöllisten tutkimustulosten palautusta, ja yli 50 % vastanneista haluaisivat tietää myös sellaisista sairauriskeistä, joille ei ole hoitoa tarjolla (Brall ym. 2021). Näytteenantajia siis kiinnostaa yleisimmin tulokset, joiden aiheuttaman sairastumisriskin pienentämiseksi on kliinisiä toimenpiteitä tarjolla. Halu vastaanottaa tuloksia ei kuitenkaan rajaudu ainoastaan löydöksiin, joita voidaan hoitaa tai ennaltaehkäistä, sillä kannatusta löytyy myös matalan riskin löydösten palauttamiselle sekä sellaisien tulosten vastaanottamiselle, joilla ei ole merkittävää terveydellistä vaikutusta (Middleton ym. 2016; Vears ym. 2021). Tutkimukset, joissa näytteenantajien mielipiteitä geneettisen tiedon vastaanottamisesta on selvitetty perustuvat kuitenkin useimmiten hypoteettiseen tilanteeseen, jossa löydöksiä ei varsinaisesti ole tarjottu.

2.4.2 Suositukset

Geneettisten sekundaäri löydösten raportoinnista on annettu ohjeistuksia ja kansainvälisiä suosituksia. Tällaisia ovat esimerkiksi American College of Medical Genetics and Genomicsin (ACMG) suositus (Miller ym. 2021) ja European Society of Human Geneticsin (ESHG) suositus (de Wert ym. 2021) koskien sekundaäri löydösten raportointia kliinisistä tutkimuksista. ACMG julkaisi vuonna 2013 listauksen geeneistä, joiden patogeenisiä varianteja, myös sattumalöydöksiä, pidetään kliinisesti merkittävänä ja suositellaan raportoitaviksi kliinisistä sekvensointitutkimuksista (Green ym. 2013). Listauksen geenit ovat harvinaisia, monogeenisiä korkean penetranssin geenejä, joiden patogeeniset variantit aiheuttavat vakavia sairauksia, joiden hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi on keinoja. Listausta laajennettiin vuonna 2016 59 geeniä kattavaan ACMG SFv2:een (ns. ACMG 59) (Kalia ym. 2017). Viimeisin päivitys listaukseen tehtiin vuonna 2021 kun geenilistaa laajennettiin ACMG SFv3:een koskemaan 73 geeniä (Miller ym. 2021). Suosituksen geenejä ei kuitenkaan ole validoitu väestöseulontaan, joten ACMG ei suosittele geenivirheiden raportoimista kliinisten tutkimusten ulkopuolella (ACMG Board of Directors 2019). Myös ESHG on ottanut kantaa sekundaäri löydösten raportointiin, mutta varsinaista palautettavien geenien listausta ei ole julkaistu. ESHG:n suosituksen mukaan opportunistisessa seulonnassa tulisi edetä varovaista menettelytapaa noudattaen löydösten palauttamista koskevien pilottitutkimusten kautta (de Wert ym. 2021). Sen sijaan ranskalaisessa The French Society of Predictive and Personalized Medicine (SFMP) suosituksessa annetaan listaus 36 geenistä, joiden löydöksiä suositellaan raportoitavaksi sekä ohjeistusta sekundaäri löydösten raportointiin (Pujol ym. 2018). Yhteistä suosituksille on, ettei harmittomia tai merkitykseltään epäselviä geenivariantteja (VUS, variant of unknown significance) suositella palautettavaksi (Murray ym. 2018).

Toisin kuin kliinisessä toiminnassa ilmenneille sekundaäri löydöksille, biopankkitoiminnassa todettujen sekundaäri löydösten palauttamiselle ei ole omia ohjeistuksia. Yhdysvaltain tautikeskuksen (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) väestöseulontatyöryhmä (Population Screening working group) on kuitenkin määrittänyt kategoriat terveiden aikuisten geneettisille

seulontaohjelmille (Murray ym. 2018). Tasoon 1 on luokiteltu korkean penetranssin geenejä, joilla on hyvin tunnettu yhteys sairauteen sekä vakiintuneet ja tehokkaat interventiomahdollisuudet, joiden avulla voidaan ennaltaehkäistä tai lieventää sairautta tai sairastumisriskiä. Tähän ryhmään kuuluvat Lynch syndroomaa (LS) aiheuttavat geenit (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*), perinnöllisen rinta- ja munasarjasyövän (Hereditary breast and ovarian cancer, HBOC) alttiusgeenit (*BRCA1*, *BRCA2*) sekä familiaariselle hyperkolesterolemialle (FH) altistavat geenit (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*). CDC suosittelee väestöseulontaan tasoon 1 luokiteltuja geenejä, sillä näiden avulla voitaisiin ehkäistä sairauksia ja pelastaa ihmishenkiä. Tason 2 listaukseen kuuluu geenejä, jotka ovat mahdollisia seulontakandidaatteja, mutta näyttöä niiden väestötason seulontaan ei ole vielä tarpeeksi. Näihin lukeutuvat esim. rintasyöpäalttiusgeeni *PALB2* sekä pitkän QT-syndrooman taustalla vaikuttavat geenit. (Murray ym. 2018)

2.4.3 Neuvonta biopankkilöydöksiin liittyen

Biopankkilain 39 §:n mukaan näytteenantajalle on näytteestä määritettyä tietoa annettaessa tarjottava mahdollisuus saada selvitys tiedon merkityksestä (Biopankkilaki 688/2012). Myös Euroopan neuvoston yleissopimuksen ihmisoikeuksista ja biolääketieteestä, eli ns. biolääketiedesopimuksen, 12 artiklan mukaan testeihin, joilla voidaan selvittää perinnöllisiä sairauksia, tulee liittyä asianmukaista geneettistä neuvontaa (Biolääketiedesopimus 24/2010). Geneettisiä tuloksia palauttaessa on velvollisuus varmistaa, ettei näytteenantaja jää yksin tiedon kanssa. Käytännössä tämä tarkoittaa, että näytteenantajille tulee tarjota perinnöllisyysneuvontaa. Perinteisessä terveydenhuollossa annettavassa testausta edeltävässä neuvonnassa voidaan useimmiten keskittyä tiettyyn sairauteen ja sen taustalla oleviin geneettisiin muutoksiin, mutta biopankkinäytteenantajille annettavassa neuvonnassa tilanne on toinen. Merkittävän haasteen neuvonnan osalta biopankkitoiminnassa aiheuttaa se, ettei suostumusta annettaessa vielä tiedetä, mihin tutkimuksiin biopankkinäyte valikoituu, minkälaista tietoa näytteestä tuotetaan, tai mitä tiedosta on tulkittavissa. Näin ollen mahdolliset geneettiset tutkimukset, sekä niistä

paljastuvat löydökset, voivat tulla täysin odottamattomasti näytteenantajalle. Yllättävä tieto perinnöllisestä geenivirheestä aiheuttaa huomattavasti hämmennystä ja ahdistusta. Geneettisen tiedon aiheuttamista mahdollisista psykososiaalisista vaikutuksista näytteenantajaan onkin oltu huolissaan (Comber ym. 2022), vaikka sekundäärilöydösten raportoimisen ei ole voitu osoittaa aiheuttavan merkittävää psykososiaalista haittaa tutkittaville terveydenhuollon tutkimuksissa (de Wert ym. 2021).

Neuvonta ennen ja jälkeen geneettisen tuloksen vastaanottamista on äärimmäisen tärkeää (Murray ym. 2018). Näytteenantaja tarvitsee tietoa ja ohjausta, jotta hän voi tehdä tietoisin päätöksiä tulosten vastaanottamisesta. Koska geneettistä neuvontaa ei ole mahdollista tarjota biopankkitoiminnassa ennen näytteen antoa, on neuvontaan kiinnitettävä erityistä huomiota tiedon palautuksen ollessa ajankohtaista. Jokaisella tutkittavalla tulee olla mahdollisuus tehdä geneettisen tiedon vastaanottamisesta itsenäinen tietoon perustuva päätös, samalla kunnioittaen henkilön oikeutta halutessaan olla tietämättä (Tanner ym. 2019). Palautettaessa tutkimustietoa näytteenantajalle on tiedon merkitykseen, ymmärrettävyyteen ja vaikutuksen läpikäymiseen tärkeä panostaa, jo ennen varsinaisen tuloksen kertomista. Biopankkisuostumuksen antaja ei ole välttämättä pohtinut geneettiseen tietoon liittyviä näkökulmia ja sisäistänyt, että näytteestä paljastuva löydös voi olla luonteeltaan koko sukua koskettava, perinnöllisen sairauden aiheuttava geenivirhe. Tiedon vaikutus sukulaisten terveyteen sekä heidän informoimisensa löydöksestä ja tutkimisen tarve voi tulla yllätyksenä. Neuvonnan ajankohdasta ja tuloksen vakavuudesta riippuen neuvonta voidaan toteuttaa usealla eri tavalla. Neuvontaa voidaan antaa yksilöllisesti henkilökohtaisen keskustelun muodossa kasvotusten, puhelimitse tai etäyhteyden välityksellä. Neuvonta voi myös olla kirjallista tai neuvontavideon kautta annettavaa suuremmalle joukolle suunnattua ohjausta. Tulosten perusteella biopankkinäytteenantaja tulee tarvittaessa ohjata jatkoselvityksiin ja oikealle hoitopolulle mahdollista seurantaa tai hoitoa ajatellen.

2.4.4 Oikeus tietää ja oikeus olla tietämättä

Jokaisella on oikeus päättää itseään koskevasta geneettisestä tiedosta. Vuodelta 1997 olevan UNESCO:n ihmisen geeniperimää ja ihmisoikeuksia koskevan julistuksen 5 artiklan mukaan henkilöllä on halutessaan sekä oikeus tietää, että olla tietämättä geneettisestä tutkimustuloksesta (UNESCO 1997). Näytteenantajalla on siis halutessaan yhtä lailla oikeus saada tietoa löydöksistä, kuin olla kuulematta niistä ja tätä näytteenantajan autonomiaa on tärkeä kunnioittaa. Tämän vuoksi biopankkisuostumuksessa kysytään näytteenantajan kantaa terveydelle merkittävän tiedon vastaanottamiseen. Suostumuksenantaja ei ole kuitenkaan välttämättä ymmärtänyt, että nimenomaan perinnöllisiä sairastumisriskejä voi selvittää hänen biopankkitoiminnalle luovuttamastaan näytteestään. Tulee myös huomioida, ettei mahdollisesti vuosia aiemmin suostumusta annettaessa ollut mielipide aina vastaa näytteenantajan nykyistä suhtautumista tiedon vastaanottamiseen.

2.4.5 Tietoinen suostumus

Tietoinen suostumus ja sen antamisen edellyttämä neuvonta on keskeinen eettinen sääntö geneettisissä tutkimuksissa (de Wert ym. 2021). Geneettiseen tutkimukseen osallistuminen on aina vapaaehtoista ja näytteenantajan tulee saada päättää geneettisen tiedon vastaanottamisesta itsenäisesti saatuaan riittävästi neutraalia etukäteisinformaatiota. Yleisesti pidetään tärkeänä, että testattava on jo ennen geenitestiä saanut riittävästi tietoa tutkittavasta geenivirheestä sekä sen toteamisen aiheuttamista käytännön seurauksista, jotta henkilö voi tehdä tietoisin päätöksen tutkimukseen osallistumisesta. (Tanner ym. 2019). Ennen testausta annettu informaatio valmistaa myös vastaanottamaan mahdollisen tiedon geenivirheen kantajuudesta, jolloin henkilöllä on jo ennakkokäsitys tuloksen merkityksestä. Suurin osa suomalaisista näytteenantajista on biopankkisuostumuksessa ilmaisseet haluavansa vastaanottaa terveydelle merkittävää tietoa, vaikka suostumusta annettaessa ei tarkalleen olla tietoisia millaisesta tiedosta on kysymys ja mikä merkitys löydöksellä voi olla. Biopankkitutkimuksissa näytteenantajalle ei ole mahdollista

antaa suostumusvaiheessa yksityiskohtaista taustatietoa tutkittavista geneettisistä muutoksista samalla tavoin kuin ennen geneettistä tutkimusta terveydenhuollossa, sillä tässä vaiheessa ei ole tietoa mihin tutkimuksiin näyte valikoituu. Suostumusvaiheessa näytteenantajaa informoidaan yleisesti mahdollisuudesta vastaanottaa terveydelle merkittäviä löydöksiä, mutta näytteenantaja tuskin on täysin sisäistänyt minkälaisista löydöksistä voi olla kyse. Vaikka näytteenantaja olisi biopankkisuostumuksessa ilmaissut halunsa vastaanottaa terveydelle merkittävää tietoa, ei kuitenkaan voida puhua vielä tietoisesta suostuksesta. Ennen varsinaisten tulosten vastaanottamista henkilöllä tulee olla ymmärrys tutkittavien geneettisten muutosten merkityksestä sekä tiedon vastaanottamisen seuraamuksista.

3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TAVOITE

Opinnäytetyön tarkoituksena on kirjallisuuskatsauksen avulla selvittää, mitä biopankkitoiminnassa tuotetun geneettisen tiedon seulonnasta ja palauttamisesta näytteenantajille on raportoitu. Työssä kuvataan aiheen kannalta oleellinen tutkimustieto erityisesti viimeaikaiseen toimintaan keskittyen tavoitteena selvittää geneettisten tulosten palauttamista koskevia käytäntöjä biopankeissa. Tarkoituksena on selvittää biopankkien genomitietovarantoja ja niiden analysointia, palautettavaksi määritettyjä tuloksia, tulosten välittämisen toteuttamistapaa, tuloksiin liittyvää neuvontaa sekä tiedon palauttamisen merkitystä niin näytteenantajan, kliinisen hoidon kuin kustannusten kannalta. Opinnäytetyössä tavoitteena on kartoittaa biopankkien nykykäytäntöjä erityisesti genomitiedon suunnitelmalliseen seulontaan ja sekundaäriLöydösten palautukseen liittyen. Pyrkimyksenä on tuottaa kokonaiskuva genomitiedon palauttamiseen liittyvistä toimintatavoista, haasteista sekä mahdollisista ratkaisumalleista, joita voidaan hyödyntää kansallisen biopankkitoiminnan kehittämisen tukena vastaavan toiminnan luomiseksi myös Suomen biopankkikentälle.

Tällä opinnäytetyöllä haetaan vastausta kysymykseen:
Mitä tietoa on geneettisten tulosten palauttamisen käytännön toteutuksesta biopankkinäytteenantajille?

4 KATSAUKSEN TOTEUTTAMINEN

Tämä opinnäytetyö toteutettiin integratiivisena kirjallisuuskatsauksena. Katsauksen avulla haluttiin saada mahdollisimman laaja ja monipuolinen kuva ja sen seurauksena ymmärrys biopankkitoiminnassa tuotetun geneettisen tiedon palauttamisesta näytteenantajille. Katsauksen tyyppi vaihtui opinnäytetyön aikana alun perin suunnitellusta systemaattisesta kirjallisuuskatsauksesta integratiiviseen, kun ilmeni, että työn aihetta koskevat tutkimukset vaihtelivat menetelmällisesti ja tutkimuskysymyksen kannalta oleellinen aineisto sisälsi sekä laadullisia että määrällisiä tutkimuksia. Näin ollen integratiivinen kirjallisuuskatsaus soveltui parhaiten tiivistämään tutkimustiedon kokonaisvaltaiseksi synteetiksi.

4.1 Integratiivinen kirjallisuuskatsaus menetelmänä

Kirjallisuuskatsauksessa identifioidaan ja analysoidaan järjestelmällisesti aiemmin julkaistua aineistoa (Fink 2020, 6). Tarkoituksena on arvioida olemassa olevaa tietoa ja koota synteesi aikaisemmasta tutkimuksesta (Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 107). Kirjallisuuskatsaukset voidaan jakaa kolmeen päätyyppiin; kuvaileviin katsauksiin, systemaattisiin katsauksiin ja meta-analyyseihin (Suhonen ym. 2016, 8). Integratiivisella kirjallisuuskatsauksella on yhtymäkohtia sekä kuvailevaan että systemaattiseen katsaukseen, ja se onkin luokiteltu lähteestä riippuen joko systemaattisten tai kuvailevien kirjallisuuskatsausten päätyyppiin johtuen sen sisältämisestä sekä narratiivisen että systemaattisen katsauksen ominaispiirteistä (Suhonen ym. 2016, 13; Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 107). Kuvailevissa kirjallisuuskatsauksissa tutkimuskysymys voi olla väljä (Kangasniemi ym. 2013), joten integratiivisen katsauksen avulla aihetta on mahdollista tarkastella useasta näkökulmasta. Integratiivinen katsaus on kuitenkin narratiivista katsausta tarkemmin suunniteltu ja jäsennelty, antaen systemaattista katsausta laajemman kuvan kirjallisuudesta (Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 107). Integratiivinen kirjallisuuskatsaus voi sisältää menetelmällisesti erilaisia tutkimuksia; siihen voidaan sisällyttää niin teoreettista kuin empiiristäkin tietoa tutkittavasta aihealueesta ja myös sekä

kvantitatiivisten että kvalitatiivisten tutkimustulosten yhdistäminen on mahdollista (Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 108). Näin ollen kyseessä on laajin katsaustyyppi, joka mahdollistaa erilaisin tutkimusmenetelmin tuotettujen tulosten kokoamisen kattavasti yhteen tieteellisesti tarkaksi ja jäsennellyksi synteesiksi (Suhonen ym. 2016, 13; Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 114). Kun tutkimuksia ei rajata käytetyn tutkimusmenetelmän mukaan tutkittava ilmiö voidaan kuvata monipuolisesti ja tutkittavasta aihealueesta saadaan kattava kokonaiskuva (Lubbe ym. 2020). Integratiivisen kirjallisuuskatsauksen avulla voidaan selvittää, mitä tutkimuksen aiheena olevasta ilmiöstä tiedetään ja tuottaa laaja ja syvä ymmärrys tutkittavasta aiheesta (Suhonen ym. 2016, 13; Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 114). Integratiivinen kirjallisuuskatsaus voidaan jakaa viiteen vaiheeseen, joita ovat tutkimuskysymyksen muotoilu, kirjallisuushaku, aineiston laadunarviointi, aineiston analysointi sekä tulosten tulkinta ja esittäminen (Russel 2005; Lubbe ym. 2020). Aineistosta tehdyn yhteenvedon perusteella voidaan myös tunnistaa aukkoja nykytiedossa ja identifioida tulevaisuuden tutkimuskohteita (Russel 2005).

4.2 Kirjallisuushaun toteutus

4.2.1 Tutkimuskysymyksen määrittely

Tämän kirjallisuuskatsauksen laatiminen aloitettiin tutkimuskysymyksen muodostamisella. Integratiivisten kirjallisuuskatsausten tarkoituksena on kuvata tutkittavaa ilmiötä monipuolisesti, joten tutkimuskysymykset ovat tyypillisesti laajoja (Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 108). Tämän opinnäytetyön päätavoitteena oli selvittää useasta näkökulmasta biopankkitoiminnassa tuotetun genomitiedon palauttamisesta näytteenantajille. Työn tavoitteena oli saada yleiskäsitys biopankkitoiminnassa seulotuista geneettisistä löydöksistä, tiedon palautuksen toteuttamistavasta sekä toimintaan liittyvistä kokemuksista ja opeista. Koska katsauksen tarkoituksena oli tutkimustiedon kartoittaminen, käytettiin tutkimuskysymyksen muodostamiseen PCC-menetelmää (Hotus 2023). PCC-menetelmässä tutkittava aihe asetetaan väestön (population), käsitteen (concept) sekä kontekstin (context) perusteella (Peters ym. 2020).

Katsauksessa väestönä tarkasteltiin biopankkinäytteenantajia, käsitteenä geneettisten tulosten palautusta ja kontekstina toiminnan toteutusta (taulukko 1).

TAULUKKO 1. Tutkimuskysymyksen määrittäminen PCC-menetelmän avulla

P (population)	Väestö	Biopankkinäytteenantajat
C (concept)	Käsite	Geneettisten tulosten palautus
C (context)	Konteksti	Toiminnan toteutus

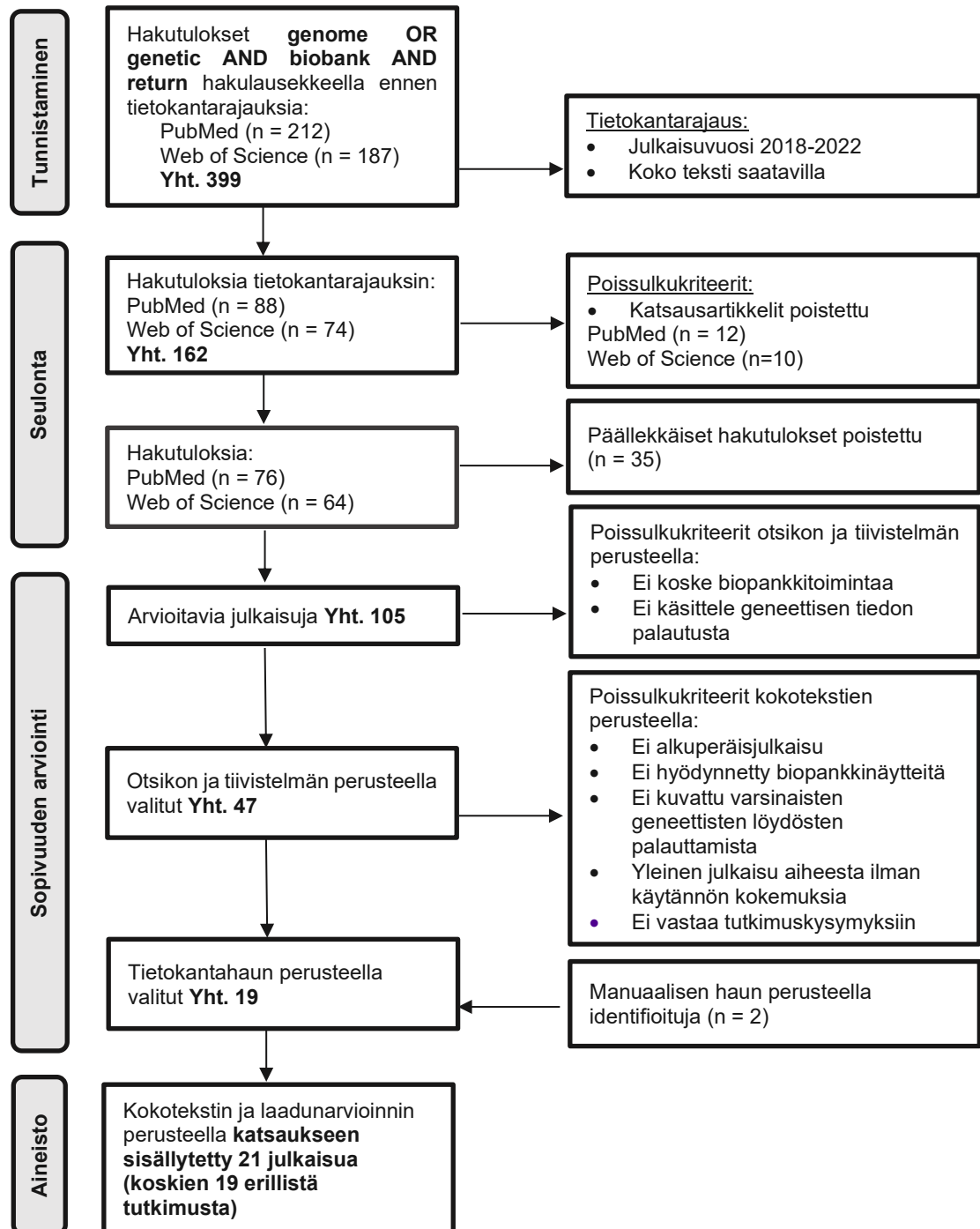
Tutkimuskysymyksen sisällä näkökulmiksi nousi tuotettu ja palautettu geneettinen tieto, tulosten välittämisen toteuttamistapa, tuloksiin liittyvä ohjaus ja neuvonta sekä tulosten palautuksen merkitys niin näytteenantajan kuin terveydenhuollon kannalta.

4.2.2 Tietolähteiden haku

Integratiivisessa kirjalliskatsauksessa tutkimuskysymyksen kannalta oleellinen aineisto etsitään systemaattisen tiedonhaun avulla, jonka tavoitteena on tunnistaa ja löytää kaikki aihealuetta koskevat julkaisut (Russel 2005; Niela-Vilén & Hamari 2016, 25). Tässä työssä systemaattisen tiedonhaun lähdetyypiksi valikoitui tieteelliset lehtiartikkelit, sillä toiminta on vielä niin uutta, ettei aiheesta ole saatavilla yleistä kirjallisuutta tai väitöskirjoja. Tiedonhakuun käytettiin kahta kansainvälistä tietokantaa; Pubmed-tietokantaa sekä Web of Science-tietokantaa, jotka todettiin aihepiiriin kannalta parhaiten soveltuviksi. Yhdysvaltain kansallisen lääketieteellisen kirjaston ylläpitämä PubMed- viitetietokanta on keskeinen lääke- ja terveystieteiden kansainvälinen kirjallisuusviitetietokanta, josta löytyy aineistoa vuodesta 1946 lähtien (Lehtiö & Johansson 2016, 43; Fink ym. 2020, 19). PubMed sisältää yli 36 miljoonaa viittausta biolääketieteelliseen kirjallisuuteen kattaen myös perinteikkään Medline-tietokannan (National Library of Medicine n.d.). Clarivaten Web of Science-tietokanta on julkaisijariippumaton maailmanlaajuinen monitieteellinen viittaustietokanta, joka sisältää yli 34 000 vertaisarvioitua lehteä aina 1900-luvun alkupuolelta lähtien (Fink ym. 2020, 19; Clarivate n.d.). Ennen varsinaista tietolähdehakua tietokannoista tehtiin

testihakuja eri hakustrategioilla kokeillen useita eri asiasanoja ja hakutermejä samalla kartoittaen tulosten kattavuutta ja kiinnittäen huomiota erityisesti tulosten spesifisyyteen. Tutkimukset haluttiin rajata nimenomaan tutkimuskysymyksenä oleviin biopankkitoiminnassa palautettuihin geneettisiin tuloksiin. Tämän vuoksi varsinaiseen kirjallisuushakuun valikoitui hakulausekkeeksi ”genome OR genetic AND biobank AND return”, jossa AND- ja OR-operaattoreita hyödynnettiin yhdistämään hakukokonaisuudet toisiinsa. OR-operaattorilla kerättiin sekä genomi että geneettistä tietoa käsittelevät julkaisut yhdeksi joukoksi. AND-operaattoria käytettiin rajaamaan pois julkaisuja, joissa ei ollut käsitelty geneettistä tietoa nimenomaan biopankkitoiminnassa tai jossa löydöksiä ei ollut palautettu näytteenantajille. Hakutuloksena saatujen julkaisujen sisältö arvioitiin ensin yleisellä tasolla, jonka perusteella hakulauseke todettiin toimivaksi mahdollistaen laajan otannan aihepiirin julkaisuista.

Tiedonhakuprosessin eteneminen on esitelty kuviossa 1. Tietokantahaku Pubmed- ja Web of Science -tietokannoista tuotti tulokseksi yhteensä 399 tieteellistä julkaisua; 212 PubMed- ja 187 Web of Science-tietokannasta. Hakutuloksia karsittiin tietokantarajauksella koskemaan vuosien 2018–2022 välillä julkaistuja artikkeleita. Julkaisuvuosilta yli viisi vuotta vanhat tutkimukset rajattiin pois hausta, sillä biopankkitoiminta ja erityisesti geneettiset sovellukset sekä tutkimustulosten palautus on uutta toimintaa, jossa käytännöt muuttuvat nopeasti. Tarkoituksena oli kartoittaa nimenomaan nykykäytäntöjä biopankkitoiminnassa ja näin ollen katsauksen haluttiin pohjautuvan tuoreimpiin tutkimuksiin. Tietokantajauksena käytettiin myös lähteiden saatavuutta rajaamalla pois hakutulokset, joista kokotekstiä ei ollut saatavilla. Hakutuloksia ei rajattu kielen mukaan, sillä kaikki hakutuloksena saadut tutkimukset olivat englanninkielisiä. Tietokantarajauksen jälkeen aineiston seulontaan eteni 162 hakutulosta.



KUVIO 1. Tiedonhakuprosessin kuvaus

4.2.3 Aineiston seulonta ja valinta

Katsauksen aineiston valintaa ohjaa tutkimuskysymys, johon vastaamiseksi pyrkimyksenä on löytää mahdollisimman relevantti aineisto (Rhoades 2011). Tiedonhakuprosessin seulontavaiheessa tutkimusten valinnassa edettiin

järjestelmällisesti valikoiden hakutuloksia sisällön perusteella ennalta määritettyjen tiedonhaun sisäänotto- ja poissulkukriteereiden (taulukko 2) mukaisesti. Katsausartikkelit olivat tietokantahaussa poissulkukriteereinä, sillä työssä haluttiin tarkastella alkuperäisjulkaisuja, jotta käytännön toiminnasta geneettisten tulosten palautukseen liittyen saataisiin mahdollisimman perusteellinen käsitys. Julkaisutyypin perusteella 22 katsausartikkelia rajautui pois. Pällekkäisiä hakutuloksia kahdessa käytetyssä tietokannassa oli 35 julkaisua, joista kaksoiskappaleet poistettiin. Kaksoiskappaleiden poiston jälkeen sisällön perusteella seulottavien julkaisujen otokseksi jäi 105 artikkelia.

Katsaukseen sisällytettävien julkaisujen tuli kuvata määritettyjen PCC-kriteereiden (taulukko 1) mukaisesti biopankkinäytteenantajien geneettisten tulosten palautukseen liittyvää toimintaa. Hakutuloksia ei rajattu tutkimusmenetelmän mukaan vaan aineistoon sallittiin sekä määrälliset että laadulliset aiheita koskevat tutkimukset. Julkaisuja tarkasteltiin ensin otsikoiden ja tiivistelmien pohjalta, ja joukosta rajattiin pois ne artikkelit, jotka eivät näiden perusteella käsitelleet tutkimuskysymyksenä olevaa aiheita. Otsikon ja tiivistelmän pohjalta kriteereiden mukaisia hakutuloksia jäi jäljelle yhteensä 47 kappaletta, jotka valikoitiin kokotekstin kattavaan arviointiin.

TAULUKKO 2. Aineiston sisäänotto- ja poissulkukriteerit

SISÄÄNOTTO	POISSULKU
Julkaisuvuosi 2018–2022	Yli viisi vuotta vanha julkaisu
Alkuperäistutkimus	Katsausartikkeli
Koskee biopankkitoimintaa / biopankkinäytteitä	Koskee tutkimusta, joka ei ole biopankkinäytteillä tehtyä
Käsittelee geneettisiä löydöksiä	Käsittelee muita kuin geneettisiä tutkimuslöydöksiä
Palautettu geneettistä tietoa näytteenantajille	Ei palautettu tietoa näytteenantajille
Löydöksiä seulottu suunnitelmallisesti	Löydöksiä todettu sattumalta
Kuvattu käytännössä tiedon palautusta	Käsitelty aiheita yleisesti (laki, eettisyys, kannanotot yms.)

Kokotekstin seulontavaiheessa jokainen tutkimus käytiin huolellisesti läpi noudattaen katsaukselle asetettuja sisäänotto- ja poissulkukriteereitä. Poissulkukriteerit asetettiin tarkoiksi, jotta aineisto voitiin rajata geneettisten

tulosten palautukseen nimenomaan biopankkitoiminnassa. Hakutuloksista karsittiin pois tutkimukset, joissa geneettistä tietoa ei ollut analysoitu biopankkinäytteistä tai joissa biopankkinäytteestä oli palautettu muuta tietoa kuin geneettisiä löydöksiä. Lisäksi hakutuloksista poistettiin julkaisut, joissa toiminta oli vielä suunnittelutasolla eikä tiedon palautusta ollut vielä toteutettu käytännössä tai joissa tiedon palautusta ei ollut kuvattu. Myös julkaisut, joissa geneettinen löydös tuli esille sattumalöydöksenä rajattiin hakutuloksista pois, sillä katsauksessa haluttiin tarkastella nimenomaan genomitiedon suunnitelmalliseen seulontaan ja sekundäärilöydösten palautukseen biopankkeihin luotua toimintamallia. Kokotekstin perusteella sisäänottokriteerit täyttäviä tieteellisiä julkaisuja valikoitui tietokantahausta yhteensä 19 kappaletta.

Tietokantahaun lisäksi aineiston keräämisessä hyödynnettiin manuaalista hakua. Manuaalinen haku toteutettiin katsaukseen valikoitujen artikkeleiden lähdeluetteloiden läpikäynnillä. Manuaalisen tiedonhaun kautta tunnistettiin kaksi sisäänotto- sekä poissulkukriteerit täyttävää julkaisua (Schwartz ym. 2018; Alver ym. 2019), jotka sisällytettiin katsaukseen. Tietokantahaussa identifioituun Wang ym. (2022) tutkimuksen tietoja oli kuvattu osittain toisessa julkaisuissa (Bielinski ym. 2020), joka ei kuitenkaan täyttänyt katsauksen sisäänottokriteereitä eikä näin ollen sisällytetty varsinaiseen kirjallisuuskatsaukseen.

Kaiken kaikkiaan sisäänottokriteerit täyttäviä tieteellisiä julkaisuja valikoitui katsauksen aineistoon 21 kappaletta, jotka koskivat yhteensä 19:ää erillistä tutkimusta (kuvio 1).

4.3 Tutkimusten laadunarviointi

Kirjallisuuskatsauksen laadunarviointi on yksittäisten tutkimusten kriittistä arviointia menetelmällisen laadun suhteen (Fink 2020, 200; Lukin ym. 2021). Laadunarvioinnin tarkoituksena on varmistaa, että kirjallisuuskatsaukseen on valittu sekä tieteellisesti että menetelmällisesti korkeatasoisia tutkimuksia kirjallisuushaun perusteella kootusta aineistosta (Lukin ym. 2021). Aineiston laadunarviointi on tärkeää, jotta heikkolaatuiset tutkimukset voidaan poissulkea

aineistosta ja näin vahvistaa katsauksen perusteella saatavaa näyttöä tutkittavasta aiheesta (Lubbe ym. 2020). Integratiivisten katsausten aineiston laadunarviointi on kuitenkin haasteellista johtuen eri tutkimusmenetelmien käytöstä. Myös tässä opinnäytetyössä hakuaineisto oli menetelmällisesti moninaista, joten aineiston laadunarviointi yksityiskohtaisella kriteeristöllä ei ollut tarkoituksenmukaista. Jotta katsaukseen tutkimusaineiston laadukkuus ja soveltuvuus tutkimuskysymykseen vastaamiseen voitiin varmistaa, tiedonhakuprosessin kautta valikoitujen tutkimusten laadunarvioinnissa käytettiin integratiivisille kirjallisuuskatsauksille soveltuvaa aiemmin kuvattua arviointia tutkimuksen metodologisesta toteuttamisesta (Kangasniemi ym. 2015; Nurmi ym. 2019). Lisäksi laadunarvioinnin kriteerinä edellytettiin myös, että aineistoon sisällytettävät tutkimusartikkelit olivat vertaisarvioituja.

Kangasniemi ym. (2015) kuvaaman laadunarviointimenetelmän mukaisesti haussa identifioitujen julkaisujen sisäistä laatua arvioitiin kuuden kriteerin perusteella. Arvioitavana oli miten selkeästi tutkimussuunnitelma ja tavoitteet oli julkaisussa asetettu sekä miten tarkoituksenmukaisia käytetyt tutkimusmenetelmät kyseiseen aiheeseen olivat. Lisäksi arvioitiin tutkimuksen teoreettista viitekehystä, rajoitteiden kuvausta sekä tutkimustulosten vaikutuksista käytyä keskustelua. Kriteereiden toteutumista arvioitiin jokaisen tutkimusartikkelin osalta kolmiportaisella asteikolla; ”kyllä”, ”heikko” tai ”ei raportoitu” (LIITE 1). Kaikissa haun perusteella valikoiduissa julkaisuissa oli määritetty tutkimuksen tarkoitus ja menetelmät sekä esitetty selkeästi tutkimustulokset. Lisäksi yhtä julkaisua (Kullo ym. 2018) lukuun ottamatta kaikissa artikkeleissa oli keskusteltu myös tutkimuksen rajoitteista. Kullo ym. (2018) raportoimasta tutkimuksesta oli kuitenkin julkaistu myös toinen samaa tutkimusta käsittelevä artikkeli (Beck ym. 2021), jossa tutkimuksen rajoitteet oli esitetty. Näin ollen kaikki tutkimukset todettiin Kangasniemi ym. (2015) kriteerit täyttäväksi ja menetelmällisesti laadukkaasti toteutetuiksi.

Laadunarvioinnin kriteerinä käytettiin myös julkaisujen vertaisarviointia. Vertaisarvioinnissa tieteellisen lehden valitsevat alan asiantuntijat suorittavat ennakoarvioinnin julkaistavaksi tarjottujen käsikirjoitusten tieteellisestä julkaisukelpoisuudesta (Tieteellisten seurain valtuuskunta n.d.). Vertaisarviointi

ehkäisee perusteettomien väittämien esittämisen ja virheelliset tulkinnat artikkelissa, ja lisää näin tutkimusten ja koko katsauksen luotettavuutta (Niela-Vilén & Hamari 2016, 26; Oulun Yliopisto n.d.). Kaikki tiedonhaun kautta identifioidut julkaisut olivat vertaisarvioinnin läpikäyneitä korkean tieteellisen standardin omaavia tutkimusraportteja.

Yhtään julkaisua ei karsiutunut laadunarvioinnin perusteella pois, sillä kaikkien julkaisujen todettiin olevan tieteellisesti ja menetelmällisesti korkeatasoisia asiantuntija-arvioinnin läpikäyneitä tutkimuskysymysten kannalta relevantteja alkuperäisjulkaisuja. Näin ollen kerätty aineisto todettiin tarkoituksenmukaiseksi ja soveltuvaksi katsauksen tutkimuskysymykseen vastaamiseksi.

4.4 Aineiston analyysi

Aineiston arvioinnin tarkoituksena on tarkastella alkuperäistutkimuksista saadun tiedon kattavuutta ja tulosten edustavuutta (Niela-Vilén & Hamari 2016, 28). Kirjallisuuskatsauksen sisällönanalyysin tavoitteena on kuvata tutkimusmateriaali yleisesti tiivistetyssä ja pelkistetyssä muodossa (Elo ym. 2022). Koska integratiiviset kirjallisuuskatsaukset sisältävät sekä laadullisia että määrällisiä tutkimuksia, on kuitenkin tulosten synteesi usein vaativaa (Suhonen ym. 2016, 13). Katsauksen aineiston sisällönanalyysi toteutettiin aineistolähtöisenä eli induktiivisena sisällönanalyysinä, sillä aihetta on tutkittu aiemmin vain vähän. Induktiivisessa analyysissä ei ole valmista luokittelurunkoa aineiston analysoimiseksi, vaan luokittelu toteutetaan aineistoon perustuen. Induktiivinen analyysivaihe voidaan jaotella tutkimuskysymyksiin vastaavien alkuperäisjulkaisujen poimimiseen, pelkistämiseen ja koodaukseen sekä ryhmittelyyn ja luokitteluun. (Elo ym. 2022)

Katsauksen sisällönanalyysiä ohjasi tutkimuskysymys. Analyysi toteutettiin perehtymällä ensin huolellisesti kirjallisuushaun perusteella valikoituihin alkuperäistutkimuksiin, jotta aineistosta saatiin luotua kokonaiskuva. Näin voitiin varmistaa, että tutkimuskysymykseen saatiin riittävän laajalti vastauksia kootun aineiston perusteella. Tutkimuskysymyksen kannalta oleellisista tiedoista

muodostettiin kuusi kategoriaa aihepiireittäin, näitä olivat aineisto ja palautettu genomitieto, löydökset ja niiden varmistus, kontaktointi ja toimintamalli, neuvonta ja kliininen merkitys, näytteenantajien kokemukset ja psykososiaalinen vaikutus sekä kustannukset. 21 julkaisun aineistosta poimittiin tutkimuskysymyksen kannalta oleelliset tiedot sekä tulokset jokaisesta artikkelista erikseen ja tiedot ryhmiteltiin lähestymistavan mukaisesti luokkiin. Aineiston analyysi tuotti kuusi tutkimuskysymyksen mukaista pääluokkaa, jotka jaoteltiin edelleen 18 alaluokkaan. Aineiston jäsentelyn ja luokittelun tukena käytettiin taulukointia, jonka avulla saatiin hyvä käsitys tutkimusten sisällöllisestä annista suhteessa tutkimuskysymykseen. Katsauksen aineisto käytiin läpi useamman kerran ja tulokset pyrittiin esittämään mahdollisimman yhtenäisellä tavalla niiltä osin, kuin tietoja oli tutkimuksissa raportoitu. Kaikissa julkaisuissa oli raportoitu tutkimustuloksia opinnäytetyön tutkimuskysymykseen liittyen, mutta yhdessäkään tutkimuksessa ei ollut esitetty tuloksia kaikkia tutkimuskysymyksen alaluokkia koskien. Vaikka yksittäisissä tutkimuksissa otettiin kantaan vain osaan kirjallisuuskatsaukselle asetetuista näkökulmista, todettiin julkaisut sisällöltään soveltuviksi ja riittävän kattaviksi käsiteltävän aiheen kannalta. Artikkeleiden sisällönanalyysin perusteella kaikki julkaisut olivat tutkimuskysymyksen kannalta relevantteja, joten yhtään tietolähdettä ei karsittu pois. Päätöstä puolsi myös se, että tieteellistä tutkimusta aiheesta on tehty vähän, joten kovin kattavasti ei tutkimustuloksia ole vielä aiheesta kertynyt.

Kuten integratiivisille katsauksille on tyypillistä (Suhonen ym. 2016, 13), erilaisin tutkimusasetelmin tuotettujen tulosten analysointi ja synteesi oli vaativaa. Genomitiedon palauttamista biopankkinäytteenantajille käsiteltiin julkaisuissa monesta eri näkökulmasta ja tutkimuskysymykset vaihtelivat huomattavasti. Osassa tutkimuksista aihetta selvitettiin näytteenantajien kokemusten näkökulmasta, kun taas toisissa fokuksena oli löydösten määrät, optimaalisen palautusprosessin luominen tai tiedon vastaanottamishalukkuus ja sen vaikutukset. Myös näytteenantajille kohdistetut kyselyt ja tulosten mittaustavat vaihtelivat eri tutkimusten välillä. Näin ollen myös tutkimustulokset sekä niiden perustella tehdyt päätelmät vaihtelivat tutkimusten kesken. Erilaiset tutkimusnäkökulmat ja tulosten raportoimistavat vaikeuttivat tutkimusten suoraa vertailua ja analysoimista yhdenmukaisin kriteerein.

Yhtenäisen sisällönvertailun takaamiseksi osaan sisältöluokista määritettiin tulokset uudestaan yhdenmukaisella tavalla. Monet tulokset oli raportoitu julkaisuissa hiukan toisistaan poikkeavasti, joten tietojen luokittelu tulosten vertailua varten edellytti eri julkaisuissa käytettyjen laskutapojen yhdenmukaistamista. Esimerkiksi löydösten prevalenssit laskettiin julkaisuissa ilmoitettujen tietojen perusteella, sillä näitä oli harvoin raportoitu suoraan artikkeleissa. Tiedon kvantifioinnin avulla aineistoa voidaan havainnollistaa tarkemmin määrällisesti (Elo ym. 2022), joten kun sisältöluokat oli yhtenäistetty, aineistoa myös kvantifioitiin oleellisilta osin määrittämällä, kuinka usein tietyn luokan sisällä tulokset oli kuvattu aineistossa. Alaluokkien sisältöjen esiintyvyyden laskeminen mahdollistaa käsityksen muodostamisen ilmiön yleisyydestä ja tyypillisimmistä tuloksista (Kangasniemi ym. 2013). Näin tutkimuksista saatiin tarkempi ja paremmin vertailtavissa oleva kuvaus.

Sisällönanalyysin avulla aineistosta pyrittiin tuottamaan selkeä tiivistelmä biopankkitoiminnassa tehdystä geneettisten tulosten palauttamisesta. Muodostettujen kategorioiden ja alaluokkien avulla tutkimuksista kartoitettiin yhtäläisyyksiä ja eroavaisuuksia biopankkien käytännöissä geneettisen tiedon palautukseen liittyen. Aineiston synteessissä tutkimusten keskeisimmät tulokset koottiin yhteen kattavan yleiskuvan muodostamiseksi toiminnasta.

4.5 Tulosten raportointi

Tulosten syntetisoinnissa pyrittiin osoittamaan selkeästi ja yhdenmukaisella tavalla tämänhetkinen tilanne biopankkitoiminnassa. Työssä hyödynnettiin systemaattisen katsauksen raportointitapaa, joissa tavoitteena oli esittää tutkimustulokset tiiviissä ja selkeässä muodossa järjestelmällisenä yhteenvetona. Tutkimuskysymyksen kannalta relevantti tieto kerättiin standardoituun taulukkomuotoon alaluokkien mukaisesti. Tutkimuksista taulukoitiin tekijät, julkaisuvuosi sekä tutkimuksen keskeiset tulokset. Kahta katsauksen tutkimuksista oli kuvattu kahdessa erillisessä sisäänottokriteerit täyttävässä julkaisussa (Kullo ym. 2018; Shaibi ym. 2018; Shaibi ym. 2020; Beck ym. 2021), ja näiden tulokset yhdistettiin raportointia varten. Tutkimusaineiston

yksityiskohtaiset tulokset on koottu pääluokkien mukaisesti taulukoihin 3–8. Katsaukseen sisältyvät julkaisut on esitetty tulostaulukoissa aina samassa järjestyksessä julkaisuvuoden ja kirjoittajan aakkosjärjestyksen perusteella alkaen vuodesta 2018 ja päättyen vuoteen 2022. Tulokset on esitetty taulukoissa niiltä osin, kuin tietoja on julkaisuissa raportoitu. Biopankkien toimintamalleja kliinisesti merkittävän tiedon palautukselle tarkasteltiin julkaisuissa raportoitujen tietojen perusteella. Tutkimuksissa, joissa kyseiseen alaluokkaan sisältyviä tuloksia ei raportoitu, jätettiin taulukko tyhjäksi. Näin saadaan käsitys myös siitä, kuinka paljon kyseistä aihetta on tutkittu. Kaikkien alaluokkien osalta tulokset eivät olleet yhdenmukaistettavissa. Esimerkiksi niissä tutkimuksissa, joissa geneettinen tulos palautettiin suoraan biopankkisuostumuksen perusteella, ei tiedon vastaanottamishalukkuutta raportoitu eikä vastausprosenttia arvioitu. Sen sijaan tutkimuksissa, joissa löydösten palautus oli osana suostumusta, kuvattiin halua osallistua löydöksen validointitestaukseen niiden tutkimusten osalta, joista tätä tietoa löytyi (Papaz ym. 2019; Beil ym. 2021). Mikäli tuloksia ei ollut mahdollista yhdenmukaistaa jonkin tutkimuksen alaluokan osalta, on tulokset esitetty taulukoissa lisätiedon kanssa.

5 TULOKSET

5.1 Aineiston kuvailu

Katsauksen aineisto muodostui 21 tieteellisestä julkaisusta, jotka koskivat 19 tutkimusta (taulukko 3). Ajallisesti tutkimukset jakautuivat tarkasteltavalle ajanjaksolle varsin tasaisesti; noin puolet julkaisuista olivat vuosilta 2018–2020 ja noin puolet vuosilta 2021 ja 2022. Geneettisiä tuloksia oli palautettu biopankkinäytteenantajille 14 biopankista. Tutkimuksista 13 koski pohjoisamerikkalaisia biopankkeja; kaksitoista oli Yhdysvalloista ja yksi Kanadasta. Eurooppalaisista biopankeista julkaisuja aiheesta oli tehty viisi; näistä neljä oli Virosta ja yksi Suomesta. Viron biopankista, Geisinger MyCode Community Health Initiative -biopankista sekä Mayo Clinic biopankista oli julkaistu useampi aihetta käsittelevä tutkimus. Ainoa aineiston aasialainen tutkimus oli Japanista. Muissa maanosissa sijaitsevista biopankeista ei löytynyt tieteellisiä julkaisuja viimeisen viiden vuoden ajalta, joissa olisi raportoitu kokemuksia genomitiedon palauttamisesta näytteenantajille. Osa tutkimuksia tehneistä biopankeista on väestötason biopankkeja kattaen myös näytteitä terveiltä suostumuksenantajia, kun taas osassa näytteenantajat edustivat tietyn tautiryhmän, kuten nefrologian (Nestor ym. 2020), hyperlipidemian ja suolistopolyyppien (Kullo ym. 2018; Shaibi ym. 2018) tai kardiovaskulaaritautien (Aquilante ym. 2020; Beil ym. 2021) potilaita. Joissain tutkimuksissa näytteenantajien kohorttia oli rajattu kliinisten tekijöiden, kuten lipidiarvojen, perusteella (Alver ym. 2019; Kawame ym. 2021). Suurimmassa osassa tutkimuksista näytteenantajat, joille geneettistä tietoa palautettiin, olivat täysi-ikäisiä. Kanadalaisessa Heart Centre Biobank Registryn tutkimuksessa löydöksiä palautettiin myös pediatriksille potilaille, kuitenkin ainoastaan lapsuusiällä puhkeavien tautitilojen osalta (Papaz ym. 2019).

5.2 Biopankkien suostumuskäytännöt

Suostumus geneettisten tulosten palauttamiselle oli tutkimuksissa saatu joko suoraan biopankkisuostumuksessa tai uuden ns. lisäsuostumuksen kautta

(taulukko 3). Noin neljäsosassa tutkimuksista kliinisesti merkittävien tulosten palautus oli sisällytetty osaksi alkuperäistä biopankkisuostumusta, kun taas noin neljäsosassa tutkimuksista oli käytössä malli, jossa näytteenantaja antoi suostumusvaiheessa joko opt-in suostumuksen tai opt-out kiellon tiedon palauttamiselle. Kuitenkin yleisimpänä käytäntönä, 47 %:ssa tutkimuksista, näytteenantajaan oltiin yhteydessä alkuperäisen biopankkisuostumuksen perusteella, jolloin halukkuutta vastaanottaa geneettisiä löydöksiä voitiin tiedustella erikseen. Monivaiheinen suostumusprosessi koettiin osassa tutkimuksista työlääksi, joten kahdessa biopankissa suostumus muutettiin tutkimuksen aikana opt-in suostumukseksi, jolloin erillistä lisäsuostumusta tiedon palauttamiselle ei enää jatkossa tarvittu (Aquilante ym. 2020; Abul-Husn ym. 2021).

5.3 Analysoitu genomidata-aineisto ja palautettu genomitieto

Aineiston tutkimuksissa oli analysoitu yhteensä yli 277 000 biopankkinäytteenantajan genomidataa tuotettuna joko sekvensointimenetelmillä (koko genomin sekvensointi, eksomisekvensointi, sekvensointigeenipaneeli) tai sirupohjaisilla genotyyppausmenetelmillä (taulukko 3). Näytteiden kokonaismäärässä voi tosin olla useampaan kertaan raportoituja näytteitä, sillä osasta biopankeista oli tehty useampi julkaisu koskien genomitiedon palauttamista. Määrällisesti eniten dataa oli tuotettu genotyyppausmenetelmällä, yhteensä 194 474 näytteenantajasta. Yli 58 000 suostumustenantajan näytteestä oli analysoitu eksomisekvensointidataa ja yli 7 000 suostumustenantajan näytteestä kaikista kattavinta koko genomin sekvensointidataa. Biopankkiaineistolle tyypillisesti yhdessä tutkimuksessa kohortti sisälsi eri tutkimusmenetelmillä tuotettua genomitietoa riippuen tutkimuksesta, jossa näyte oli ollut osana (Papaz ym. 2019).

TAULUKKO 3. Aineiston kuvailu: biopankit, suostumuskäytännöt ja tutkittu genomitieto. CHD: kardiovaskulaaritauti, DPD: dihydropyrimidiinidehydrogenaasi, FH: perinnöllinen hyperkolesterolemia, fP-Kol: kokonaiskolesteroli, GT: sirupohjainen genotyyppaus, hATTR: perinnöllinen transtyretriini amyloidoosi, HBOC: perinnöllinen rinta- ja munasarjasyöpä, HHT: hereditaarinen hemorraginen telangiektasia, LS: Lynchin syndrooma, MH: pahalaatuinen hypertermia, OTC-puutos: ornitiinitranskarnbamyalaasi-puutos, PGx: farmakogeneettinen, PRS: polygeeninen riskisumma, SGP: sekvensointigenipaneeli, SNP: yhden nukleotidin polymorfismi, T2D: tyypin 2 diabetes, VTE: laskimotukos, WES: koko eksomin sekvensointi, WGS: koko genomien sekvensointi. * Kuvattu Bielinski ym. 2020.

Julkaisu	Biopankki / Maa	Kliinisesti merkittävien tulosten palauttaminen	Analysoitu genomidata-aineisto	Palautettu genomitieto	Sekundäärilöydösten palautus
Kullo ym. 2018 / Beck ym. 2021	Mayo Clinic Biobank & Vascular Diseases Biorepository / Yhdysvallat	Voidaan olla yhteydessä	2533 SGP	Primääritulokset: FH ja suolistosyövän riskigeenejä / Sekundäärilöydökset: 68 geeniä (sisältäen ACMG 56) + 14 SNP varianttia	Valinnaisena pelkät primäärilöydökset tai lisäksi sekundäärilöydökset
Manickam ym. 2018	Geisinger MyCode Community Health Initiative / Yhdysvallat	Osana suostumusta	50 726 WES	HBOC: <i>BRCA1, BRCA2</i>	Kyllä
Schwartz ym. 2018	Geisinger MyCode Community Health Initiative / Yhdysvallat	Osana suostumusta	>542 WES (totaalimäärää ei raportoitu)	76 geeniä (27 taudille) sisältäen ACMG 56: 23 syöpäalttisuusgeeniä, 48 CHD riskigeeniä, 2 MH geeniä, 2 HHT geeniä, 1 OTC-puutosgeeni	Kyllä
Shaibi ym. 2018 / Shaibi ym. 2020	Sangre Por Salud Biobank / Yhdysvallat	Voidaan olla yhteydessä	1 621 SGP	Primääritulokset: FH ja suolistosyövän riskigeenejä / Sekundäärilöydökset: 68 geeniä (sisältäen ACMG 56) + 14 SNP varianttia	Valinnaisena pelkät primäärilöydökset tai lisäksi sekundäärilöydökset
Alver ym. 2019	Estonian biobank / Viro	Voidaan olla yhteydessä	4776: 2420 WGS, 2356 WES	FH: <i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	Kyllä, kun LDL-C ≥ 4.0 mmol/L
Papaz ym. 2019	Heart Centre Biobank Registry / Kanada	Osana suostumusta	1963, eri menetelmiä	Kardiologiseen primäärisairauteen liittyviä / ACMG 59 listauksen lapsuusiällä puhkeavia sairauksia	Kyllä, mutta ei aktiivisesti etsitty
Aquilante ym. 2020	University of Colorado Biobank / Yhdysvallat	Voidaan olla yhteydessä, muutettu opt-in	26 879 GT	3 PGx-geeniä, 9 lääkeainevaikutusta: <i>CYP2C19, SLCO1B1, CYP2C9</i>	Pelkästään PGx-variantteja
Meagher ym. 2020	Mayo Clinic Biobank / Yhdysvallat	Ei raportoitu	Ei raportoitu	3 PGx-varianttia: DPD-puutos riskivarianttia	Pelkästään PGx-variantteja

Julkaisu	Biopankki / Maa	Kliinisesti merkittävien tulosten palauttaminen	Analysoitu genomidata-aineisto	Palautettu genomitieto	Sekundäärilöydösten palautus
Nestor ym. 2020	The Chronic Kidney Disease Biobank / Yhdysvallat	Opt-in	>213 WES (totaalimäärää ei raportoitu)	Primääritulokset: 34 nefropatiageeniä, sekundäärilöydökset: ACMG 59	Kyllä
Abul-Husn ym. 2021	BioMe Biobank / Yhdysvallat	Voidaan olla yhteydessä, muutettu opt-in	692 WES	HBOC: <i>BRCA1, BRCA2</i> ; LS: <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i> ; FH: <i>LDLR, APOB, PCSK9</i> ; hATTR: <i>TTR</i>	Kyllä
Beil ym. 2021	Thoracic aortic dissection biobank / Yhdysvallat	Opt-in	498 WES	11 aortapatia geeniä: <i>COL3A1, FBN1, SMAD3, TGFB2, TGFB1, TGFB2, ACTA2, MYH11, MYLK, LOX, PRKG1</i>	Kyllä
Blout Zawatsky ym. 2021	Mass General Brigham Biobank / Yhdysvallat	Osana suostumusta	36 417: 2349 WGS, 914 WES, 36 417 GT	ACMG 59	Kyllä
Henrikson ym. 2021	Kaiser Permanente Washington / Yhdysvallat	Voidaan olla yhteydessä	2400 SGP	67 geeniä (sisältäen 58 / 59 ACMG 59 geneistä)	Kyllä
Kawame ym. 2021	Tohoku Medical Megabank / Japani	Osana suostumusta	215 WGS	FH: <i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	Kyllä, kun fp-Kol >250 mg/dL / LDL-C >180 mg/dL / hyperlipidemia
Leitsalu ym. 2021	Estonian biobank / Viro	Opt-out	17 679: 2240 WGS, 2354 WES, 13 085 GT	HBOC: <i>BRCA1, BRCA2</i>	Kyllä
Marjonen ym. 2021	THL Biopankki / Suomi	Voidaan olla yhteydessä	3177 GT	T2D PRS, VTE: <i>FV, FII</i> , FH suomalaisia valtamutaatioita, <i>SLCO1B1</i> PGx-variantti	Kyllä
Jürgens ym. 2022	Estonian biobank / Viro	Voidaan olla yhteydessä	66 161: 2245 WGS / WES, 63 916 GT	11 rintasyöpäriskigeeniä: <i>BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1</i>	Kyllä
Leitsalu ym. 2022	Estonian biobank / Viro	Voidaan olla yhteydessä	51 000 GT	CHD PRS, T2D PRS, varhainen menopaussi PRS, hypolaktaasi, glaukooma, <i>FV, FII</i> , ACMG 59, <i>CFTR, ATP7B</i> , PGx: <i>CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A5, CYP4F2, DPYD, IFNL3, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1, VKORC1</i>	Kyllä
Wang ym. 2022	Mayo Clinic Biobank / Yhdysvallat	Voidaan olla yhteydessä*	10 077 SGP	77 PGx-geeniä, 13 lääkeainevaikutusta	Pelkästään PGx-variantteja

Tutkimusaineistossa oli analysoitu erityyppisiä geneettisiä variantteja; palautettujen tietojen kirjoon sisältyi tuloksia aina korkean riskin monogeenisistä mutaatioista farmakogeneettisiin variantteihin ja PRS-määrittelyyn (taulukko 3). Geneettisen tiedon kliinisen merkittävyyden luokitteluun oli usein käytetty ohjenuorana ACMG:n ohjeistuksia. Yleisimmin seulottavien geneettisten muutosten joukossa olivat CDC:n 1 tason luokitellut alttiusgeenit perinnölliselle rinta- ja munasarjasyövälle, Lynchin syndroomalle ja FH:lle, jotka oli analysoitu 42 %:ssa aineiston tutkimuksista. CDC:n 1 tason geenejä palautettiin ainakin osittain kaiken kaikkiaan 74 %:ssa tutkimuksista, mutta usein näiden lisäksi oli analysoitu myös muita ACMG-listauksiin sisältyviä geenejä. Lääkeainemetaboliaan vaikuttavia PGx-variantteja oli tutkittu ja palautettu joko pelkästään tai muiden löydösten ohessa 26 %:ssa tutkimuksista, kun taas noin 10 %:ssa tutkimuksista näytteenantajille oli määritetty PRS-arvoja yleisille sairauksille. Kattavimmin geneettistä tietoa analysoitiin Viron biopankissa, jossa palautettaviin tuloksiin kuului niin korkean riskin geenivirheitä, matalan riskin alttiuksia, kantajatutkimuksia, PRS-määrittelyä kuin PGx-varianttejakin (Leitsalu ym. 2022). Kaikilta näytteenantajilta ei kuitenkaan tutkittu näitä kaikkia, vaan analysoitavat variantit riippuivat genomitiedon tuottamismenetelmästä. Sangre Por Salud biopankin tutkimuksessa (Shaibi ym. 2018; Shaibi ym. 2020), Mayo Clinic biopankin tutkimuksessa (Kullo ym. 2018; Beck ym. 2021) sekä Tohoku Medical Megabankin tutkimuksessa (Kawame ym. 2021) näytteenantajille palautettiin patogeenisten löydösten lisäksi myös tieto normaalituloksesta silloin, kun näytteestä ei löytynyt kliinisesti merkittäviä muutoksia tutkituista geeneistä. Muissa tutkimuksissa ei normaalituloksia palautettu eikä yhdessäkään katsauksen tutkimuksista palautettu terveydelle merkityksellisiksi luokiteltujen löydösten lisäksi muun tyyppistä genomitietoa, kuten nutrigenomiikkaa tai suku- ja etnisyyismäärittelyä.

Suurimmassa osassa, 84 %:ssa tutkimuksista, näytteenantajille palautettiin ennalta määritettyjen geenien suhteen myös sekundäärilöydöksiä (taulukko 3). Kahdessa tutkimuksessa näytteenantajilla oli valittavana joko pelkästään primäärisairauteen liittyvät tulokset tai lisäksi myös mahdollisten sekundäärilöydösten vastaanottaminen (Kullo ym. 2018; Shaibi ym. 2018; Shaibi ym. 2020; Beck ym. 2021). Sangre Por Salud biopankin tutkimuksessa vain 0,4

% osallistujista ei halunnut vastaanottaa sekundäärilöydöksiä (Shaibi ym. 2018). Heart Centre Biobank Registryn tutkimuksessa palautettiin sekundäärilöydöksiä, mikäli niitä biopankkitutkimuksissa ilmeni, mutta sekundäärilöydöksiä ei aktiivisesti seulottu (Papaz ym. 2019). Yhdessäkään pelkästään farmakogeneettisiä variantteja analysoivassa tutkimuksessa ei palautettu sekundäärilöydöksiä näytteenantajille (Aquilante ym. 2020; Meagher ym. 2020; Wang ym. 2022).

5.4 Löydökset ja niiden validointi

Biopankkinäytteissä todettujen löydösten prevalenssi vaihteli aineiston tutkimuksissa 0,3 % ja 98 % välillä riippuen analysoiduista geneettisistä tiedoista (taulukko 4). ACMG-listauksen geenit analysoivissa tutkimuksissa löydöksiä todettiin 1,4–4 %:ssa näytteistä (Kullo ym. 2018; Papaz ym. 2019; Shaibi ym. 2020; Blout Zawatsky ym. 2021; Leitsalu ym. 2022), kun taas yleisimpiä tukostaipumusvariantteja *FII* ja *FV* esiintyi 4,9 %:lla näytteenantajista (Marjonen ym. 2021; Leitsalu ym. 2022). Jopa 98 %:lla näytteenantajista todettiin jokin PGx-variantti (Leitsalu ym. 2022) ja 79 %:lla näitä variantteja löytyi kolme tai enemmän (Wang ym. 2022). PRS-arvoja määritettiin kahdessa tutkimuksessa, joissa molemmissa korkean riskin PRS-tuloksen sai noin 20 % näytteenantajista (Marjonen ym. 2021; Leitsalu ym. 2022).

Näytteissä todetut löydökset validoitiin useimmiten osana biopankin prosessia (taulukko 4). Validoitaviin löydöksiin kuuluivat korkean riskin geenivirheet, kuten ACMG-listausten mukaiset patogeeniset variantit kaikissa näitä analysoineissa tutkimuksissa. 68 %:ssa tutkimuksista varmistus tehtiin jo ennen tuloksen palauttamista joko sisäisenä validointina biopankkinäytteestä (47 %) tai diagnostisena validointina uudesta näytteestä (21 %). 11 %:ssa tutkimuksista validointi tehtiin pelkästään tuloksen palauttamisen jälkeen tätä tarkoitusta varten otetusta uudesta verinäytteestä. Kolmasosassa tutkimuksista löydökset varmistettiin sekä biopankkinäytteestä tehtävällä sisäisellä että uudesta näytteestä tehtävällä diagnostisella validoinnilla. Kahdessa pelkästään PGx-

variantteja analysoivassa tutkimuksessa käytetyn tutkimusmenetelmän toimivuus oli validoitu, jonka vuoksi erillistä tulosten varmistusta ei tehty.

TAULUKKO 4. Biopankkinäytteistä tehdyt löydökset ja niiden validointi. CHD: kardiovaskulaaritauti, GT: sirupohjainen genotyyppi, PGx: farmakogeneettinen, PRS: polygeeninen riskisumma, SNP: yhden nukleotidin polymorfismi, T2D: tyypin 2 diabetes, WGS: koko genomien sekvensointi.

Julkaisu	Kliinisesti merkittävien löydösten prevalenssi	Validointi: ennen / jälkeen tulosten palauttamisen	
		Sisäinen	Diagnostinen
Kullo ym. 2018 / Beck ym. 2021	68 geeniä + 14 SNP varianttia (sisältäen ACMG 56): 4 % (102/2533)	Kyllä, ennen	Ei
Manickam ym. 2018	0,5 % (267/50726): <i>BRCA1</i> 0,18 % (95/50726), <i>BRCA2</i> 0,34 % (172/50726)	Kyllä, ennen	Ei
Schwartz ym. 2018	Ei raportoitu (546 löydöstä 40 eri geenissä, 542 henkilöllä)	Kyllä	Kyllä, ennen
Shaibi ym. 2018 / Shaibi ym. 2020	68 geeniä + 14 SNP varianttia (sisältäen ACMG 56): 2 % (10/500)	Ei (validoitu menetelmä)	Kyllä, jälkeen
Alver ym. 2019	<i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> : 0,6 % (27/4776)	Ei	Kyllä, ennen
Papaz ym. 2019	Kardiologiseen primäärisairauteen liittyviä / ACMG 59 (lapsuusiällä puhkeavat): 1 % (20/1963), (1,4 % (27/1963) aikuisiän sairaudet mukaan laskettuna)	Kyllä, ennen	Kyllä, jälkeen
Aquilante ym. 2020	<i>CYP2C19</i> (n=1141): 26 % keskimääräinen ja 3 % hidas metabolia, muita ei raportoitu	Ei (validoitu menetelmä)	Ei
Meagher ym. 2020	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Nestor ym. 2020	Ei raportoitu (213 löydöstä)	Ei	Kyllä, ennen
Abul-Husn ym. 2021	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> ; <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> ; <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> ; <i>TTR</i> : 11,3 % (78/692)	Ei	Kyllä, ennen
Beil ym. 2021	<i>COL3A1</i> , <i>FBN1</i> , <i>SMAD3</i> , <i>TGFB2</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> , <i>ACTA2</i> , <i>MYH11</i> , <i>MYLK</i> , <i>LOX</i> , <i>PRKG1</i> : 10,8 % (26/240)	Kyllä	Kyllä, ennen
Blout Zawatsky ym. 2021	ACMG 59: 1 % GT ja 2,5 % WGS (425/36 417)	Kyllä, ennen	Kyllä, jälkeen
Henrikson ym. 2021	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Kawame ym. 2021	<i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> : 10,7 % (23/215)	Ei	Kyllä, ennen
Leitsalu ym. 2021	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> : 0,3 % (48/17 679)	Kyllä	Kyllä, ennen
Marjonen ym. 2021	<i>LDLR</i> 0,06 % (2/3177), <i>FV</i> 4,2 % (135/3177), <i>FII</i> 0,7 % (23/3177), <i>SLCO1B1</i> heterotsygootteja 33 % (1047/3177) homotsygootteja 4,8 % (154/3177), ~20 %:lla T2D riski >10 %	Ei	Osittain, jälkeen
Jürgens ym. 2022	0,3 % (449/136 043): <i>BRCA1</i> 0,1 % (153/136 043), <i>BRCA2</i> 0,06 % (92/136 043), <i>CHEK2</i> 0,15 % (204/136 043)	Kyllä	Kyllä, ennen
Leitsalu ym. 2022	ACMG 59 3,3 %, <i>FV/FII</i> : 4,9 %, α 1-antitrypsin puutos 3,6 %, <i>CFTR</i> kantaja 1,7 %, Wilsonin tauti kantaja 1,1 %, laktoosi-intoleranssi 26,6 %, glaukooma riskissä 27,8 %. PRS korkea riski: T2D 19,5 %, CHD 19,2 %, varhainen menopaussi 21,3 %, PGx: 97,9 %	Osittain, ennen	Korkean riskin varianteille kyllä, jälkeen
Wang ym. 2022	79 %:lla kliinisesti merkittäviä PGx-variantteja \geq 3 geenissä	Ei (validoitu menetelmä)	Ei

5.5 Kontaktointi ja tulosten palauttamisen toimintamalli

Käytännöt geneettisten tulosten palauttamisessa biopankkinäytteenantajille vaihtelivat suuresti tutkimuksesta toiseen (taulukko 5). Aineiston tutkimuksista 95 % noudatti proaktiivista palautusta, jossa biopankki aktiivisesti tarjosi näytteenantajille tietoa tuloksista. Ainoastaan Viron biopankin tuoreimmassa tutkimuksessa käytettiin passiivista toimintatapaa, jossa näytteenantajille viestittiin mahdollisuudesta portaalin kautta ilmaista halunsa vastaanottaa geneettisiä tuloksia (Leitsalu ym. 2022). Katsauksen tutkimuksissa kontaktoitiin aktiivisesti geneettisen tiedon palauttamista koskien kaiken kaikkiaan 36 807 näytteenantajaa (taulukko 5). Kontaktoitavien määrissä oli kuitenkin huomattavia eroja, sillä kohortit vaihtelivat 20 henkilöstä 18 199 henkilöön.

Vastausprosentti biopankin suoraan kontaktointiin vaihteli eri tutkimusten välillä 53 %:sta 95 %:iin riippuen mm. yhteydenottotavasta ja kontaktointiyritysten määrästä (taulukko 5). Useissa tutkimuksissa näytteenantajiin oltiin tarvittaessa useamman kerran yhteydessä kirjeitse tai seurantasoin. Tutkimuksissa, joissa vastausprosentti kontaktointiin oli huomattavan korkea, 87–95 %, näytteenantajiin oltiin vastauksen saamiseksi toistuvasti yhteydessä paitsi kirjeitse, myös usein puhelimitse (Abul-Husn ym. 2021; Beil ym. 2021; Blout Zawatsky ym. 2021). Julkaisuissa, joissa kontaktointien määrä raportoitiin, tarvittiin näytteenantajien tavoittamiseen keskimäärin 1,62 soittoa (Schwartz ym. 2018), neljä soittoa (Beil ym. 2021) tai 3,2 kontaktointia (Shaibi ym. 2020), mutta yhteydenottoyrityksiä kertyi yksittäiselle näytteenantajalle jopa 12 kappaletta (Blout Zawatsky ym. 2021). Lähestymistapa, jossa näytteenantajille viestittiin tulosten vastaanottamismahdollisuudesta pelkästään julkisuudesta, johti noin 18 % osallistumisprosenttiin (Leitsalu ym. 2022).

Useissa tutkimuksissa tulosten palautukseen käytettiin toimintamallina kaksivaiheista suostumusta riippumatta siitä, oliko biopankkisuostumuksessa jo annettu suostumus tutkimustiedon vastaanottamiseen (taulukko 5). Biopankkisuostumuksen perusteella näytteenantajaan oltiin yhteydessä, jolloin halua kliinisesti merkittävien geneettisten löydösten vastaanottamiseen voitiin selvittää tarkemmin. Noin kahdessa kolmasosassa tutkimuksista ensimmäinen

yhteydenotto näytteenantajaan tapahtui kirjeitse. Vaihtoehtoisesti näytteenantajia kontaktoitiin sähköpostitse, tekstiviestillä tai sähköisten terveysrekistereiden (electric health record, EHR) yhteyteen luotujen portaalien kautta. Yksityiskohtaisia tutkimustuloksia ei tyypillisesti palautettu ensimmäisessä yhteydenotossa, vaan useimmiten tässä vaiheessa tiedusteltiin ainoastaan halukkuutta vastaanottaa geneettisiä tuloksia ja kehoitettiin ottamaan biopankkiin yhteyttä. Neljässä tutkimuksessa oli käytössä menettely, jossa jo ensimmäisessä yhteydenotossa tiedotettiin, että näytteestä oli paljastunut kliinisesti merkittävä löydös, mutta löydöksen yksityiskohtia, kuten kyseistä geenivirhettä, ei kuitenkaan tässä vaiheessa paljastettu (Papaz ym. 2019; Nestor ym. 2020; Beil ym. 2021; Blout Zawatsky ym. 2021). Biopankkinäytteissä todetut löydökset myös siirtyivät terveydenhuoltoon, sillä 68 %:ssa tutkimuksista tulokset joko raportoitiin hoitavalle lääkärille suoraan tai kirjattiin näytteenantajan EHR:ään.

TAULUKKO 5. Kontaktoidut näytteenantajat ja toimintamallit tulosten palauttamiseksi. EHR: sähköinen terveysrekisteri, F2F: kasvotusten, N/A: ei sovellettavissa. * Kuvattu Bielinski ym. 2020.

Julkaisu	Kontak-toitavien määrä	Vastaus-prosentti kontaktointiin	Toimintamalli tulosten palauttamiseksi
Kullo ym. 2018 / Beck ym. 2021	5110	69 % (3517/5110)	Yhteydenotto kirjeitse tulosten valmistumisesta (tarvittaessa x3) → neuvonta kasvotusten (puhelimitse mikäli kaukana) → tulos EHR:ään + tuloskirje hoitavalle lääkärille, yhteenvetotulos potilasportaaliin. Normaalitulos / VUS: tuloskirje + kopio laboratoriotuloksesta → tarjottu mahdollisuutta puhelinneuvontaan.
Manickam ym. 2018	183	N/A	Tulosten palautus näytteenantajalle EHR-portaalin kautta, ilmoitus laboratoriotuloksesta EHR:n kautta hoitavalle lääkärille → kirje ja seurantasoihto näytteenantajalle.
Schwartz ym. 2018	542	94 % (511/542)	Ilmoitus tuloksesta EHR:n kautta hoitavalle lääkärille → näytteenantajalle tieto löydöksestä ilman yksityiskohtia EHR portaaliin / kirjeitse (tarvittaessa puhelu) → puhelimitse / kirjeitse tieto löydöksestä → tietopaketti löydöksestä kirjeitse → halutessa neuvonta F2F / puhelimitse / videoyhteydellä, jatkohoidosta sopiminen.
Shaibi ym. 2018 / Shaibi ym. 2020	1621	56 % (900/1621)	Yhteydenotto kirjeitse (tarvittaessa puhelu) → kutsu keskusteluun, jossa ohjausta genetiikan ja tutkimuksiin liittyen → suostumus → puhelu tulosten valmistumisesta → neuvonta kasvotusten → tulos kirjeitse ja hälytys EHR:ään → validointi → psykososiaalisen tuen arviointi → seurantapuhelu viikon ja kuukauden päästä tuloksen vastaanottamisesta. Normaali tulos kirjeitse → seurantapuhelu, jossa tarjottu mahdollisuutta neuvontaan → tulos EHR:ään.
Alver ym. 2019	27	93 % (25/27)	Yhteydenotto kirjeitse → ensitapaaminen kliinisen genetiikan asiantuntijan ja kardiologin kanssa, jossa lääkärintarkastus ja suku- ja hoitohistorian selvitys → validointinäyte → tieto tuloksesta ja neuvonta.
Papaz ym. 2019	20	Ei raportoitu	Tieto löydöksestä ilman yksityiskohtia puhelimitse, kirjeitse tai F2F → tulokset hoitavan lääkärin kautta / tutkimuksen perinnöllisyysneuvojan kautta näytteenantajalle / vanhemmille puhelimitse, kirjeitse tai kasvotusten → uusi validointinäyte → neuvonta → tieto hoitavalle lääkärille ja potilasasiakirjoihin.
Aquilante ym. 2020	900	Ei raportoitu	Sähköinen lisäsuostumus potilasportaalin kautta → suostumus tulosten viemiselle EHR:ään ja potilasportaaliin. Hälytys / ilmoitus hoitavalle lääkärille, jos potilas on määrättävän lääkeaineen metaboliaan vaikuttavan variantin kantaja.
Meagher ym. 2020	236	83 % (196/236)	Kirjeitse tieto tuloksesta → kehoitus välittää tulos lääkärille.
Nestor ym. 2020	104	62 % (64/104)	Hoitavan nefrologin yhteydenotto kirjeitse, jossa tieto löydöksestä ja kutsu tulla keskustelemaan (tarvittaessa puhelu x2) → ennakoiva neuvonta → kirjallinen suostumus → validointinäyte → neuvonta + kirjallinen tiedote → tulos EHR:ään.
Abul-Husn ym. 2021	78	95 % (74/78)	Tulosten palautus ja perinnöllisyysneuvonta kasvotusten / videoneuvonnalla / puhelinneuvonnalla → tulos EHR:ään → etäyhteydellä neuvotuille seurantasoihto viikon kuluttua tuloksen palautuksesta.
Beil ym. 2021	20	95 % (19/20)	Kirjeitse tieto löydöksestä ilman yksityiskohtia → seurantapuhelu (tarvittaessa useita), jossa keskustelu halusta vastaanottaa tuloksia → neuvontakäynti → validointinäyte → tulosneuvonta puhelimitse → tulos EHR:ään.

Julkaisu	Kontaktoitavien määrä	Vastausprosentti kontaktointiin	Toimintamalli tulosten palauttamiseksi
Blout Zawatsky ym. 2021	293	87 % (256/293)	Kirjeitse tieto löydöksestä ilman yksityiskohtia → puhelu, jossa tiedustellaan halua kuulla löydöksestä → puhelinneuvonta → validointitestaus → tuloksen palautus → tulos EHR:ään. Jos ei vastausta, lähetettiin kirje, jossa ilmoitettiin oletusta kiellosta vastaanottaa tuloksia.
Henrikson ym. 2021	2400 & alakohortti 123	53 % (1269/2400) alkuperäisessä kohortissa, 71 % (87/123) alakohortissa	Alkuperäinen yhteydenotto tehty kirjeitse (tarvittaessa x2). Vastaamatta jättäneiden alakohortille lisäkirje → puhelu (tarvittaessa korkeintaan 3 yhteydenottoyritystä puhelimitse) → jos ei vastausta, lähetettiin kirje, jossa ilmoitettiin oletusta kiellosta vastaanottaa tuloksia.
Kawame ym. 2021	665	62 % (410/665)	Yhteydenotto kirjeitse → koulutusta geneettisestä tiedosta → suostumus vastaanottaa tuloksia → verinäyte mahdollista validointia varten → geneettisen tiedon analysointi → löydösten validointi → neuvontakäynti → hoitoon ohjaus.
Leitsalu ym. 2021	40	58 % (23/40)	Yhteydenotto kirjeitse → ennakoiva neuvonta ja jos suostumus vastaanottaa tuloksia → validointitestaus → tulos + neuvontakäynti → onkologitapaaminen.
Marjonen ym. 2021	6189	56 % (3449/6189)	Yhteydenotto sähköpostilla / tekstiviestillä / kirjeitse → kirjautuminen MyP5-portaaliin → tulokset portaalissa. FV homotsygoottien ja LDLR kantajien kontaktointi myös puhelimitse → validointi.
Jürgens ym. 2022	180	62 % (111/180)	Yhteydenotto kirjeitse (tarvittaessa x2) + puhelu jos ei vastausta → geneetikko tapaaminen: suostumus + uusi verinäyte → validointitesti → geneetikko tapaaminen: validointitulokset ja hoitosuunnitelma → onkologitapaaminen.
Leitsalu ym. 2022	N/A	18 % (9325/51 000)	Yleinen tiedotus mediassa → näytteenantajan kirjautuminen internet sivuilla, jonka jälkeen linkki portaaliin → suostumus → alustavan raportin muodostus → käynti ja uusi validointinäyte → raportti → tulosten vastaanotto ja F2F neuvonta → korkean riskin varianttien validointi uudesta näytteestä → toinen neuvontatapaaminen.
Wang ym. 2022	18 199	71 % (12 868/18 199)*	Yhteydenotto kirjeitse (tarvittaessa x2) → suostumus* → tulokset EHR-järjestelmään, kiireelliset tulokset e-konsultaationa hoitavalle lääkärille.

5.6 Geneettisten tulosten vastaanottamishalukkuus

Näytteenantajat voivat antaa suostumuksen geneettisten tulosten vastaanottamiselle tai joko aktiivisesti tai passiivisesti kieltäytyä tuloksista. Kirjallisuuskatsauksen aineistossa geneettisten tulosten vastaanottamishalukkuus vaihteli 31–95 % välillä (mediaani 55,4 %) niillä näytteenantajilla, joille tiedon palauttamista aktiivisesti tarjottiin (taulukko 6). Viron biopankin tuoreimmassa tutkimuksessa, jossa tulosten palautus toteutettiin passiivisempaa toimintatapaa noudattaen, suostumuksen tulosten vastaanottamisesta antoi vain 5,8 % kaikista biopankin näytteenantajista (Leitsalu ym. 2022). Mikäli tulosten vastaanottamishalukkuutta arvioidaan portaaliin kirjautuneiden perusteella, oli tiedon haluavien osuus tutkimuksessa 32 %.

Kaiser Permanente Washington biopankin alkuperäisessä kirjeitse tapahtuneessa kontaktoinnissa suostumuksen tulosten vastaanottamiselle antoi 52 % näytteenantajista. Jatkotutkimuksena Henrikson ym. (2021) selvittivät tarkemmin niiden näytteenantajien tilannetta, jotka eivät vastanneet ensimmäiseen yhteydenottoon. Näistä näytteenantajista muodostettiin 123 henkilön uudelleen kontaktoitavien alakohortti, joita tavoiteltiin useita kertoja vastauksen saamiseksi. Lisäyhteydenottojen jälkeen alakohortista 20,3 % antoi suostumuksen, 50,4 % kiellon ja 29,2 %:lta ei saatu edelleenkään vastausta (Henrikson ym. 2021).

TAULUKKO 6. Geneettisten tulosten palautus, neuvonta ja kliininen merkitys. F2F: kasvotusten, GC: geneettinen neuvoja, HL: hoitava lääkäri, N/A: ei sovellettavissa. * Kuvattu Bielinski ym. 2020.

Julkaisu	Tulosten vastaanottamis-halukkuus	Tuloksen välitti / neuvontaa antoi	Neuvonnan toteutus	Uudet löydökset	Testauskriteerit täyttävät
Kullo ym. 2018 / Beck ym. 2021	59 % (3030/5110)	GC	F2F / puhelimitse	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Manickam ym. 2018	N/A	Portaalin kautta	Portaali, kirjeitse, puhelimitse	82 % (219/267)	51 % (45/89)
Schwartz ym. 2018	95 % (515/542)	GC / HL	F2F / puhelimitse / videoyhteydellä	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Shaibi ym. 2018 / Shaibi ym. 2020	31 % (500/1621)	GC (positiiviset tulokset)	F2F	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Alver ym. 2019	78 % (21/27)	GC	F2F	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Papaz ym. 2019	86 % (12/14) halusi validointitestauksen	GC / HL	F2F / puhelimitse / kirjeitse	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Aquilante ym. 2020	Ei raportoitu	Potilasportaali	Portaali	Ei raportoitu	N/A
Meagher ym. 2020	N/A	Kirjeitse	Kirjeitse	Ei raportoitu	N/A
Nestor ym. 2020	39 % (41/104)	HL	F2F	92 % (104/113)	Ei raportoitu
Abul-Husn ym. 2021	95 % (74/78)	Ei raportoitu	F2F / puhelimitse / videoyhteydellä	80 % (59/74)	Ei raportoitu
Beil ym. 2021	50 % (10/20) halusi validointitestauksen	GC	F2F	85 % (17/20)	Ei raportoitu
Blout Zawatsky ym. 2021	63 % (160/256)	GC	Puhelimitse	76 % (319/418)	59 % (40/68) syöpäalttiuksissa, 66 % (29/44) FH:ssa
Henrikson ym. 2021	52 % (1237/2400) alkuperäisessä kohortissa, 20 % (25/123) alakohortissa	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Kawame ym. 2021	32 % (215/665)	GC	F2F	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Leitsalu ym. 2021	55 % (22/40)	Ei raportoitu	F2F	Ei raportoitu	37 % (8/22)
Marjonen ym. 2021	42 % (2573/6189)	Portaali, GC korkean riskin varianteille	Portaali / puhelimitse	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Jürgens ym. 2022	61 % (109/180)	GC	F2F	94 % (169/180)	33 % (36/109)
Leitsalu ym. 2022	6 % (2957/51 000)	GC	F2F	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Wang ym. 2022	55 % (10 085/18 199)*	Farmaseutti tulkitsi, HL välitti	Ei raportoitu	Ei raportoitu	N/A

5.7 Tulosten palautus, neuvonta ja ohjaus

Tutkimustulosten välittämistapa ja löydöksiin liittyvän neuvonnan toteuttaminen on kuvattu Taulukossa 6. Tulosten palauttamisessa oli biopankeissa pääsääntöisesti käytössä kahta eri mallia; joko tulokset palautettiin tutkimukseen osallistuvan geneettisen neuvojan toimesta, tai tieto välitettiin suoraan terveydenhuoltoon, jossa hoitava lääkäri vastasi tuloksen palautuksesta. Noin puolessa aineiston tutkimuksista geneettinen neuvoja välitti tuloksen ja antoi löydökseen liittyvää neuvontaa biopankkinäytteenantajille, kun taas noin viidesosassa tutkimuksista hoitava lääkäri toteutti tuloksen välittämisen. Schwartz ym. (2018) tutkimuksessa tieto löydöksestä välitettiin hoitavalle lääkärille noin viikkoa ennen kuin näytteenantaja sai tuloksensa, jotta lääkärillä oli mahdollisuus tutustua löydöksen merkitykseen sekä halutessaan vastata myös tuloksen palauttamisesta. Geneettiset tulokset palautettiin useimmiten, 68 %:ssa tutkimuksista, suullisesti. Suullinen neuvonta toteutettiin yhtä tutkimusta lukuun ottamatta kasvotusten annettuna neuvontana. Tämän rinnalla oli usein vaihtoehtoisesti tarjolla myös puhelinneuvontaa tai videon välityksellä annettua neuvontaa, joita hyödynnettiin esimerkiksi kun etäisyys neuvontavastaanotolle oli pitkä. Viidesosassa tutkimuksista tulokset välitettiin kirjallisesti joko portaalin kautta tai kirjeitse. Tulosten välitys portaalin kautta oli yleinen toimintatapa etenkin PGx-tutkimuksissa. Myös korkean riskin löydöksiä välitettiin portaalin kautta, mutta tällöin näytteenantajat saivat myös puhelinneuvontaa tiedon palauttamisen jälkeen (Manickam ym. 2018; Marjonen ym. 2021).

Geneettiseen löydökseen liittyvää neuvontaa ei aineistossa kuvattu kovinkaan yksityiskohtaisesti, mutta osassa tutkimuksista neuvonnan sisältöä avattiin teemoittain. Tohoku Medical Megabankin tutkimuksessa näytteenantajat kutsuttiin geneettistä tietoa koskevaan noin puolen tunnin pituiseen työpajaan jo ennen suostumuksen antamista. Työpajassa käsiteltiin yleisesti genetiikan aiheita, kuten perimää, periytymismalleja sekä geneettiin tauteihin liittyviä teemoja. (Kawame ym. 2021) Sangre Por Salud Biobankin tutkimuksessa näytteenantajille kerrottiin ennen lisäsuostumuksen antoa mm. tutkittavista geneettisistä muutoksista, tulosten vastaanottamisen hyödyistä sekä haitoista ja näytteenantajan kanssa käytiin läpi suvun sairaushistoriaa. Tuloksen

palautuksen yhteydessä geenivirheen kantajien kanssa keskusteltiin löydöksen kliinisestä merkityksestä, periytymisestä, hoitosuosituksista sekä vaikutuksesta sukulaisiin. Neuvontakeskustelua tarjottiin myös normaalin tuloksen saaneille, mutta kukaan näytteenantajista ei tätä mahdollisuutta hyödyntänyt. (Shaibi ym. 2020) Geisinger MyCode Community Health Initiative tutkimuksessa näytteenantaja kontaktoitaessa puhelimitse yksityiskohtaista tietoa löydöksestä ei annettu, mutta keskustelussa tuotiin esille löydöksen aiheuttama sairastumisriski, kerrottiin kirjeitse lähetettävästä tietopaketesta löydökseen liittyen sekä painotettiin, että tuloksesta tulisi keskustella terveydenhuollon ammattilaisen kanssa. Näytteenantajan kanssa käytiin läpi suvun sairaushistorian selvittämisen tarve sekä tiedon jakamisen tärkeys sukulaisille ja kerrottiin tiedon välittämisen tueksi toimitettavasta kirjepohjasta. Tutkimuksessa näytteenantajille tarjottiin myös kirjallisen tuloksen vastaanottamisen jälkeistä suullista neuvontaa, joka sisälsi syvällisempää tietoa geneettisestä löydöksestä sekä sen aiheuttamasta sairaudesta. Neuvonnassa keskusteltiin geenivirheen periytymistavasta ja sairastumisriskeistä, sairauden seurannasta ja hoidosta, suvun sairaushistoriasta sekä tiedon jakamisesta sukulaisille. Näytteenantajille tarjottiin psykososiaalista tukea ja erityistä huomiota kiinnitettiin näytteenantajan mahdollisesti kokemiin huoliin sekä ahdistukseen. (Schwartz ym. 2018) THL Biopankin P5-tutkimuksessa portaalin kautta palautettavien tulosten yhteydessä annettiin kirjallista neuvontaa, joka sisälsi tietoa tutkituista riskitekijöistä ja tulosten vaikutuksesta sukulaisiin sekä suosituksia riskin pienentämiseksi. Tieto geneettisestä löydöksestä kehoitettiin myös jakamaan hoitavalle lääkärille tätä varten tuotetulla lääkärikirjeellä. (Marjonen ym. 2021) Tutkimuksissa, joissa näytteenantajille palautettiin myös normaalituloksia, tieto palautettiin kirjeitse. Mayo Clinic biopankin RAVE-tutkimuksen kirjeessä kuvattiin lyhyesti mihin tauteihin liittyen geenejä oli tutkittu ja ettei näistä löytynyt kliinisesti merkittäviä geneettisiä variantteja. Lisäksi kirjeessä kerrottiin tutkimuksen rajoitteista ja informoitiin tuloksen sisällyttämisestä näytteenantajan EHR:ään. (Beck ym. 2021).

5.8 Tulosten palauttamisen merkitys

Tulosten merkitystä näytteenantajille arvioitiin aineistosta biopankkinäytteissä todettujen uusien kliinisesti merkittävien löydösten perusteella, eli sellaisten, jotka eivät olleet entuudestaan terveydenhuollossa tiedossa. Aiemmin tunnistamaton löydös todettiin 76–94 %:lla näytteenantajista, tutkimuksesta riippuen (taulukko 6). Osassa tutkimuksissa oli määritetty osuus löydöksen saaneista, jotka olisivat täyttäneet kyseisen geenivirheen testauskriteerit terveydenhuollon suositusten mukaisesti. Syöpäalttiuksien osalta geneettisen testauksen kriteerit olisi täyttänyt 33–59 % löydöksen saaneista (Manickam ym. 2018; Blout Zawatsky ym. 2021; Leitsalu ym. 2021; Jürgens ym. 2022). Vastaavasti FH:lle altistavan geneettisen mutaation kantajista 66 % olisi täyttänyt terveydenhuollon testauskriteerit (Blout Zawatsky ym. 2021).

5.9 Tulosten vastaanottamisen vaikutus näytteenantajaan

74 %:ssa aineiston tutkimuksista näytteenantajien kokemuksia ja mielipiteitä tulosten vastaanottamiseen liittyen oli selvitetty jonkinlaisten kyselyiden avulla. Kyselyiden kokonaismäärät tutkittavaa kohden vaihtelivat yhden ja viiden välillä, mutta useimmiten kyselyt olivat toteutettu tuloksen vastaanottamisen jälkeen sekä puolen vuoden kuluttua tiedon vastaanottamisesta. Vastausprosentit kyselyihin olivat 31–100 % välillä ja tyypillisesti vastausprosentti pieneni mitä pitempi aika tuloksen vastaanottamisesta oli kulunut (taulukko 7). Kyselyissä kartoitettiin näytteenantajien kokemuksia ja mielipiteitä eri näkökulmista, kuten tulosten vastaanottamiseen liittyviä tuntemuksia, syitä tuloksista kieltäytymiseen sekä toiveita tulosten välittämistapaan liittyen. Osassa tutkimuksista kysely oli laadittu vastaamaan vain johonkin tiettyyn tutkimuskysymykseen, kuten validointitestauksesta kieltäytymiseen (Nestor ym. 2020), tulosten välittämistapaan (Abul-Husn ym. 2021), tiedon välittämiseen sukulaisille (Kullo ym. 2018), tulosten vastaanottamisen kieltäytymissyöhyn (Henrikson ym. 2021) tai genetiikan ymmärrykseen ja mahdollisiin huolenaiheisiin (Shaibi ym. 2018).

Geneettisten tulosten palautukseen oltiin yleisesti tyytyväisiä. Viron biopankin näytteenantajista 95–98 % arvosti biopankin kontaktointia geneettisiin tuloksiin liittyen (Leitsalu ym. 2021; Jürgens ym. 2022). Myös korkean riskin löydöksen vastaanottaneet arvostivat saamaansa tietoa ja pitivät sitä tärkeänä (Leitsalu ym. 2022). Näytteenantajat arvostivat ja olivat tyytyväisiä myös Mayo Clinic biopankin palauttamiin PGx-tuloksiin (Meagher ym. 2020) ja Thoracic aortic dissection biopankin aortapatiaan liittyviin geenituloksiin (Beil ym. 2021), mutta tarkkoja lukuja tyytyväisten määrästä ei julkaisuissa raportoitu. Kahdessa tutkimuksessa kysely oli toteutettu pelkästään ennen tulosten palauttamista, joten tiedon vastaanottamisen vaikutus näytteenantajiin ei ollut näissä tutkimuksissa arvioitavissa.

Geneettisten tulosten vastaanottamisen psykososiaalista vaikutusta oli arvioitu vain viidessä tutkimuksessa negatiivisten tuntemusten ja katumustason kautta (taulukko 7). Näistä kolme tutkimusta oli Viron biopankista, jossa psykososiaalista kuormitusta oli mitattu sekä heti tulosten vastaanottamisen jälkeen että puolen vuoden kuluttua. Kahdessa tutkimuksesta negatiiviset tuntemukset vähenivät puolen vuoden seurannan aikana (Leitsalu ym. 2021; Jürgens ym. 2022). Puolivuotta tulosten saamisen jälkeen 87–89 % kyselyyn vastanneista rintasyöpäriskiä nostavan geenivirheen kantajista tunsivat itsensä rauhalliseksi, tyytyväiseksi ja rentoutuneeksi, kun taas 6–10 % vastasivat olevansa huolestuneita, järkyttyneitä tai hermostuneita (Jürgens ym. 2022). Kolmannessa Viron biopankin tutkimuksessa negatiivisia tuntemuksia oli puolen vuoden jälkeen tulosten vastaanottamista kyselyiden perusteella enemmän kuin heti tuloksen jälkeen, mutta kuitenkin vähemmän kuin ennen tulosten saamista (Leitsalu ym. 2022). Myös aortapatian liittyviä geenivirheitä palauttaneessa Beil ym. (2021) tutkimuksessa näytteenantajien katumustaso ja ahdistus olivat matalia perinnöllisyysneuvonnan jälkeen arvioituna. THL Biopankin P5-tutkimuksessa noin 10 % näytteenantajista koki negatiivisia tuntemuksia, kuten huolestuneisuutta, jännittyneisyyttä tai hermostuneisuutta puolen vuoden kuluttua tulosten vastaanottamisesta (Marjonen ym. 2021). Myöskään Tohoku Medical Megabank tutkimuksessa merkittävää psykologista kuormitusta ei voitu osoittaa FH:lle altistavan löydöksen saaneilla, mutta tuloksia ei julkaisussa raportoitu tarkemmin (Kawame ym. 2021). Sangre Por Salud biopankin

tutkimuksessa psykososiaalisen tuen tarve arvioitiin ammattilaisen toimesta heti tuloksen vastaanottamisen jälkeen ja näytteenantajille järjestettiin seurantasoitot sekä viikon, että kuukauden kuluttua tuloksen saamisesta. Tulosten vastaanottamisen psykososiaalista vaikutusta tai näytteenantajien mielipiteitä tulosten vastaanottamisesta ei tutkimuksesta kuitenkaan raportoitu. (Shaibi ym. 2020)

TAULUKKO 7. Näytteenantajien kokemusten selvittäminen tulosten vastaanottamiseen liittyen. Lkm: lukumäärä.*Skaala 1-5 (1=täysin eri mieltä, 5=täysin samaa mieltä), ^Skaala 0-100 (100=korkea psykologinen stressi tai korkea katumus).

Julkaisu	Kyselyt lkm: ajankohta, vastausprosentti	Mielipide tulosten vastaanotta- misesta	Psykososiaalinen vaikutus	
			Negatiiviset tunteet	Päätös vastaanottaa tietoa / katumus
Kullo ym. 2018/ Beck ym. 2021	3: ennen tuloksia / tulosten jälkeen / 6kk tulosten jälkeen, ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Manickam ym. 2018	Ei	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Schwartz ym. 2018	Ei	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Shaibi ym. 2018 / Shaibi ym. 2020	1: ennen tuloksia, ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Alver ym. 2019	Ei	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Papaz ym. 2019	Ei	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Aquilante ym. 2020	Ei	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Meagher ym. 2020	1: tulosten jälkeen, 96 %	Arvosti tuloksia	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Nestor ym. 2020	Vain validointitestauksesta kieltäytymiseen liittyen	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Abul-Husn ym. 2021	Vain tulosten välittämistapaan liittyen	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Beil ym. 2021	1: tulosten jälkeen, 50 %	Tyytyväisiä	Ahdistus 16/100 [^] , negatiiviset tunteet 3,7/12	Matala katumus 11.5 / 100 [^]
Blout Zawatsky ym. 2021	2: 1kk tulosten jälkeen / 6 kk tulosten jälkeen, 51 % ja 53 %	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Katumus 1 kk: 8,8/100, 56/57 ei katunut, 6 kk:10,8/100, 49/50 ei katunut [^]
Henrikson ym. 2021	Vain kieltäytymisyyhyn liittyen	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Kawame ym. 2021	5: ennen tuloksia - 12 kk tulosten jälkeen, 62 % (ennen tuloksia)	Ei raportoitu	Ei merkittävää	Ei raportoitu
Leitsalu ym. 2021	2: tulosten jälkeen / 6 kk tulosten jälkeen, 100 % ja 62 %	95 % (20/21) arvosti kontaktointia	6kk: poissa tolaltaan 1,7*	Oikea päätös (6 kk): 4,8*
Marjonen ym. 2021	2: ennen tuloksia / tulosten jälkeen, 78 % ja 46 %	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Jürgens ym. 2022	2: tulosten jälkeen / 6 kk tulosten jälkeen, 84 % ja 48 %	98 % arvosti kontaktointia	6kk: 6–10 % huolissaan / poissa tolaltaan	Oikea päätös vastaanottaa tietoa 96 %
Leitsalu ym. 2022	3: ennen tuloksia / tulosten jälkeen / 6 kk tulosten jälkeen: 98 %, 41 % ja 31 %	Ei raportoitu	6 kk: huolissaan 13 %, jännittynyt 9 %, hermostunut 9 %	Ei raportoitu
Wang ym. 2022	1: ennen tuloksia, 93 %	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu

5.10 Toiminnan kustannukset

Geneettisten tutkimustulosten palauttamisesta aiheutuneita kustannuksia oli raportoitu pelkästään yhdysvaltalaisista biopankeista. Kustannukset vaihtelivat aineistossa 400 ja 3224 Yhdysvaltain dollarin (\$) välillä per näytteenantaja, joille löydöksiä palautettiin ja jotka saivat neuvontaa (taulukko 8). Kustannukset määritettiin biopankkitoiminnan osalta syntyneistä kuluista, eikä kustannuksissa huomioitu tiedon palauttamisesta terveydenhuollolle aiheutuneita kustannuksia. Löydösten varmistus uudesta näytteestä sekä perinnöllisyysneuvonta nostivat oletetusti kustannuksia; keskimääräinen kustannus löydöksen palauttamisesta oli validointinäytteen antaneille ja perinnöllisyysneuvontaa saaneille 605 \$, kun taas kustannukset jäivät matalammaksi, keskimäärin 400 \$:iin, mikäli löydöstä ei varmistettu ja näytteenantaja ei halunnut neuvontaa (Beil ym. 2021). Blout Zawatsky ym. (2021) tutkimuksessa kokonaiskustannukseksi muodostui jopa 3 224 \$ per osallistuja, joille tulos varmistui ja palautettiin, mutta tähän oli sisällytetty kaikki kulut aina tilakustannuksista lähtien varianttien luokitteluun, validointiin, potilastietojen läpikäymiseen, ajanvaraukseen, neuvontaan, henkilöstökuluihin ja ohjelman pystyttämiseen sekä koordinaation saakka. Analysoitujen DNA-näytteiden kokonaismäärän perusteella laskettuna kustannukseksi muodostui 14 \$ per analysoitu näyte (Blout Zawatsky ym. 2021). Nestor ym. (2020) julkaisussa kulut ilmoitettiin koko pilotin pystyttämiskuluina mutta palautettujen löydösten määrän perusteella kustannuksia muodostui noin 2250 \$ per henkilö, joille löydös palautettiin.

TAULUKKO 8. Tulosten palauttamisen kustannukset. GC: geneettinen neuvoja, HL: hoitava lääkäri.

Julkaisu	Kustannukset
Kullo ym. 2018 / Beck ym. 2021	Ei raportoitu
Manickam ym. 2018	Ei raportoitu
Schwartz ym. 2018	Ei raportoitu
Shaibi ym. 2018 / Shaibi ym. 2020	Ei raportoitu
Alver ym. 2019	Ei raportoitu
Papaz ym. 2019	GC kautta palautettuna 750 \$ / löydös, HL kautta 560 \$ / löydös
Aquilante ym. 2020	Ei raportoitu
Meagher ym. 2020	Ei raportoitu
Nestor ym. 2020	Pilotin pystyttämiskulut 92 249,31 \$ (8 henkilöä, 1452 työtuntia 31 kk ajanjaksolla)
Abul-Husn ym. 2021	Ei raportoitu
Beil ym. 2021	400 \$ / löydös, validointinäytteen antaneille ja neuvontaa saaneille 605 \$ / löydös
Blout Zawatsky ym. 2021	3224 \$ per osallistuja, joille tulos varmistui ja palautettiin
Henrikson ym. 2021	Ei raportoitu
Kawame ym. 2021	Ei raportoitu
Leitsalu ym. 2021	Ei raportoitu
Marjonen ym. 2021	Ei raportoitu
Jürgens ym. 2022	Ei raportoitu
Leitsalu ym. 2022	Ei raportoitu
Wang ym. 2022	Ei raportoitu

6 POHDINTA

6.1 Tulosten tarkastelu

Tämän integratiivisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää, minkälaisia geneettisiä tuloksia biopankkinäytteenantajille on palautettu, miten palautus on toteutettu sekä minkälaisia vaikutuksia tiedon palauttamisella on ollut. Katsauksen aineistossa biopankkitoiminnassa kertyneitä geneettisiä tuloksia palautettiin kaiken kaikkiaan yli 21 000 biopankkinäytteenantajalle 14 biopankista (taulukko 5, taulukko 6). Tutkimukset olivat pääosin Yhdysvalloista ja aineistosta vain neljäsosa koski eurooppalaista biopankkitoimintaa. THL Biopankin P5-tutkimusta lukuun ottamatta kaikki muut eurooppalaiset tutkimukset oli toteutettu Viron biopankissa (taulukko 3). Genomitiedon palauttamisessa edelläkävijöinä erottuivat erityisesti Mayo Clinic biopankki, Geisinger MyCode Community Health Initiative -biopankki ja Viron biopankki, joista julkaistujen useiden tutkimusten perusteella toiminnassa on jo jatkuvuutta. Aihetta käsittelevien julkaisujen pieni määrä ja keskittyminen tiettyihin biopankkeihin kuitenkin osoittaa, että kyse on vielä uudesta toiminnasta, johon liittyviä käytäntöjä ollaan vasta luomassa.

Käytännöt geneettisen tutkimustiedon palauttamisesta vaihtelevat biopankkien välillä (Thorogood ym. 2019; Comber ym. 2022). Useissa biopankeissa on hyödynnetty ”genotyyppi edellä” (engl. genotype-first) mallia, jossa kliinisistä tekijöistä riippumatta tietyn geneettisen variantin perusteella seulotaan näytteenantajia, joille tarjotaan mahdollisuutta vastaanottaa geneettisiä tuloksia (Manickam ym. 2018; Schwartz ym. 2018; Leitsalu ym. 2021). Päinvastoin kuin terveydenhuollossa perinteisesti, genotyyppi edellä mallissa geneettisen variantin määrittäminen edeltää siis fenotyypin tutkimista. Näin biopankkitoimintaa avaa mahdollisuuden täysin uuden tyyppiseen seulontaan, jonka avulla riskihenkilöitä voidaan tunnistaa jo ennen oireiden puhkeamista.

Tietoinen suostumus on edellytyksenä geneettisten tulosten vastaanottamiselle. Biopankkisuostumuksissa otetaan monesti kantaa mahdollisten kliinisesti merkittävien löydösten raportoimiseen näytteenantajille, mutta suostumusten

sisällöissä on eroja sen suhteen, miten tulosten palauttaminen on toteutettavissa. Katsauksen perusteella yleisin käytäntö biopankkien tiedon palautuksessa on kaksivaiheinen suostumusprosessi, jossa alkuperäisen biopankkisuostumuksen nojalla näytteenantajaan ollaan yhteydessä, jonka jälkeen kiinnostusta vastaanottaa genomitiedosta tehtyjä löydöksiä tiedustellaan erikseen uudella lisäsuostumuksella. Vasta mahdollisen lisäsuostumuksen perusteella kliinisesti merkittävä tieto palautetaan näytteenantajalle. Tämä toimintatapa noudattaa pitkälti SFMPP:n sekundäärilöydösten raportoimista koskevaa suositusta, jonka mukaan halu vastaanottaa löydöksiä tulee lähtökohtaisesti ilmaista kirjallisella suostumuksella, joka löydösten palauttamisen ollessa ajankohtaista joko uusitaan lisäsuostumuksella tai perutaan myöhemmin (Pujol ym. 2018). Monivaiheinen suostumusprosessi sekundäärilöydösten palauttamisessa on tuotu esille myös ESHG:n suosituksessa opportunistista seulontaa koskien (de Wert ym. 2021). Myös niissä biopankeissa, joissa geneettisten tulosten palautus oli sisällytetty biopankkisuostumukseen, ilmoitus tuloksen valmistumisesta annettiin usein ilman tarkkaa tietoa löydöksestä. Näin kunnioitetaan näytteenantajan oikeutta olla tietämättä ja mahdollistetaan tietoisien päätösten tekeminen tulosten vastaanottamisesta, kun tarkempaa tietoa tutkituista geneettisistä muutoksista on annettu. Riittävä ohjeistus geneettisten löydösten merkityksestä on ensiarvoisen tärkeää, sillä muuten riskinä on, ettei näytteenantaja ole sisäistänyt tuloksen vaikutusten mahdollista laajuutta. Tietoinen suostumus vastaanottaa geneettisiä biopankkituloksia on välttämätön riippumatta sen käytännön toteuttamistavasta (Comber ym. 2022). Vaikka kaksivaiheinen suostumusprosessi on suoraan biopankkisuostumuksen nojalla tehtyä palautusta työläämpi toimintatapa, kunnioittaa se parhaiten näytteenantajan autonomiaa mahdollistaen todellisen tietoon perustuvan suostumuksen.

Katsauksen aineistoon sisältyvissä tutkimuksissa oli tuotettu ja analysoitu huomattava määrä, noin 280 000 näytteenantajan genomitietoa. Yleisimmin tieto oli tuotettu sirupohjaisilla genotyyppausmenetelmillä, mutta jo yli 84 000 biopankkinäytteenantajan geneettisiä tuloksia oli palautettu erilaisten kattavampien sekvensointitutkimusten perusteella (taulukko 3). Selkeää määritelmää sille, mitä löydöksiä biopankkinäytteistä tulisi palauttaa ei ole ja tämä

näkyi myös aineiston tutkimuksissa. Biopankkitoiminnassa palautettujen geneettisten tulosten kirjo oli aineistossa laaja, mutta kaikissa tutkimuksissa oli palautettu löydöksiä, joilla voidaan katsoa olevan kliinistä merkitystä. Suurimmassa osassa tutkimuksista palautettiin myös sekundäärilöydöksiä, joiden valinnassa oli usein sovellettu ACMG:n geenilistauksia, vaikka ohjeistuksia ei ole tarkoitettu väestöseulontaan (ACMG Board of Directors 2019). Yleisesti ajatellaan, ettei ole eettistä palauttaa löydöksiä, joiden merkityksestä ei ole varmuutta tai joiden varalle ei ole hoitopolkua. Eniten näyttöä kliinisestä merkittävydestä on CDC tasoon 1 kuuluvien haitallisten geenivarianttien seulonnasta (Murray ym. 2018), joita arviolta 1–2 % väestöstä kantaa (Grzymiski ym. 2020). Yleisimmin seulottavien muutosten joukossa olivatkin CDC:n tasoon 1 kuuluvat geenivirheet, joita palautettiin ainakin osittain 74 %:ssa katsauksen tutkimuksista. Tutkimuksista kymmenessä prosentissa näytteenantajille määritettiin PRS-arvoja ja neljäsosassa palautettiin farmakogeneettisiä variantteja, vaikka kumpaakaan ryhmää ei ole sisällytetty ASHG:n suosituksiin. ASHG:n mukaan PGx-varianttien puuttuminen suosituksista johtuu lähinnä varianttien tulkinnan haasteista eksomisekvensointidatasta ja tähän on mahdollisesti tulevaisuudessa kehitteillä ohjeistusta (Miller ym. 2021). PGx-varianttien ja PRS:ien mahdollinen sisällyttäminen osaksi seulottavaa genomitietoa, mikäli näistä katsotaan olevan kliinistä hyötyä, on myös nostettu esille ESHG:n suosituksessa (de Wert ym. 2021). Farmakogeneettisten varianttien palautusta puoltaa monta seikkaa; eettinen arviointi on näiden osalta sairausalttiuksia helpompaa, validointi ei ole yhtä kriittistä kuin korkean riskin varianttien osalta ja koska perinnöllisyysneuvonta ei tulosten yhteydessä ole välttämätöntä, on tulokset hoitavan lääkärin tai farmaseutin välitettävissä. Farmakogeneettisten tulosten terveydellinen merkitys ei kuitenkaan ole täysin yksiselitteinen, sillä PGx-varianteilla on merkitystä ainoastaan silloin, kun käytössä on tai hoitoa suunnitellaan lääkeaineella, jonka metaboliaan kyseinen geneettinen variantti vaikuttaa. Kliinisen merkittävyyden arvioinnin haasteiden lisäksi Aquilante ym. (2020) nosti esille pohdinnan löydösten palauttamisesta, joita kukaan, ei näytteenantaja eikä terveydenhuolto, ole varsinaisesti pyytänyt. Voidaan kuitenkin katsoa olevan epäeettistä olla tarjoamatta tietoa löydöksestä, jolla voitaisiin merkittävästi vähentää näytteenantajalle koituvaa terveydellistä haittaa.

Genomidatasta todettujen löydösten prevalenssit vaihtelivat tutkimuksissa paljon riippuen genomitiedon tuottamismenetelmästä, analysoitavien geneettisten varianttien määrästä ja yleisyydestä, merkittäväksi tulkittun tiedon kriteereistä sekä kohortin näytteenantajien kliinisestä profiilista (taulukko 4). Koska analyysiin sisällytettyjen geneettisten varianttien välillä oli huomattavasti tutkimuskohtaisia eroja, eivät löydösten esiintyvyydet olleet vertailukelpoisia tutkimusten välillä. ACMG-listauksen geenivirheitä todettiin aineistossa 1,4–4 %:ssa analysoidusta näytteistä (taulukko 4), mikä on linjassa arvion kanssa, että 2,7 % väestöstä kantaa ACMG:n listaukseen sisältyvän geenin patogeenisia variantteja (Haer-Wigman ym. 2019). Genomidatan laajuudessa ja kattavuudessa on kuitenkin tuottamismenetelmästä johtuvia eroja, joilla on suuri vaikutus todettavissa olevien geneettisten varianttien esiintyvyyteen. Sirupohjaisesta genotyypausdatasta analysoituina todettujen varianttien prevalenssi on sekvensointidataa matalampi. Tämä tuli selkeästi esille Blout Zawatsky ym. (2021) tutkimuksessa, jossa ACMG 59 löydösten määrä jäi genotyypausdatassa 1 %:iin, kun taas vastaavien löydösten prevalenssi oli genomisekvensointidatassa 2,5 %. Lääkeainemetaboliaan vaikuttavia variantteja analysoiduissa tutkimuksissa löydösten määrä oli odotetusti suuri; lähes kaikilla näytteenantajilla todettiin jokin PGx-variantti (Leitsalu ym. 2022). Myös tutkimuskohorttiin kuuluvien näytteenantajien kliinisellä profiililla on vaikutusta löydösten määrään. Osassa julkaisuista tutkimuskohortti koostui sairaalabiopankkien potilaista tai tiettyjen kliinisten riskitekijöiden omaavista näytteenantajista, jolloin näytteissä todettiin myös suhteellisesti enemmän patogeenisia geneettisiä variantteja (Kullo ym. 2018). Kohortteja oli myös muodostettu eri tavoin valikoiden. Henrikson ym. (2021) ei raportoinut löydösten kokonaismäärää koko 2400 tutkitun näytteen kohortissa, vaan 123 näytteenantajan alakohortissa, johon oli sisällytetty kaikki ne mutaationkatajat, jotka eivät olleet aiemmin vastaanottaneet tulostaan. Näin ollen löydösten prevalenssi oli tutkimuksessa huomattavan korkea, 33 %. Vaikka löydösten prevalenssit tutkimuksissa eivät olleet suoraan vertailtavissa, saadaan tietojen perusteella käsitys siitä, miten suurta osuutta näytteenantajista erilaisten geneettisten löydösten palautus koskettaa. Tämä tieto vaikuttaa huomattavasti tulosten palautusprosessin suunnitteluun ja neuvonnan resurssitarpeiden arviointiin.

Biopankkitutkimuksissa syntyvät tulokset eivät useinkaan sovellu suoraan käytettäväksi terveydenhuollossa, vaan vaativat validointia. Katsauksen tulokset osoittavat, että biopankkinäytteistä tehtyjen löydösten varmistukseen suhtaudutaan asian vaatimalla tarkkuudella. Yleisenä käytäntönä on, että tutkimusnäytteissä todetut geneettiset löydökset validoidaan laatukriteerit täyttävässä laboratorioissa. Kahdessa kolmasosassa tutkimuksista kliinisesti merkittävien korkean riskin mutaatioiden varmistus tehtiin biopankkinäytteestä jo ennen tulosten palauttamista näytteenantajille (taulukko 4). Varsinaisten hoitopäätösten tueksi tarvitaan useimmiten diagnostinen testi uudesta, tätä tarkoitusta varten otetusta näytteestä, jolla biopankkilöydös varmistetaan. 68 %:ssa aineiston tutkimuksista löydös varmistettiin diagnostisella validoinnilla joko ennen tai jälkeen tulosten palauttamisen. Löydöksen varmistus uusintänäytteestä on tarpeellista paitsi analyttisen validiteetin varmistamiseksi myös, jotta mahdolliset näyttesekaannukset voidaan poissulkea (Papaz ym. 2019). Validoinnit tulee kuitenkin suunnitella palautettavien geneettisten määritysten perusteella, sillä kaikki tulokset eivät vaadi validointia. PRS-arvot määritetään satojentuhansien tai jopa miljoonien matalan riskin varianttien perusteella, jolloin yksittäisen variantin virheellisellä tuloksella ei ole merkittävää vaikutusta kokonaistulokseen.

Vastausprosentti biopankin yhteydenottoon on oleellinen tieto, sillä sen avulla voidaan arvioida kiinnostusta geneettisiä tuloksia kohtaan. Käytetystä kontaktointimenetelmästä ja kontaktointiyritysten määrästä riippuen 53–95 % näytteenantajilta saatiin vastaus biopankin yhteydenottoon koskien geneettisen tiedon vastaanottamista (taulukko 5). Tutkimuksissa, joissa näytteenantajia tavoiteltiin puhelimitse, tarvittaessa toistuvasti, vastausprosentit nousivat korkeiksi, joten katsauksen tulosten perusteella puhelinkontaktointi on tehokkain keino tavoittaa näytteenantajat. Biopankkinäytteenantajien kiinnostuksesta omasta näytteestä määritettyä genomitietoa kohtaan on tehty tutkimuksia (Vears ym. 2021). Usein tutkimuksissa on selvitetty asiaa hypoteettisella tasolla ilman, että tuloksia on varsinaisesti tarjottu näytteenantajille, joten mielipiteet voivat olla erilaisia, kun löydöksiä ollaan konkreettisesti palauttamassa. BioMe biopankin näytteenantajista 93,4 % olivat suostumuksessa ilmoittaneet haluavansa geneettisiä tuloksia (Abul-Husn ym. 2021) ja vastaavasti 94 % Thoracic aortic

dissection biopankin suostumuksenantajista halusivat vastaanottaa tuloksia kardiovaskulaarisairauteensa liittyen (Beil ym. 2021). Katsauksen aineiston perusteella näytteenantajien suhtautuminen kliinisesti merkittävien geneettisten tutkimustulosten palauttamiseen on kuitenkin myönteistä myös tositilanteessa, sillä yli puolet näytteenantajista, joille biopankit aktiivisesti tarjosivat tietoa geneettisestä löydöksestä, halusivat näitä vastaanottaa (taulukko 6). Tutkimuksissa, joissa tulosten vastaanottamishalukkuus oli merkittävän korkea, tutkimustulosten palauttaminen sisältyi jo alkuperäiseen biopankkisuostumukseen, joko suoraan tai opt-in periaatteella. Oletettavasti tällöin näytteenantajiksi valikoituu henkilöitä, jotka lähtökohtaisesti suhtautuivat tulosten vastaanottamiseen suotuisasti, kun taas henkilöt, jotka eivät ole kiinnostuneita geneettisistä löydöksistä karsiutuivat pois jo suostumusvaiheessa. Henrikson ym. (2021) selvittivät tarkemmin ensimmäiseen kirjalliseen yhteydenottoon vastaamatta jättäneiden näytteenantajien tilannetta. Lisäyhteydenottojen jälkeen noin 20 % antoi suostumuksen löydösten palautukselle, kun taas puolet antoivat kiellon. Näin ollen henkilökohtaisesti kontaktoidut näytteenantajat, jotka haluavat geneettisiä tuloksiaan, vastaavat usein biopankin yhteydenottoon, kun taas vastaamatta jättäneistä näytteenantajista valtaosa ei halua tuloksia. Kontaktointiin vastaamatta jättämistä ei voi kuitenkaan suoraan olettaa tuloksista kieltäytymiseksi (Henrikson ym. 2021).

Tutkittavien geneettisten tulosten laajuudella, odotettujen löydösten määrällä ja näytteenantajien kiinnostuksella geneettisiä tuloksia kohtaan on huomattavasti vaikutusta tiedon palauttamisprosessin käytännön toteuttamisen kannalta. Varsinainen toimintamalli tulosten palauttamiselle vaihteli aineistossa suuresti tutkimuksesta toiseen (taulukko 5), johtuen luultavasti paitsi löydösten vakavuudesta ja perinnöllisyysneuvonnan tarpeesta, myös kontaktoitavien näytteenantajien määrästä ja käytettävissä olevista resursseista. Viron biopankin viimeisintä tutkimusta (Leitsalu ym. 2022) lukuun ottamatta tutkimuksissa oli hyödynnetty proaktiivista tulosten palautusta, jossa biopankit aktiivisesti seuloivat ennalta määritettyjä kliinisesti merkittäviä geneettisiä muutoksia näytteistä. Suomessa biopankeilla ei ole lakivelvoitetta seurata tai ilmoittaa näytteenantajan terveyttä koskevia tuloksia, ellei tämä itse niitä nimenomaisesti biopankista

tiedustele (Biopankkilaki 688/2012). Näin ollen proaktiivista tulosten palauttamista ei voida biopankeilta velvoittaa, mutta se voi monessa tapauksessa olla eettisesti perusteltua, etenkin mikäli geneettinen löydös on tutkimuksessa todettu tai se olisi helposti selvitettävissä ja tiedon avulla vakava sairaus olisi ehkäistävissä. Proaktiivista toimintamallia käytettäessä on tärkeä huomioida, etteivät kaikki näytteenantajat halua tietää näytteestään selvinneestä terveyden kannalta merkittävästä löydöksestä, ja mielipide on myös voinut muuttua alkuperäisestä suostumuksesta. Tasapainoilu oikeuden olla tietämättä ja varoittamisvelvollisuuden välillä on haastavaa, mutta tärkeä toteuttaa oikein. Katsauksen aineistossa yleisesti hyödynnetty kaksivaiheinen suostumus antaa näytteenantajalle parhaan mahdollisuuden tietoisesti suostumuksen antamiseksi geneettisen löydöksen vastaanottamisesta.

Geneettisiä löydöksiä ei ole eettistä palauttaa ilman asianmukaista neuvontaa. Biopankkituloksia palautettaessa onkin tärkeä huolehtia, ettei näytteenantaja jää terveydelle merkityksellisen tiedon kanssa yksin, vaan saa tilanteen edellyttämää neuvontaa ja tarvittaessa hoitoon ohjauksen. Neuvonnan sisällön ja laajuuden kannalta löydöksen vakavuuden lisäksi myös näytteenantajakohortilla on vaikutusta, sillä primäärisairauteen liittyvän tuloksen palauttaminen on lähtökohtaisesti aivan eri asia, kuin sekundäärilöydöksen palauttaminen. Sekundäärilöydöksissä neuvonnan tarve on todennäköisesti kattavampaa kuin primäärisairauteen liittyviä tuloksia palautettaessa näytteenantajille, jotka ovat usein olleet jo aiemmin yhteydessä terveydenhuollon ammattilaisiin ja saaneet tietoa sairauteensa liittyen. Lisäksi rajapinta biopankin ja kliinisen toiminnan välillä voi olla helpompi ylittää näytteenantajilla, joilla löydös liittyy primäärisairauteen ja yhteys terveydenhuoltoon on entuudestaan olemassa verrattuna niihin näytteenantajiin, joille geneettinen muutos ilmenee yllättäen sekundäärilöydöksenä. (Comber ym. 2022) Suuri biopankkinäytteenantajien määrä asettaa haasteita geneettisten löydösten palauttamiselle ja siihen liittyvän neuvonnan järjestämiselle. Neuvonnan järjestäminen ja hoitoon ohjaus oli kuitenkin hyvin huomioitu biopankeissa ja geneettistä neuvontaa tuloksiin liittyen annettiin vähintään kirjallisesti. Neuvonnan varsinaista sisältöä ei katsauksen aineistossa kuvattu kovinkaan tarkasti, mutta koska neuvontaa antoivat pääosin genetiikan ammattilaiset voidaan olettaa, että neuvontaan koulutetuilla

ammattilaisilla on laaja osaaminen geneettisen neuvonnan toteuttamisesta ja sekundaäri löydösten raportoimisen erityispiirteistä. Useissa tutkimuksissa biopankista annettiin tulosta edeltävää neuvontaa lisäsuostumuksen yhteydessä, jonka perusteella näytteenantaja päätti tulosten vastaanottamisesta (taulukko 5). Tulospalautusten yhteydessä annetut neuvonnat toteutettiin katsauksen aineistossa useimmiten suullisesti ja korkean riskin löydösten ollessa kyseessä tarjottiin aina myös suullista perinnöllisyysneuvontaa (taulukko 6). Useissa tutkimuksissa tuotiin kuitenkin esille, että erityisesti kasvotusten annettavan neuvonnan järjestäminen vaati huomattavasti resursseja. Mass General Brigham biopankin tutkimuksessa jokainen puhelimitse tuloksen vastaanottanut näytteenantaja vei prosessin aikana kokonaisuudessaan viisi tuntia geneettisen neuvojan ja tutkimusavustajan aikaa (Blout Zawatsky ym. 2021). Näytteenantajien toiveita tulosten vastaanottamistapaan liittyen kartoitettiin BioMe Biobankin tutkimuksessa. Näytteenantajista 50 % halusi vastaanottaa tuloksia ensisijaisesti kirjeitse, kun taas toiseksi mieluisinta oli tiedon saaminen kasvotusten (39 %). Vain 4,3 % vastaajista toivoi tuloksia puhelimitse. Tutkimuksessa kasvotusten neuvottujen lisäksi osa näytteenantajista sai neuvontaa puhelimitse tai videoyhteyden välityksellä, mutta kaikille etäyhteydellä neuvotuille tehtiin myös seurantasoitto viikon kuluttua tuloksen palauttamisesta. (Abul-Husn ym. 2021) Yhdessäkään katsauksen tutkimuksessa ei kuitenkaan tuotu ilmi, että etäyhteydellä toteutettu neuvonta olisi ollut kasvotusten annettua neuvontaa heikkolaatuisempaa tai näytteenantajat ahdistuneempia. Myös aiempien tutkimusten perusteella neuvottavat ovat yleisesti ottaen tyytyväisiä etäneuvontoihin (Hilgart ym. 2012; Hamiel ym. 2023).

Geneettisten löydösten välittäminen vaatii osaamista paitsi perinnöllisyyslääketieteestä, myös neuvonnan toteuttamisesta. Opportunistisessa seulonnessa on tärkeä varmistaa, että geneettisen neuvonnan antaa koulutettu ammattilainen, jolla on osaamista selvitettävistä geenivarianteista (Murray ym. 2018; de Wert ym. 2021). Yleisimmin, noin puolessa katsauksen tutkimuksista, löydökset välitti geneettinen neuvoja kun taas noin viidesosassa tutkimuksista tulos palautettiin hoitavan lääkärin toimesta (taulukko 6). BioMe Biobankin tutkimuksessa lähes puolet vastaajista toivoi geneettisen neuvojan välittävän tuloksen. Hoitavan lääkärin,

perinnöllisyyslääkärin tai biopankkitutkijan yhteydenottoa tuloksista toivoi kutakin noin 15 % vastaajista. (Abul-Husn ym. 2021). Papaz ym. (2019) tutkimuksessa vertailtiin hoitavan lääkärin ja geneettisen neuvojan kautta tehtyjen tulospalautusten vaikutuksia. Keskitetty tulosten palautus geneettisen neuvojan kautta oli tehokkaampaa, eli sekä nopeampaa että varmempaa, kuin tuloksen palautus terveydenhuollon yksikön kautta. Sen sijaan suurempi osuus näytteenantajista osallistui validointitestaukseen, kun tiedon välitti hoitava lääkäri. Neuvojan taustakoulutus oletettavasti vaikuttaa neuvonnan sisältöön johtaen näihin eroavaisuuksiin tiedon vastaanottamisen seurauksissa. Geneettisen neuvojan käyttö nosti tulosten palauttamiseen liittyviä kustannuksia, mutta vähensi samalla hoitavan lääkärin vastuuta geneettisen neuvonnan osalta ja tätä kautta myös kuormitusta (Papaz ym. 2019). Väestöbiopankkien näytteenantajista kaikilla ei kuitenkaan ole hoitosuhdetta terveydenhuoltoon, joten tulosten välitys hoitavan lääkärin kautta ei useinkaan ole mahdollista, etenkin sekundaarilöydösten osalta. Geneettisiin sekundaarilöydöksiin voi myös liittyä erityispiirteitä, joiden huomioimiseksi tarvitaan kliinisen genetiikan asiantuntemusta. Geneettisiä löydöksiä palauttaessa tulee myös huomioida, ettei neuvonnan tarve kohdistu pelkästään biopankkinäytteenantajaan vaan tarvittaessa myös lähisukulaisten tilanne tulee selvittää. Geenivirheen toteaminen johtaa tyypillisesti sukulaisten kaskaditestaukseen, neuvontaan ja mahdolliseen seurantaan tai hoitoon. Näin ollen löydösten palauttaminen ei kosketa ainoastaan biopankkitoimintaa, vaan toiminnan vaikutukset heijastuvat myös terveydenhuoltoon. Mikäli geneettisten tulosten palauttaminen olisi osa biopankkien rutiinotoimintaa ja sitä tehtäisiin laajamittaisesti, tarvittaisiin nykyistä enemmän geneettiseen neuvontaan perehtyneitä ammattilaisia, jotta tulosten välittäminen ja asianmukainen neuvonta olisi mahdollista toteuttaa sekä biopankkitoiminnassa että terveydenhuollossa. Genetiikan neuvonnan ammattilaisten rajallinen määrä tulee todennäköisesti edellyttämään, että myös uusia geneettisen tiedon ja ohjauksen välittämistapoja kehitetään (Murray ym. 2018).

Genomilääketieteen onnistunut integraatio kliniseen toimintaan vaatii perinnöllisyysneuvonnan standardien uudelleenarviointia (Sutton ym. 2018). Käytännöt, jotka ovat olleet diagnostiin geneettisiin tutkimuksiin ohjattujen

kohtalaisen pienen määrän vuoksi toimivia, eivät ole mahdollisia suuressa mittakaavassa. Yksi tällainen käytäntö on geneettistä testausta edeltävä, perinteisesti suullisesti annettu perinnöllisyysneuvonta. Mayo Clinic biopankin RAVE-tutkimuksessa (Sutton ym. 2018) testausta edeltävä neuvonta toteutettiin kirjallisesti neuvonnan ammattilaisten tuottamalla materiaalilla, joka sisälsi tyypillisesti ennen testausta annettavaa informaatiota. Suullista neuvontaa tarjottiin ainoastaan niille, jotka sitä erikseen toivoivat. Ainoastaan 0,2 % osallistujista halusivat keskustella ennen genomitiedon analysointia geneettisen neuvojan kanssa, ja yleisimmin esitetyt kysymykset koskivat mahdollisen löydöksen vaikutusta sairastuvuuden saantiin. RAVE-tutkimuksessa näyttöantajat kokivat kykenevänsä tekemään tietoisin päätöksen osallistumisesta kirjallisen neuvontamateriaalin perusteella ilman perinteistä testausta ennakoivaa suullista perinnöllisyysneuvontaa. (Sutton ym. 2018)

Neuvonnan tueksi voidaan tuottaa kirjallista ja video materiaalia, jonka avulla genetiikan perusasioihin on mahdollista perehtyä. Tällöin varsinaisessa yksilöllisessä neuvonnassa voidaan keskittyä kunkin tapauksen ydinkohtiin (Kääriäinen & Aittomäki 2020). Kaikkien seulontaan osallistuvien ei välttämättä tarvitse saada myöskään perinteistä kasvotusten annettava perinnöllisyysneuvontaa (Murray ym. 2018). Vaikka näyttöantajat arvostavat tulosten välittämistä kasvotusten myös vaihtoehtoisia kommunikaatiotapoja tuloksille ja niiden yhteydessä annettavalle neuvonnalle on välttämätöntä kehittää, jotta suurten näyttöantajamäärien ohjaus on käytännössä mahdollista toteuttaa (Leitsalu ym. 2022). Tulevaisuudessa perinteisen kasvotusten annettavan perinnöllisyysneuvonnan rinnalla voisi entistä enemmän hyödyntää kirjallista materiaalia, puhelimitse, videoyhteyden tai etäneuvontatyökalujen välityksellä annettua neuvontaa, ryhmäneuvontoja sekä verkkopohjaisten koulutusmateriaalien avulla toteutettua neuvontaa (Murray ym. 2018; Sutton ym. 2018). Tällöin yksilöllisiä kasvotusten annettavia neuvontoja voitaisiin kohdentaa niille henkilöille, joille geneettinen testaus aiheuttaa psykososiaalisia haasteita (Sutton ym. 2018). Beck ym. (2021) tutkimuksessa selvitettiin normaalin tuloksen kirjeitse saaneiden näyttöantajien kokemuksia tiedon vastaanottamisesta. Suurin osa näyttöantajista oli tyytyväisiä tulosten välittämistapaan eikä kukaan hakeutunut tarjolla olleeseen perinnöllisyysneuvontaan. Näin ollen ainakin normaalituloksen palauttaminen kirjallisesti vaikuttaa olevan toimiva käytäntö.

Muutama osallistuja oli kuitenkin ymmärtänyt geneettisen seulonnan tuloksen väärin, mikä ilmeni jatkohaastatteluissa. (Beck ym. 2021) Tämän vuoksi tulosten selkeyteen ja ymmärrettävyyteen tulee kiinnittää kirjallisissa neuvontamateriaaleissa huomiota. Ennakoivan neuvonnan ja tulosten palautuksen toteuttaminen sähköisen portaalin kautta on myös tapa lisätä ohjauksen saavutettavuutta (Leitsalu ym. 2022). Useassa katsaukseen sisältyvässä tutkimuksessa oli hyödynnetty ainakin osittain sähköistä portaalia joko tiedon välittämiseen suostumusvaiheessa tai varsinaisten tulosten palauttamiseen. Erityisesti farmakogeneettiset tutkimukset sekä monitekijäisten sairauksien PRS-määritykset soveltuvat hyvin palautettavaksi sähköisten portaalien kautta, kuten oli osoitettavissa useissa kirjallisuuskatsauksen julkaisussa (Aquilante ym. 2020; Marjonen ym. 2021; Wang ym. 2022). Näitä tuloksia olisi mahdollista tarjota lähestulkoon kaikille näytteenantajille, jolloin ohjauksen tarve muodostuu suureksi. PGx-tiedosta on usein eniten hyötyä lääkettä määrättäessä, joten tieto olisi tärkeä olla myös sähköisessä potilastietojärjestelmässä hoitoa ohjaavan lääkärin saatavilla. Monitekijäisten tautien osalta kokonaisriskin arvioinnissa on tärkeä huomioida paitsi geneettinen riski, myös elintapatiedot, ja tällaisen kyselytiedon kerääminen näytteenantajilta olisi tehokasta portaalin kautta. Farmakogeneettiset tutkimukset ja PRS-määritykset eivät myöskään useimmiten vaadi perinteistä perinnöllisyysneuvontaa, joten tulokset olisi mahdollista välittää selkeän kirjallisen ohjeistuksen kanssa portaalin välityksellä, kuten THL Biopankin P5-tutkimuksessa toimittiin (Marjonen ym. 2021). Yksilöllinen neuvonta voitaisiin PRS-määritysten osalta kohdistaa sitä eniten tarvitseville kohonneen riskin profiloinnissa saaneille, kun taas keski- ja matalariskin PRS-ryhmiin kuuluville kirjallinen ohjeistus elintapojen merkityksestä olisi todennäköisesti riittävä.

Biopankkitutkimuksissa syntyvien geneettisten tulosten palauttaminen tuhansille näytteenantajille ei ole mahdollista nykyisin biopankeissa käytettävissä olevin resurssein nostoen esille kysymyksen, miten tulosten palautus ja siihen liittyvä neuvonta voidaan asianmukaisesti toteuttaa. Viron biopankissa on hiljattain kokeiltu uutta toimintamallia tulosten palauttamisessa näytteenantajille (Leitsalu ym. 2022). Toimintamallissa näytteenantajaan ei oltu suoraan henkilökohtaisesti yhteydessä, vaan mahdollisuudesta vastaanottaa geneettistä riskitietoa viestittiin

laajasti julkisuudessa tiedotustilaisuudessa, median välityksellä sekä biopankin internet sivuilla. Geneettisten tulosten vastaanottamisesta kiinnostuneita kehoitettiin kirjautumaan biopankkiportaaliin, jossa tulosten saamiseksi vaadittava lisäsuostumus oli mahdollista antaa. Sähköiset kontaktoinnin ja tiedonvälityksen keinot tarjoavat manuaalista tiedon käsittelyä paremmin suurille näytteenantajamäärille skaalautuvan toimintatavan biopankeille. Viron biopankin toimintamalli voi mahdollistaa suurelle biopankkinäytteenantajien joukolle tulosten vastaanottamisen kustannustehokkaasti. Toimintamallissa näytteenantajalta vaaditaan aktiivisia toimia tulosten saamiseksi, jolloin voidaan olettaa, että päätös vastaanottaa tuloksia tehdään tietoisesti. Suostumuksen tiedon vastaanottamiseksi antoi kuitenkin vain 5,8 % näytteenantajista (Leitsalu ym. 2022), joten todennäköisesti tieto tulosten vastaanottamismahdollisuudesta ei tällä menettelyllä tavoittanut läheskään kaikkia niitä näytteenantajia, jotka olisivat voineet olla kiinnostuneita tuloksistaan. Monet näytteenantajista olettavat biopankin olevan suoraan yhteydessä, mikäli näytteessä havaitaan terveydelle merkittävä löydös, eivätkä he välttämättä osaa toimia aktiivisesti tiedon saamiseksi. Mahdollisesti ennaltaehkäistävissä olevat sairaudet voivat jäädä kokonaan huomioimatta, jos julkinen viesti ei tavoita mutaatioita kantavia näytteenantajia. Viron biopankin toimintamalli vaatii toimiakseen laajaa näkyvyyttä kansalaisille ja jo suostumusvaiheessa selkeät ohjeistukset siitä, mitä ja miten tuloksia on biopankista mahdollista saada. Viron biopankista tulokset palautettiin kasvotusten geneettisen neuvojan toimesta, joten neuvonnan resurssihaasteisiin toimintamalli ei tuonut ratkaisua. Sen sijaan Manickam ym. (2018) ja Marjonen ym. (2021) tutkimuksissa myös korkean riskin tuloksia palautettiin EHR-portaalin kautta, jonka jälkeen näytteenantajiin oltiin yhteydessä puhelimitse. Näytteenantajien mielipiteitä tähän tulosten vastaanottamistapaan liittyen ei kuitenkaan tutkimuksissa arvioitu.

Tieto korkean sairastumisriskin geenivirheestä voi johtaa psyykkiseen kuormitukseen, johon näytteenantaja tarvitsee erityistä tukea. Geneettisten biopankkitutkimustulosten vastaanottamisen vaikutusta on tutkittu vielä varsin vähän, mutta selkeää psykologista haittaa löydösten palauttamisesta näytteenantajille ei olla voitu osoittaa (Vears ym. 2021). Myöskään katsauksen aineiston perusteella geneettisten löydösten palauttaminen ei aiheuttanut

haitallisia psykososiaalisia vaikutuksia, sillä negatiiviset tuntemukset kuten ahdistustaso ja katumustaso olivat matalia tulosten vastaanottajilla (taulukko 7). Valtaosa näytteenantajista oli myös tyytyväisiä päätökseensä vastaanottaa tuloksia. Yleisesti ottaen näytteenantajat kokivat saamansa tiedon hyödylliseksi ja arvokkaaksi myös, vaikka korkean riskin tuloksen kuuleminen aluksi aiheutti huolta (Leitsalu ym. 2022). Katsauksen tulokset ovat yhdenmukaisia sekvensointitutkimustulosten vaikutuksia selvittävän meta-analyysin kanssa, jossa tulosten palauttamisen ei voitu osoittaa aiheuttavan merkittävää psykologista haittaa, kuten lisääntynyttä ahdistusta tai masennusta, tutkittaville (Robinson ym. 2019). Huomion arvoista katsauksen aineistossa kuitenkin oli, että julkaisuista vain neljäsosassa oli arvioitu löydösten palauttamisen psykososiaalisia vaikutuksia näytteenantajille, ja näistä yli puolet oli Viron biopankin tutkimuksia.

Katsauksessa biopankkinäytteistä seulottavien geneettisten tulosten merkitystä arvioitiin todettujen uusien kliinisesti merkittävien löydösten perusteella. Huomionarvoista oli, että aineistossa alle neljäsosa biopankkinäytteissä tehdyistä löydöksistä olivat terveydenhuollon tiedossa, eli valtaosa biopankkinäytteissä todetuista kliinisesti merkittävistä löydöksistä oli aiemmin tunnistamattomia (taulukko 6). Farmakogeneettisiä variantteja tutkittaessa lähes kaikki löydökset ovat todennäköisesti uusia, sillä kyseisiä variantteja selvitetään hyvin vähän terveydenhuollossa tällä hetkellä. Mutaationkantajista läheskään kaikki eivät myöskään olisi täyttäneet terveydenhuollon testauskriteereitä kyseisten geenivirheiden suhteen; korkeintaan kaksi kolmasosaa näytteenantajista olisivat valikoituneet testaukseen kliinisten tekijöiden tai sukuanamneesin perusteella (taulukko 6). Biopankkinäytteistä tuotetusta eksomisekvensointidatasta voitiin identifioida viisi kertaa enemmän patogeenisten *BRCA*-varianttien kantajia, kuin perinteisin terveydenhuollossa käytössä olevin menetelmin (Manickam ym. 2018). Myös muissa tutkimuksissa huomattava osa, jopa 90 % CDC tason 1 riskivarianttien kantajista, on ollut aiemmin tunnistamattomia (Grzymiski ym. 2020). Biopankkeihin kertyvän genomitiedon seulonta mahdollistaa siis monen sellaisen korkean sairastumisriskin omaavan näytteenantajan identifioinnin, joita ei perinteisillä kriteereillä löydetä.

Kliinisesti merkittävien löydösten palauttaminen vaatii riittävät resurssit, mikä tulee huomioida jo biopankkinäytteenantajien seulontaa suunniteltaessa. Katsauksen aineistossa löydösten palauttamisen kustannukset validoituja löydöksiä ja neuvontaa saaneita näytteenantajia kohden vaihtelivat 560 \$ ja 3200 \$ välillä (taulukko 8). Varsinaista kustannushyötyanalyysiä ei yhdessäkään tutkimuksessa ollut tehty. Nuorten aikuisten geneettisen seulonnan on kuitenkin aiemmin osoitettu olevan kustannustehokasta (Zhang ym. 2019). Myös syövän suhteen ennaltaehkäisyn ja varhaisen toteamisen katsotaan olevan korkean kustannushyödyn toimintaa ja syöpäriskigeenien väestöpohjaisen seulonnan on osoitettu olevan erittäin kustannustehokasta, vaikka mukaan olisi laskettu genomitiedon tuotantokulut (Manchanda ym. 2018). Kun genomitietoa on jo valmiiksi tuotettuna biopankeissa, muodostuu kustannushyödystä oletettavasti vielä merkittävämpi. Tulee kuitenkin huomioida, että geneettisten löydösten palauttamisesta syntyy kustannuksia paitsi biopankille, myös terveydenhuollolle. Vaikka toiminta lyhyellä tähtäimellä vaatii lisäresursseja, voi se pitkällä aikavälillä tuoda merkittäviä kustannussäästöjä myös terveydenhuoltoon sairauksien varhaisen toteamisen ja ennaltaehkäisyn seurauksena. Lisäksi biopankkitutkimuksissa käytetään nykyään yhä useammin kattavia eksomi- ja genomisekvensointimenetelmiä genomitiedon tuottamiseen, jolloin datasta voidaan analysoida laajasti geneettisiä variantteja eri tautiryhmiin liittyen. Kun kertaalleen tuotetun genomitiedon avulla kysymyksenasettelua on mahdollista laajentaa ilman merkittäviä lisäkuluja, korostuu tiedon jatkohyödyntämisen kustannushyöty. Biopankkitiedon hyödyntäminen voi näin ollen säästää merkittävästi terveydenhuollon kokonaiskustannuksia inhimillisestä kärsimyksestä puhumattakaan.

6.2 Luotettavuus ja eettisyys

Koska integratiivisella kirjallisuuskatsauksella on yhtymäkohtia sekä kuvailevaan että systemaattiseen katsaukseen (Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 107), arvioitiin työn luotettavuutta molempien katsaustyyppien mukaisesti. Kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta ja eettisyyttä edistää työvaiheiden jäsentäminen sekä eteneminen työn toteutuksessa läpinäkyvästi ja

johdonmukaisesti (Heinrich 2002; Kangasniemi ym. 2013). Integratiivisen kirjallisuuskatsauksen menetelmällisen laajuuden vuoksi suunnitelmallisuus ja tehtyjen valintojen sekä kaikkien vaiheiden huolellinen kuvaus on keskeistä (Kangasniemi ym. 2013; Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 115). Luotettavuuden kannalta olennaista on, että katsauksen toteutus on kokonaisuudessaan kuvattu selvästi ja yksityiskohtaisesti (Rhoades 2011). Tämän työn eteneminen on pyritty kuvaamaan mahdollisimman tarkasti ja läpinäkyvästi kaikkien työvaiheiden osalta. Työssä on edetty systemaattisesti mikä lisää työn luotettavuutta.

Kirjallisuuskatsauksen luotettavuuden kannalta on myös keskeistä, että tutkimuskysymys on esitelty ja kuvattu selkeästi. Kuvailevissa kirjallisuuskatsauksissa tutkimuskysymys voi olla laaja, mikä mahdollistaa aiheen tarkastelemisen useasta näkökulmasta. Tutkimuskysymyksen tulee kuitenkin samalla olla riittävän täsmällinen ja rajattu, jotta aihetta on mahdollista tarkastella syvällisesti. (Kangasniemi ym. 2013) Tässä työssä tutkimuskysymys muodostettiin tieteellisen käytännön mukaisesti PCC-menetelmällä. Systemaattisten katsausten luotettavuutta voidaan arvioida suhteessa siihen, miten asetettuun tutkimuskysymykseen on voitu vastata (Kangasniemi & Pölkki 2016, 91). Tutkimuskysymyksen laatimisessa ja siihen vastaamisessa onnistuttiin, sillä katsauksen avulla aiheesta saatiin kattava kuvaus useasta eri näkökulmasta.

Aineiston valinta on keskeinen katsauksen luotettavuuteen vaikuttava tekijä. Systemaattisten kirjallisuuskatsausten luotettavuus perustuu yksityiskohtaiseen aineistohaun prosessiin ennalta asetettujen ehtojen mukaisesti, kun taas kuvailevissa kirjallisuuskatsauksissa aineiston kokoamisessa keskeistä on aiempien tutkimusten sisällöllisellä valinnalla (Kangasniemi ym. 2013). Tässä työssä molempiin näihin näkökulmiin kiinnitettiin huomioita; aineiston haku toteutettiin tarkkaan määritettyjen kriteereiden mukaisesti samalla, kun aineiston valinnassa kiinnitettiin huomattavasti huomiota sisältöön. Aineistonkeruu ja valinta toteutettiin systemaattisena tiedonhakuna kahdesta virallisesta kansainvälisestä tietokannasta tavoitteena tunnistaa kaikki tutkimuskysymyksen kannalta relevantit julkaisut. Tiedonhaun vaiheet käytettyine hakusanoineen on

raportoitu tarkasti (kuvio 1), joten haku on toistettavissa lisäten näin kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta. Julkaisuvuosilta yli viisi vuotta vanhat tutkimukset rajattiin pois aineistosta, sillä katsauksessa haluttiin käyttää mahdollisimman uusia ja relevantteja lähteitä kun tarkoituksena oli tarkastella nimenomaan biopankkitoiminnan nykykäytäntöjä. Vanhempien julkaisujen poisrajaus aineistosta voi vaikuttaa tulosten kattavuuteen ja tätä kautta kokonaiskuvaan toiminnasta. Koska tutkimuskysymyksenä oli kuitenkin nimenomaan nykytilanne, ei vanhemmat kuvaukset toiminnasta anna vastauksia tutkimuskysymykseen eikä rajauksella ole näin ollen vaikutusta tulosten luotettavuuteen. Hakulausekkeilla saatiin runsaasti osumia, mutta aineistosta karsiutui pois monia tutkimuksia, jotka eivät täyttäneet sisäänottokriteereitä. Tutkimuskysymyksen ja määritettyjen sisäänotto- ja poissulkukriteereiden avulla aineiston rajaus oli selkeää, samalla kun kaikki aiheen kannalta relevantit julkaisut saatiin sisällytettyä aineistoon. Julkaisuja rajautui pois varsinkin koska monet tutkimukset koskivat geneettisten löydösten palauttamista tutkimuksista, jotka eivät olleet osa biopankkitoimintaa tai koska biopankkitutkimustulosten palautusta ei tutkimusartikkelissa kuvattu. Kaikki hakutulokset käytiin perusteellisesti läpi, joko tiivistelmän tai koko artikkelin tasolla. Näin ollen on epätodennäköistä, että hakutuloksista olisi rajautunut pois tutkimuksia, jotka olisivat soveltuneet katsaukseen. Katsaukseen sisällytettiin kaikki hakukriteerit täyttävät tutkimukset riippumatta julkaisutahosta. Jo ennen aineistohakuja oli tiedossa, ettei julkaistua tietoa tutkittavasta ilmiöstä löydy kovinkaan laajasti, sillä toiminta on vasta käynnistymässä monessa biopankissa tai se on niin uutta, ettei tuloksia ole vielä julkaistu.

Valitun aineiston laadunarviointi on keskeistä integratiivisissa kirjallisuuskatsauksissa (Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 115). Tutkimusartikkeleiden laadunarvioinnissa käytettiin aiemmin Kangasniemi ym. (2015) integratiivisille katsauksille kuvaamia laadunarviointikriteereitä. Kaikki tiedonhaun kautta identifioidut ja katsaukseen valikoidut artikkelit täyttivät aineistolle asetetut laatukriteerit. Tutkimusartikkelit olivat julkaistu korkeatasoissa kansainvälisissä tieteellisissä julkaisusarjoissa ja vertaisarvioituja, mikä lisää paitsi yksittäisten tutkimusten myös koko katsauksen luotettavuutta (Niela-Vilén & Hamari 2016, 26). Näin ollen voidaan todeta, että katsaus perustuu

tarkoituksenmukaisin menetelmin tuotettuihin tutkimustuloksiin ja riittävän laajasta tutkimusaineistosta tehtyihin johtopäätöksiin.

Kirjallisuuskatsauksessa aineiston käsittelyvaiheella on vaikutusta työn luotettavuuteen. Aineiston käsittelyssä korostuu tutkimuseetiikan noudattaminen raportoinnin oikeudenmukaisuuden, tasavertaisuuden sekä rehellisyyden suhteen (Heinrich 2002; Kangasniemi ym. 2013). Katsausten luotettavuus paranee, mikäli aineiston käsittely tehdään useamman tutkijan yhteistyönä, joten integratiivinen kirjallisuuskatsaus tulisikin mieluiten toteuttaa kahden tutkijan toimesta (Kangasniemi & Pölkki 2016, 91; Sulosaari & Kajander-Unkuri 2016, 111). Tämän kirjallisuuskatsauksen on kuitenkin toteuttanut vain yksi tekijä, mikä saattaa heikentää luotettavuutta verrattuna tilanteeseen, jossa useampi tutkijaa analysoi saman aineiston. Työssä käytettiin kuitenkin huomattavasti aikaa aineiston huolelliseen analysoimiseen perehtyen jokaiseen artikkeliin syvällisesti, jotta tulosten oikeasta raportoinnista voitiin varmistua. Tutkimustulokset analysoitiin johdonmukaisesti ja läpinäkyvästi, mikä parantaa kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta ja eettisyyttä (Kangasniemi ym. 2013). Sisältöanalyysissä tutkimuksista poimittiin kaikki tutkimuskysymyksen kannalta oleelliset tulokset, jotka luokiteltiin pääluokkiin ja edelleen alaluokkiin. Tulosten luokittelu ja pelkistys tehtiin useampaan otteeseen. Katsauksen luotettavuutta voidaan arvioida myös sen perusteella, ovatko aineiston käsittelyvaiheet kuvattu niin selvästi, että tutkimus on toistettavissa (Kangasniemi & Pölkki 2016, 91). Aineiston valinta, sisällön analyysi ja tulosten luokittelu on pyritty kuvaamaan mahdollisimman tarkasti työssä.

Kaikissa katsaukseen valituissa julkaisuissa oli raportoitu tuloksia opinnäytetyön tutkimuskysymykseen liittyen, mutta tutkimusten näkökulmat vaihtelivat huomattavasti. Aineistoon valikoituneet artikkelit ovat keskenään hyvin erilaisia ja niissä oli käytetty monia eri tutkimusmenetelmiä. Eri näkökulmien avulla toiminnasta saatiin kattava ja laaja käsitys, mutta erot tulosten raportointitavoissa vaikeuttivat tutkimusten analysoimista yhdenmukaisin kriteerein. Kaikki tulokset eivät myöskään olleet suoraan vertailukelpoisia tutkimusten kesken. Koska aineistossa oli käsitelty joitain tutkimuskysymyksen alaluokista vain osassa tutkimuksista, ei tulosten perusteella voida tehdä kaikkien teemojen suhteen

kovin vahvoja loppupäätelmiä. Aineiston suppeuden vuoksi toiminnan nykytilanteen kuvaus oli mahdollista, mutta tiettyjen toimintaa jo pidempään harjoittaneiden biopankkien käytännöt nousevat vahvemmin esille tuloksissa, kun samasta biopankista oli useampi julkaisu. Julkaisut myös painottuivat Yhdysvaltoihin ja Viroon, jolloin tulokset eivät välttämättä kuvaa käytäntöjä kaikissa maissa. Työn tarkoituksena oli kuitenkin selvittää toimintamalleja julkaistun tiedon perusteella, joka tässä vaiheessa painottuu tiettyihin edelläkävijä biopankkeihin.

Opinnäytetyössä on esitetty tutkimuskysymyksen kannalta oleelliset tiedot alkuperäistutkimuksista alaluokkien mukaisesti taulukkomuodossa lähdeviitteinen ilman sisältömuutoksia. Näin lukija voi arvioida tutkimustulosten ja niistä tehtyjen johtopäätösten yhteyttä. Koska tulosten raportointitapa vaihteli tutkimuksesta toiseen, yhdenmukaistettiin esittämistapaa, tulosten vertailun mahdollistamiseksi. Tutkimusten varsinaisia tuloksia ei kuitenkaan muutettu. Tulokset ja tutkimusten johtopäätökset on pyritty esittämään neutraalisti, objektiivisesti sekä mahdollisimman yhdenmukaisesti alkuperäisen julkaisun kanssa. Tulokset ovat yhdensuuntaisia viitekehyksessä kuvatun tiedon kanssa, mikä lisää työn luotettavuutta (Kangasniemi ym. 2013).

Tieteellinen tutkimus on eettisesti hyväksyttävää ja luotettavaa vain, jos tutkimus noudattaa hyviä tieteellisiä käytäntöjä (Tutkimuseettinen neuvottelukunta n.d.). Hyvän tieteellisen käytännön peruseriaatteet ovat luotettavuus, rehellisyys, arvostus ja vastuunkanto. Luotettavuuden osalta tulee varmistaa tieteellisen toiminnan laatu työn suunnittelussa, menetelmissä, analyyseissä sekä voimavarojen käytössä. Rehellisyyteen sisältyy avoin, oikeudenmukainen, puolueeton ja yksityiskohtia salailematon raportointi. Tutkimuksessa tulee osoittaa arvostusta kollegoita, tieteellisen toiminnan osapuolia, yhteiskuntaa, ekosysteemejä, ympäristöä sekä kulttuuriperintöä kohtaan. Vastuuta kannetaan tieteellisen toiminnan koko elinkaaresta. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2023, 12) Opinnäytetyö toteutettiin näiden periaatteiden mukaisesti. Työskentely on ollut avointa sekä rehellistä, ja työvaiheet on pyritty kuvaamaan selkeästi. Aiempiin tutkimuksiin on tutustuttu laajasti ja tutkimustulokset on raportoitu tarkasti ja totuudenmukaisesti. Katsauksen luotettavuus on arvioitu ja

tutkimuksen luotettavuuden kannalta oleelliset seikat on nostettu esille. Koko prosessiin tarkka dokumentointi mahdollistaa myös työn toistamisen. Viittaukset aiempiin tutkimuksiin ja muihin lähteisiin on tehty asianmukaisesti, rehellisesti ja muita tutkijoita kunnioittavasti. Hyvää tutkimusetiikkaa on noudatettu kaikissa opinnäytetyön vaiheissa.

6.3 Johtopäätökset ja jatkotutkimusaiheet

Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli kirjallisuuskatsauksen avulla selvittää biopankkitoiminnassa tuotettujen geneettisten tulosten palautuksesta näytteenantajille. Katsaukseen koottiin tutkimusaineistosta kattava synteesi biopankkeihin kertyneestä genomitiedosta ja sen analysoinnista, kliinisesti merkittäväksi määritellystä tiedosta, tulosten palautuksen käytännön toteutuksesta, tulosten yhteydessä annetusta neuvonnasta, näytteenantajien suhtautumista tiedon vastaanottamiseen sekä genomitiedon palauttamisen vaikutuksista. Opinnäytetyössä onnistuttiin vastaamaan katsaukselle asetettuun tutkimuskysymykseen. Kirjallisuuskatsaus tarjoaa kansainvälisen yleiskuvan biopankeissa tehdyistä linjauksista, löydöksistä ja tuloksista, jota voidaan hyödyntää biopankkitoiminnan kehittämisessä.

Viime vuosien edistykset genomitiedon tuottamisessa, menetelmien hinnanlasku sekä väestötason biopankkien yleistymisen mahdollistavat opportunistisen geneettisen seulonnan ja yksilöllistetyn lääketieteen menetelmien käytön olemassa olevan genomitiedon avulla (Leitsalu ym. 2022). Biopankkitutkimuksissa tuotetun genomitiedon hyödyntäminen näytteenantajan terveyden edistämiseksi on mahdollistunut. Ohjeistusta biopankkitoiminnassa muodostuvien geneettisten tutkimustulosten palauttamisesta näytteenantajille ei kuitenkaan vielä ole, joten biopankeissa oli sovellettu diagnostisia geneettisiä tutkimuksista koskevia suosituksia. Yhteisille linjauksille ja ohjeistuksille biopankkitulosten palauttamiseen liittyen on selkeä tarve (Johnson ym. 2012). Kansallisesti yhdenmukaisen toimintatavan takaamiseksi kliinisesti merkittävän genomitiedon määritelmää on tärkeä selkeyttää opportunistiseen seulontaan soveltuvaksi, jotta näytteenantajien yhdenvertaisuus voidaan taata. Ohjenuorana

ja lähtötavoitteena toiminnalle voidaan käyttää CDC:n suositusta geneettisille seulontaohjelmille (Murray ym. 2018), johon katsauksen perusteella monen biopankin palauttamien tulokset pohjautuivat. Olisi myös hyödyllistä kartoittaa, mitä tietoa näytteenantajat itse toivovat. Katsauksessa esille noussut tulosten korkea vastaanottamishalukkuus osoittaa, että näytteenantajia kiinnostaa geneettinen tieto, mutta geneettisten löydösten vastaanottamisen vaikutusta näytteenantajaan ja terveydenhuoltojärjestelmään on kuitenkin tutkittu varsin vähän. Jatkotutkimuksilla olisi tärkeää selvittää näytteenantajien toiveita ja odotuksia geneettisiä biopankkitutkimustuloksia kohtaan sekä tulosten palautukseen liittyviä hyötyjä ja haittoja erityisesti näytteenantajien näkökulmasta. Katsauksen aineistossa vain pienessä osassa tutkimuksista oli arvioitu geneettisten biopankkitulosten palautuksen psykososiaalisia vaikutuksia. Lisää tutkimusta tästä tarvitaan, jotta tarvittavat näytteenantajien tukimuodot voidaan suunnitella osaksi toimintamallia. Näytteenantajien asenteet ja mielipiteet voivat vaihdella kulttuurillisten näkemysten seurauksena, joten suomalaisen biopankkitoiminnan kehittämiseksi näytteenantajien mielipiteitä olisi syytä selvittää nimenomaan Suomessa. Toimintaa suunniteltaessa tulee myös päättää, tarjotaanko tutkimustuloksia näytteenantajille proaktiivisesti vai ainoastaan pyydettäessä, kuten Suomen biopankkilaki velvoittaa. Lisäksi tulee linjata, kuuluuko palautettaviin tuloksiin pelkästään ennalta määritetty terveydelle merkittävä kliinisiä toimia aiheuttava tieto, vai onko näytteenantajalla mahdollisuus saada myös muita häntä kiinnostavia geneettisiä tuloksia, vaikka niillä ei olisi terveydenhuollollista merkitystä.

Geneettistä tietoa tuottavat biopankkitutkimukset tulevat oleellisesti lisäämään perinnöllisyysneuvonnan tarvetta tulevaisuudessa. Geneettiset löydökset eivät kosketa ainoastaan biopankkinäytteenantajia, vaan usein myös hänen lähisukulaistensa ja tulevien jälkeläisten terveyttä. Näin ollen neuvonnan tarve kertautuu. Useissa katsauksen julkaisuissa tuotiin esille resurssihaasteet neuvonnan järjestämisen osalta. Biopankkilöydösten neuvontaan liittyvät käytänteet vaativat siis tarkkaa suunnittelua, erityisesti kun tulosten palautus voi koskea suurta määrää ihmisiä. Tulevaisuudessa ei tarvita pelkästään enemmän geneettiseen neuvontaan perehtyneitä ammattilaisia, vaan myös uusia toimintatapoja, jotta suurten näytteenantajamäärien neuvonta on toteutettavissa.

Vaihtoehtoisia tapoja näytteenantajien informoimiseen ja neuvontaan tulee kehittää, jotta tulosten palautus tarvittavassa laajuudessa on mahdollista. Näytteenantajien mielipiteitä tulosten välittämistapoihin ja neuvontaan liittyen olisi tärkeä selvittää tarkemmin jatkotutkimuksilla. Erityisesti eri neuvontamuotojen vaikutusta näytteenantajien kokemuksiin olisi mielenkiintoista tutkia tarkemmin. Joka tapauksessa on selvää, että riittävän geneettisen neuvonnan turvaamiseksi tulevaisuudessa neuvontaa ja ohjausta tarvitaan monella eri tasolla, monen eri geneettiseen neuvontaan perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen toimesta, toteutettuna monin eri tavoin.

Biopankkitoiminnassa kertyneen genomitiedon systemaattinen analysointi ja tulosten palautus voisi toimia mallina väestötason geneettiselle seulonnalle (Leitsalu ym. 2021). Valtaosa biopankkinäytteissä todetuista löydöksistä oli aiemmin diagnosoimattomia. Kirjallisuuskatsauksen tulokset osoittavat, että biopankkitutkimuksista kertyvää genomitietoa hyödyntämällä on mahdollista opportunistisella seulonnalla löytää terveydelle merkityksellisten geenivirheiden kantajia, jotka eivät perinteisillä kliinisiin tietoihin perustuvilla menetelmillä täytä testauskriteereitä ja tulisi terveydenhuollon piiriin. Biopankkien käyttämällä ”genotyyppi edellä seulonnalla” voidaan saada kiinni huomattava määrä sairastumisriskissä olevia näytteenantajia mahdollisesti jo ennen sairauden puhkeamista. Sairauksien ehkäisyn näkökulmasta biopankkinäytteistä analysoidulla genomitiedolla voi olla merkittävä vaikutus paitsi yksittäiselle näytteenantajalle, myös terveydenhuollolle. Geneettisten biopankkitutkimustulosten hyödyntäminen kliinisessä toiminnassa voisi paitsi vähentää inhimillistä kärsimystä ja säästää ihmishenkiä, myös madaltaa yhteiskunnan terveydenhuollon kustannuksia, kun riskiryhmiin kuuluvia henkilöitä tunnistettaisiin ajoissa ja lääkkeitä kohdennettaisiin oikein. Katsauksen aineistossa biopankkitulosten palautuksesta syntyviä kustannuksia oli arvioitu vain neljässä tutkimuksessa ja nämä olivat kaikki Yhdysvalloista. Toiminnasta aiheutuvista kustannuksista olisi tärkeä kerätä tietoa myös muualta, sillä kulut eurooppalaisissa terveydenhuollon järjestelmissä voivat olla hyvinkin erilaisia. Biopankkitutkimuksissa tuotetun genomitiedon jatko- ja hyödyntäminen terveydenhuollossa on oletetusti kustannustehokasta, mutta yhteenkään katsauksen tutkimukseen ei ollut sisällytetty kustannushyötyanalyysiä.

Biopankkitoiminnan suunnittelun ja resurssoinnin kannalta toiminnan kustannusvaikutusten arviointi on tärkeää, kun genomitiedon hyödyntäminen yleistyy (Suomen genomistrategia 2023, 16). Geneettisten tulosten kustannusvaikutusarviointi nousee esille tärkeänä jatkotutkimusaiheena terveydenhuoltojärjestelmän kokonaisvaikutusten arvioimiseksi.

Suomalaisella biopankkitoiminnalla on poikkeukselliset mahdollisuudet yksilöllistetyn lääketieteen edistämiseen ja tutkimustiedon siirtämiseen osaksi potilashoitoa. Geneettisen tutkimustiedon palauttamisesta suomalaisessa biopankkitoiminnassa on kuitenkin hyvin vähän tutkimustietoa. Biopankkitoiminnassa tuotetun genomitiedon seulontaan liittyy paljon eettistä pohdintaa ja käytännön järjestelyitä etenkin neuvonnan ja hoitoonohjauksen osalta, jotka tulee huolella ratkoa ennen löydösten palauttamista. Biopankkinäytteissä todettujen löydösten validointi sekä käytännön tason integroituminen osaksi potilashoitoa tulee varmistaa. Raportoitavia terveydelle merkityksellisiä löydöksiä varten tarvitaan hoitoon ohjaus -polut, joissa vastuut eri toimijoiden välillä on selkeästi määritetty. Hoitopolkujen rakentaminen vaatii läheistä yhteistyötä sekä tiedonkulkua biopankkitoimijoiden, laboratorioiden ja klinikoiden välillä. Genomitiedon hyödyntämisen toimintamallia ja tulosten palautusta näytteenantajille tulisi pilotoida myös Suomen biopankkikentällä, kuten ESHG on opportunistiselle seulonnalle suositellut (de Wert ym. 2021). Pilottitutkimusten kautta saadaan kerättyä käytännön kokemuksia, joiden perusteella biopankkitoimintaa on mahdollista kehittää toivottuun suuntaan.

Tämän kirjallisuuskatsauksen avulla saatiin muodostettua kattava kokonaiskuva biopankkitutkimuksissa tuotetun genomitiedon seulonnan ja palauttamisen nykytilanteesta sekä biopankkeihin luoduista toimintatavoista näytteenantajien informoimiseksi ja tiedon välittämiseksi terveydenhuoltoon. Ymmärrys kansainvälisistä nykykäytännöistä on tärkeää, kun toimintaa suunnitellaan Suomessa. Työn tuloksia voidaan hyödyntää kansallisen biopankkitoiminnan kehittämisen tukena näytteenantajien terveyden edistämiseksi ja Suomen genomistrategian implementoimiseksi.

LÄHTEET

Lähdeluettelon lihavoidut lähteet kuuluvat kirjallisuuskatsaukseen

Abul-Husn NS., Soper ER., Braganza GT., Rodriguez JE., Zeid N., Cullina S., Bobo D., Moscati A., Merkelson A., Loos RJF., Cho JH., Belbin GM., Suckiel SA. & Kenny EE. 2021. Implementing genomic screening in diverse populations. *Genome Medicine* 5; 13 (1), 17.

ACMG Board of Directors. 2019. The use of ACMG secondary findings recommendations for general population screening: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine* 21 (7), 1467-1468.

Aittomäki K. Genomikeskuksen perustaminen. Selvityshenkilön raportti 28.2.2018. Saatavilla: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3987-5>.

Aktan-Collan K., Haukkala A., Mecklin JP., Uutela A. & Kääriäinen H. 2001. Psychological consequences of predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC): a prospective follow-up study. *International Journal of Cancer* 15; 93 (4), 608-611.

Aktan-Collan K., Kääriäinen H., Järvinen H., Peltomäki P., Pylvänäinen K., Mecklin JP. & Haukkala A. 2013. Psychosocial consequences of predictive genetic testing for Lynch syndrome and associations to surveillance behaviour in a 7-year follow-up study. *Familial cancer* 12 (4), 639-646.

Allen NL., Karlson EW., Malspeis S., Lu B., Seidman CE. & Lehmann LS. 2014. Biobank participants' preferences for disclosure of genetic research results: perspectives from the OurGenes, OurHealth, OurCommunity project. *Mayo Clinic proceedings* 89 (6), 738-746.

Alver M., Palover M., Saar A., Läll K., Zekavat SM., Tõnisson N., Leitsalu L., Reigo A., Nikopensius T., Ainla T., Kals M., Mägi R., Gabriel SB., Eha J., Lander ES., Irs A., Philippakis A., Marandi T., Natarajan P., Metspalu A., Kathiresan S. & Esko T. 2019. Recall by genotype and cascade screening for familial hypercholesterolemia in a population-based biobank from Estonia. *Genetics in Medicine* 21(5):1173-1180.

Aquilante CL., Kao DP., Trinkley KE., Lin CT., Crooks KR., Hearst EC., Hess SJ., Kudron EL., Lee YM., Liko I., Lowery J., Mathias RA., Monte AA., Rafaels N., Rieth MJ., Roberts ER., Taylor MR., Williamson C. & Barnes KC. 2020. Clinical implementation of pharmacogenomics via a health system-wide research biobank: the University of Colorado experience. *Pharmacogenomics* 21 (6), 375-386.

Beck AT., Sutton EJ., Chow CPY., Curtis SH., Kullo IJ. & Sharp RR. 2021. "Who Doesn't Like Receiving Good News?" Perspectives of Individuals Who Received Genomic Screening Results by Mail. *Journal of Personalized Medicine* 21;11 (5), 322.

Beil A., Hornsby W., Uhlmann WR., Aatre R., Arscott P., Wolford B., Eagle KA., Yang B., McNamara J., Willer C. & Roberts JS. 2021. Disclosure of clinically actionable genetic variants to thoracic aortic dissection biobank participants. BMC Medical Genomics. 1; 14 (1), 66.

Beskow LM. & Smolek SJ. 2009. Prospective biorepository participants' perspectives on access to research results. *Journal of empirical research on human research ethics.* 4(3):99–111.

Beskow LM., Burke W., Fullerton SM. & Sharp RR. 2012. Offering Aggregate Results to Participants in Genomic Research: Opportunities and Challenges. *Genetics in medicine* 14 (4), 490–496.

Bielinski SJ., St Sauver JL., Olson JE., Larson NB., Black JL., Scherer SE., Bernard ME., Boerwinkle E., Borah BJ., Caraballo PJ., Curry TB., Doddapaneni H., Formea CM., Freimuth RR., Gibbs RA., Giri J., Hathcock MA., Hu J., Jacobson DJ., Jones LA., Kalla S., Koep TH., Korchina V., Kovar CL., Lee S., Liu H., Matey ET., McGree ME., McAllister TM., Moyer AM., Muzny DM., Nicholson WT., Oyen LJ., Qin X., Raj R., Roger VL., Rohrer Vitek CR., Ross JL., Sharp RR., Takahashi PY., Venner E., Walker K., Wang L., Wang Q., Wright JA., Wu TJ., Wang L. & Weinshilboum RM. 2020. Cohort Profile: The Right Drug, Right Dose, Right Time: Using Genomic Data to Individualize Treatment Protocol (RIGHT Protocol). *International Journal of Epidemiology* 1; 49 (1), 23-24k.

Biolääketiedesopimus 24/2010. Yleissopimus ihmisoikeuksien ja ihmisarvon suojaamiseksi biologian ja lääketieteen alalla: yleissopimus ihmisoikeuksista ja biolääketieteestä. Saatavilla:
https://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/ETS164Finnish.pdf

Biopankkilaki 688/2012. <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2012/20120688>. Luettu 19.5.2023.

Birney E., Vamathevan J. & Goodhand P. 2017. Genomics in healthcare: GA4GH looks to 2022. *bioRxiv*; 2017. DOI: 10.1101/203554.

Blout Zawatsky CL., Shah N., Machini K., Perez E., Christensen KD., Zouk H., Steeves M., Koch C., Uveges M., Shea J., Gold N., Krier J., Boutin N., Mahanta L., Rehm HL., Weiss ST., Karlson EW., Smoller JW., Lebo MS. & Green RC. 2021. Returning actionable genomic results in a research biobank: Analytic validity, clinical implementation, and resource utilization. *American Journal of Human Genetics* 2; 108 (12), 2224-2237.

Brall C., Berlin C., Zwahlen M., Ormond KE., Egger M. & Vayena E. 2021. Public willingness to participate in personalized health research and biobanking: A large-scale Swiss survey. *PLoS One.* 16 (4), e0249141.

Carpén O. & Hautalahti M. 2019. Suomalainen biopankki on potilaita varten. *Duodecim* 135 (10), 971-972.

Clarivate. n.d. Web of Science. <https://clarivate.com/products/scientific-and-academic-research/research-discovery-and-workflow-solutions/webofscience-platform/>. Luettu 19.5.2023.

Clarke A. Harper's practical genetic counselling. 2019, 8. painos. Taylor & Francis Group.

Clayton EW. & McGuire AL. 2012. The legal risks of returning results of genomics research. *Genetics in medicine* 14(4):473–477.

Comber DA., Davies B., Roberts JD., Tadros R., Green MS., Healey JS., Simpson CS., Sanatani S., Steinberg C., MacIntyre C., Angaran P., Duff H., Hamilton R., Arbour L., Leather R., Seifer C., Fournier A., Atallah J., Kimber S., Makanjee B., Alqarawi W., Cadrin-Tourigny J., Joza J., Gibbs K., Robb L., Zahavich L., Gardner M., Talajic M., Virani A., Krahn AD., Lehman A. & Laksman ZWM. 2022. Return of Results Policies for Genomic Research: Current Practices and the Hearts in Rhythm Organization (HiRO) Approach. *Canadian Journal of Cardiology* 38 (4), 526-535.

Elo S., Kajula O., Tohmola A. & Kääriäinen M. 2022. Laadullisen sisällönanalyysin vaiheet ja eteneminen. *Hoitotiede* 34 (4), 215–225.

Fabsitz RR., McGuire A., Sharp RR., Puggal M., Beskow LM., Biesecker LG., Bookman E., Burke W., Burchard EG., Church G., Clayton EW., Eckfeldt JH., Fernandez CV., Fisher R., Fullerton SM., Gabriel S., Gachupin F., James C., Jarvik GP., Kittles R., Leib JR., O'Donnell C., O'Rourke PP., Rodriguez LL., Schully SD., Shuldiner AR., Sze RK., Thakuria JV., Wolf SM & Burke GL.; National Heart, Lung, and Blood Institute working group. 2010. Ethical and practical guidelines for reporting genetic research results to study participants: updated guidelines from a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Circulation: Cardiovascular genetics* 3 (6), 574-580.

Fimea. n.d.a. Biopankit. <https://fimea.fi/valvonta/biopankit>. Luettu 19.5.2023.

Fimea. n.d.b. Valtakunnallinen biopankkirekisteri. <https://www.fimea.fi/valvonta/biopankit/valtakunnallinen-biopankkirekisteri>. Luettu 19.5.2023.

Fimea. n.d.c. Biopankkisuostumus. <https://fimea.fi/valvonta/biopankit/biopankkisuostumus>. Luettu 19.5.2023.

Fink A. 2020. Conducting Research Literature Reviews. From the Internet to Paper. Viides painos. UCLA, Los Angeles, USA.

GDPR 2016/679. Luonnollisten henkilöiden suojelusta henkilötietojen käsittelyssä sekä näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta ja direktiivin 95/46/EY kumoamisesta (yleinen tietosuojasäätös). <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>. Luettu 19.5.2023.

Global Alliance for Genomics and Health: 2021 Policy on Clinically Actionable Genomic Research Results. POL 007 v1.0: June 24 2021. Saatavilla: <https://www.ga4gh.org/document/2021-policy-on-clinically-actionable-genomic-research-results/>.

Green RC., Berg JS., Grody WW., Kalia SS., Korf BR., Martin CL., McGuire AL., Nussbaum RL., O'Daniel JM., Ormond KE., Rehm HL., Watson MS., Williams MS. & Biesecker LG; American College of Medical Genetics and Genomics. 2013. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in medicine* 15 (7), 565-574.

Grzymski JJ., Elhanan G., Morales Rosado JA., Smith E., Schlauch KA., Read R., Rowan C., Slotnick N., Dabe S., Metcalf WJ., Lipp B., Reed H., Sharma L., Levin E., Kao J., Rashkin M., Bowes J., Dunaway K., Slonim A., Washington N., Ferber M., Bolze A. & Lu JT. 2020. Population genetic screening efficiently identifies carriers of autosomal dominant diseases. *Nature Medicine* 26 (8), 1235-1239.

Haer-Wigman L., van der Schoot V., Feenstra I., Vulto-van Silfhout AT., Gilissen C., Brunner HG., Vissers LELM. & Yntema HG. 2019. 1 in 38 individuals at risk of a dominant medically actionable disease. *European Journal of Human Genetics* 27 (2), 325-330.

Hamiel U., Eshel Fuhrer A., Landau N., Reches A., Ponger P., Elhanan E., Tali B., Barel D., Simchoni S., Ofen Glassner V., Botvinik A., Levin S., Baris Feldman H. & Marom D. 2023. Telemedicine Versus Traditional In-Person Consultations: Comparison of Patient Satisfaction Rates. *Telemedicine and e-Health*. Nov 8. doi: 10.1089/tmj.2023.0273. Epub ahead of print.

Haukkala A., Vornanen M., Halmesvaara O., Konttinen H., Perola M., Kääriäinen H., Jallinoja P. & Aktan-Collan K. 2018. Suomalaisten geenitietämys ja suhtautuminen perimästä saatavaan terveystietoon. *Duodecim* 134 (11), 1187-1195 .

HE 247/2022 vp. Hallituksen esitys eduskunnalle laiksi biopankkilain muuttamisesta. https://www.eduskunta.fi/FI/vaski/HallituksenEsitys/Sivut/HE_247+2022.aspx. Luettu 19.5.2023.

Heinrich KT. 2002. Slant, style and synthesis: 3 keys to a strong literature review. *Nurse Author & Editor* 12 (1), 1–3.

Helsingin Biopankki. n.d. Helsingin Biopankin selvitys näytteenantajalle. https://www.helsinginbiopankki.fi/uploads/v_200110_FI_Laajempi_selvitys_4_si_vua_b55d0f6130.pdf. Luettu 19.5.2023.

Henrikson NB., Scrol A., Leppig KA., Ralston JD., Larson EB. & Jarvik GP. 2021. Preferences of biobank participants for receiving actionable genomic test results: results of a recontacting study. *Genetics in Medicine* 23 (6), 1163-1166.

Hilgart JS., Hayward JA., Coles B. & Iredale R. 2012. Telegenetics: a systematic review of telemedicine in genetics services. *Genetics in Medicine* 14 (9), 765-776.

Hotus 2023. Tutkimustiedon hakeminen. <https://www.hotus.fi/tutkimustiedon-hakeminen/>. Luettu 15.6.2023.

Itä-Suomen Biopankki. n.d. <https://ita-suomenbiopankki.fi/kansalaisille/tiedonsaantioikeus/>. Luettu 19.11.2013.

Jarvik GP., Amendola LM., Berg JS., Brothers K., Clayton EW., Chung W., Evans BJ., Evans JP., Fullerton SM., Gallego CJ., Garrison NA., Gray SW., Holm IA., Kullo IJ., Lehmann LS., McCarty C., Prows CA., Rehm HL., Sharp RR., Salama J., Sanderson S., Van Driest SL., Williams MS., Wolf SM., Wolf WA.; eMERGE Act-ROR Committee and CERC Committee; CSER Act-ROR Working Group & Burke W. 2014. Return of genomic results to research participants: the floor, the ceiling, and the choices in between. *American Journal of Human Genetics* 94 (6), 818-26.

Johnson G., Lawrenz F. & Thao M. 2012. An empirical examination of the management of return of individual research results and incidental findings in genomic biobanks. *Genetics in medicine* 14 (4), 444-50.

Jürgens H., Roht L., Leitsalu L., Nõukas M., Palover M., Nikopensius T., Reigo A., Kals M., Kallak K., Kütner R., Budrikas K., Kuusk S., Valvere V., Laidre P., Toome K., Rekker K., Tooming M., Ülle Murumets., Kahre T., Kruuv-Käo K., Õunap K., Padrik P., Metspalu A., Esko T., Fischer K. & Tõnisson N. 2022. Precise, Genotype-First Breast Cancer Prevention: Experience With Transferring Monogenic Findings From a Population Biobank to the Clinical Setting. *Frontiers in Genetics* 22; 13, 881100.

Kalia SS., Adelman K., Bale SJ., Chung WK., Eng C., Evans JP., Herman GE., Hufnagel SB., Klein TE., Korf BR., McKelvey KD., Ormond KE., Richards CS., Vlangos CN., Watson M., Martin CL & Miller DT. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in medicine* 19 (2), 249-255.

Kangasniemi, M., Utriainen, K., Ahonen, S.-M., Pietilä, A.-M., Jääskeläinen, P. & Liikanen, E. 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsennettyyn tietoon. *Hoitotiede* 25 (4), 291–301.

Kangasniemi A., Pakkanen P. & Korhonen A. 2015. Professional ethics in nursing: an integrative review. *Journal of Advanced Nursing* 71(8), 1744–1757.

Kangasniemi M. & Pölkki T. 2016. Erilaiset kirjallisuuskatsaukset. Teoksessa Stolt M., Axeli, A., Suhonen, R. (toim.). Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja, sarja A:73.

Kawame H., Fukushima A., Fuse N., Nagami F., Suzuki Y., Sakurai-Yageta M., Yasuda J., Yamaguchi-Kabata Y., Kinoshita K., Ogishima S., Takai T., Kuriyama S., Hozawa A., Nakaya N., Nakamura T., Minegishi N., Sugawara J., Suzuki K., Tomita H., Uruno A., Kobayashi T., Aizawa Y., Tokutomi T., Yamamoto K., Ohneda K., Kure S., Aoki Y., Katagiri H., Ishigaki Y., Sawada S., Sasaki M. & Yamamoto M. 2022. The return of individual genomic results to research participants: design and pilot study of Tohoku Medical Megabank Project. *Journal of Human Genetics* 67 (1), 9-17.

Kullo IJ., Olson J., Fan X., Jose M., Safarova M., Radecki Breitkopf C., Winkler E., Kochan DC., Snipes S., Pacyna JE., Carney M., Chute CG., Gupta J., Jose S., Venner E., Murugan M., Jiang Y., Zordok M., Farwati M., Philogene M., Smith E., Shaibi GQ., Caraballo P., Freimuth R., Lindor NM., Sharp R. & Thibodeau SN. 2018. The Return of Actionable Variants Empirical (RAVE) Study, a Mayo Clinic Genomic Medicine Implementation Study: Design and Initial Results. *Mayo Clinic Proceedings* 93 (11), 1600-1610.

Kääriäinen H. & Aittomäki K. 2020. Merkittävä geneettinen löydös - kuka neuvoo potilasta? *Duodecim* 136 (15), 1652-1659.

Laitinen T., Pitkäranta A., Rautava P., Turpeinen, M. & Vanninen E. 2020. Biopankit ja yksilöllistetty lääketiede vievät kohti vaikuttavampaa hoitoa. *Suomen lääkirlehti* 75 (22), 1336-1336.

Lehtiö L. & Johansson E. 2016. Erilaiset kirjallisuuskatsaukset. Teoksessa Stolt M., Axeli, A, Suhonen, R. (toim.). Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja, sarja A:73.

Leitsalu L., Palover M., Sikka TT., Reigo A., Kals M., Pärn K., Nikopensius T., Esko T., Metspalu A., Padrik P. & Tõnisson N. 2021. Genotype-first approach to the detection of hereditary breast and ovarian cancer risk, and effects of risk disclosure to biobank participants. *European Journal of Human Genetics* 29 (3), 471-481.

Leitsalu L., Reigo A., Palover M., Nikopensius T., Läll K., Krebs K., Reisberg S., Mägi R., Kals M., Alavere H., Nõukas M., Kolk A., Normet I., Tammesoo ML., Käärik E., Puusepp M., Metsalu K., Allik A., Milani L., Fischer K., Tõnisson N. & Metspalu A. 2022. Lessons learned during the process of reporting individual genomic results to participants of a population-based biobank. *European Journal of Human Genetics*. Epub ahead of print Oct 3. doi: 10.1038/s41431-022-01196-6. PMID: 36192438.

Lekstutiene J., Holm S. & Gefenas E. 2021. Biobanks and Individual Health Related Findings: from an Obstacle to an Incentive. *Science and engineering ethics* 11; 27 (4), 55.

Lin JC., Hsiao WW. & Fan CT. 2019. Managing "incidental findings" in biobank research: Recommendations of the Taiwan biobank. *Computational and structural biotechnology journal* 2 (17), 1135-1142.

Love-Nichols J., Uhlmann WR., Arscott P., Willer C., Hornsby W. & Roberts JS. 2021. A survey of aortic disease biorepository participants' preferences for return of research genetic results. *Journal of Genetic Counseling* 30 (3), 645-655.

Lubbe W., ten Ham-Baloyi W. & Smit K. The integrative literature review as a research method: A demonstration review of research on neurodevelopmental supportive care in preterm infants. 2020. *Journal of Neonatal Nursing* 26 (6), 308-315.

Lukin P, Isojärvi J., Mäkelä S. & Peltonen T. 2021. Systemaattinen tiedonhaku: opas. Tampereen yliopiston kirjasto. Saatavilla: <https://libguides.tuni.fi/systemaattinen-tiedonhaku>. Luettu 14.6.2023.

Manchanda R., Patel S., Gordeev VS., Antoniou AC., Smith S., Lee A., Hopper JL., MacInnis RJ., Turnbull C., Ramus SJ., Gayther SA., Pharoah PDP., Menon U., Jacobs I. & Legood R. 2018. Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women. *Journal of the National Cancer Institute* 110(7), 714-725.

Manickam K., Buchanan AH., Schwartz MLB., Hallquist MLG., Williams JL., Rahm AK., Rocha H., Savatt JM., Evans AE., Butry LM., Lazzeri AL., Lindbuchler DM., Flansburg CN., Leeming R., Vogel VG., Lebo MS., Mason-Suares HM., Hoskinson DC., Abul-Husn NS., Dewey FE., Overton JD., Reid JG., Baras A., Willard HF., McCormick CZ., Krishnamurthy SB., Hartzel DN., Kost KA., Lavage DR., Sturm AC., Frisbie LR., Person TN., Metpally RP., Giovanni MA., Lowry LE., Leader JB., Ritchie MD., Carey DJ., Justice AE., Kirchner HL., Faucett WA., Williams MS., Ledbetter DH. & Murray MF. 2018. Exome Sequencing-Based Screening for BRCA1/2 Expected Pathogenic Variants Among Adult Biobank Participants. *JAMA Network Open* 7; 1 (5), e182140.

Manninen O, Pehrsson M & Punkka E. Vaatimusmäärittely biopankkien keskitetyille suostumuksenantajien osallistamisportaalille. 2019. Helsingin Biopankki. Saatavilla: <https://projectsites.vtt.fi/sites/premed/files/Vaatimusmaarittely%20osallistamisportaalille.pdf>

Marjonen H., Marttila M., Paajanen T., Vornanen M., Brunfeldt M., Joensuu A., Halmesvaara O., Aro K., Alanne-Kinnunen M., Jousilahti P., Borodulin K., Koskinen S., Tuomi T., Ilanne-Parikka P., Lindström J., Laine MK., Auro K., Kääriäinen H., Perola M. & Kristiansson K. 2021. A Web Portal for Communicating Polygenic Risk Score Results for Health Care Use-The P5 Study. *Frontiers in Genetics* 29; 12, 763159.

Mathur S. & Sutton J. 2017. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomedical Reports* 7(1), 3-5.

Meagher KM., Curtis SH., Borucki S., Beck A., Srinivasan T., Cheema A. & Sharp RR. 2021. Communicating unexpected pharmacogenomic results to biobank contributors: A focus group study. Patient Education and Counseling 104 (2), 242-249.

Middleton A., Morley KI., Bragin E., Firth HV., Hurles ME., Wright CF., Parker M.; DDD study. 2016. Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research. *European Journal of Human Genetics* 24 (1), 21-29.

Miller DT., Lee K., Gordon AS., Amendola LM., Adelman K., Bale SJ., Chung WK., Gollob MH., Harrison SM., Herman GE., Hershberger RE., Klein TE., McKelvey K., Richards CS., Vlangos CN., Stewart DR., Watson MS. & Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group. 2021. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine* 23 (8), 1391-1398.

Murphy J., Scott J., Kaufman D., Geller G., LeRoy L., Hudson K. 2008. Public expectations for return of results from large-cohort genetic research. *The American journal of bioethics* 8 (11), 36-43.

Murray MF., Evans JP., Angrist M., Chan K., Uhlmann W., Doyle DL., Fullerton SM., Ganiats T., Hagenkord J., Imhof S., Rim SH., Ortmann L., Aziz N., Dotson WD., Matloff E., Young K., Kaphingst K., Bradbury A., Scott J., Wang C., Zauber A., Levine M., Korf B., Leonard D., Wicklund C., Isham G. & Khoury MJ. 2018. A Proposed Approach for Implementing Genomics-Based Screening Programs for Healthy Adults. *NAM Perspectives. Discussion Paper*, National Academy of Medicine, Washington, DC. <https://doi.org/10.31478/201812a>.

Mustajoki P. 2022. Perinnöllinen verisuonitukos (veritulppa). *Lääkärikirja Duodecim* 14.6.2022. Saatavilla: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00849>. Luettu 19.11.2023

National Library of Medicine. n.d. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Luettu 20.11.2023.

Nestor JG., Marasa M., Milo-Rasouly H., Groopman EE., Husain SA., Mohan S., Fernandez H., Aggarwal VS., Ahram DF., Vena N., Bogyo K., Bomback AS., Radhakrishnan J., Appel GB., Ahn W., Cohen DJ., Canetta PA., Dube GK., Rao MK., Morris HK., Crew RJ., Sanna-Cherchi S., Kiryluk K. & Gharavi AG. 2020. Pilot Study of Return of Genetic Results to Patients in Adult Nephrology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 7; 15 (5), 651-664.

Niela-Vilén H. & Hamari L. 2016. Erilaiset kirjallisuuskatsaukset. Teoksessa Stolt M., Axeli, A, Suhonen, R. (toim.). *Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos*. Turku: Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja, sarja A:73.

Nurmi SM., Kangasniemi M., Halkoaho A. & Pietilä AM. 2019. Privacy of Clinical Research Subjects: An Integrative Literature Review. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics* 14 (1), 33-48.

van Oostrom I., Meijers-Heijboer H., Lodder LN., Duivenvoorden HJ., van Gool AR., Seynaeve C., van der Meer CA., Klijn JG., van Geel BN., Burger CW., Wladimiroff JW. & Tibben A. 2003. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology* 15; 21 (20), 3867-3874.

Oulun Yliopisto. n.d. Tieteellisiin julkaisuihin pohjautuva arviointi. <https://libguides oulu.fi/julkaisujenarviointi/artikkelit>. Luettu 19.5.2023.

Palotie A., Kaunisto M., Harju J., Pitkänen K., Perola M. & Jalanko A. 2019. FinnGen-tutkimuksen lupaukset. *Duodecim* 135 (10), 987-969.

Papaz T., Liston E., Zahavich L., Stavropoulos DJ., Jobling RK., Kim RH., Reuter M., Miron A., Oechslin E., Mondal T., Bergin L., Smythe JF., Altamirano-Diaz L., Loughheed J., Yao R., Akinrinade O., Breckpot J. & Mital S. 2019. Return of genetic and genomic research findings: experience of a pediatric biorepository. *BMC Medical Genomics* 27; 12 (1), 173.

Pennanen E., Laitinen K. & Ojala R. 2021. Farmakogeneettiset testit lääkehoidon tukena. *Duodecim* 137 (5), 525-532.

Perola M., Marjonen H., Marttila M., Haukkala A., Kääriäinen H. & Kristiansson K. 2019. P5-lääketeide jalkautuu Suomeen. *Duodecim* 135 (10), 979-985.

Peters MDJ., Godfrey C., McInerney P., Munn Z., Tricco AC. & Khalil, H. 2020. Chapter 11: Scoping Reviews. Teoksessa Aromataris E, Munn Z (toim.). *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Saatavilla: <https://synthesismanual.jbi.global>.

Porkka K., Niemi M., Leppä E., Västriik I., Partanen J., Ihalainen J., Jokiranta S. & Pöllänen P. 2017. Genomilääketeiden sovelluksia sairauksien hoidossa. *Duodecim* 133 (8), 782-790.

Pujol P., Vande Perre P., Faivre L., Sanlaville D., Corsini C., Baertschi B., Anahory M., Vaur D., Olschwang S., Soufir N., Bastide N., Amar S., Vintraud M., Ingster O., Richard S., Le Coz P., Spano JP., Caron O., Hammel P., Luporsi E., Toledano A., Rebillard X., Cambon-Thomsen A., Putois O., Rey JM., Hervé C., Zorn C., Baudry K., Galibert V., Gligorov J., Azria D., Bressac-de Paillerets B., Burnichon N., Spielmann M., Zarca D., Coupier I., Cussenot O., Gimenez-Roqueplo AP., Giraud S., Lapointe AS., Niccoli P., Raingeard I., Le Bidan M., Frebourg T., Rafii A. & Geneviève D. 2018. Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. *European Journal of Human Genetics* 26 (12), 1732-1742.

Rhoades EA. 2011. Literature reviews. *The Volta Review* 111 (3), 353–368.

Resta R., Biesecker BB., Bennett RL., Blum S., Hahn SE., Strecker MN., Williams JL.; National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force. 2006. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *Journal of Genetic Counseling* 15 (2), 77-83.

Robinson JO., Wynn J., Biesecker B., Biesecker LG., Bernhardt B., Brothers KB., Chung WK., Christensen KD., Green RC., McGuire AL., Hart MR., Griesemer I., Patrick DL., Rini C., Veenstra D., Cronin AM. & Gray SW. 2019. Psychological outcomes related to exome and genome sequencing result disclosure: a meta-analysis of seven Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) Consortium studies. *Genetics in Medicine* 21 (12), 2781-2790.

Russel C. 2005. An overview of the integrative research review. *Progress in Transplantation* 15 (1), 8–13.

Schwab U. 2023. Laktoosi-intoleranssi. Lääkärikirja Duodecim 25.5.2023. Saatavilla: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00038>. Luettu 19.11.2023.

Schwartz MLB., McCormick CZ., Lazzeri AL., Lindbuchler DM., Hallquist MLG., Manickam K., Buchanan AH., Rahm AK., Giovanni MA., Frisbie L., Flansburg CN., Davis FD., Sturm AC., Nicastro C., Lebo MS., Mason-Suares H., Mahanta LM., Carey DJ., Williams JL., Williams MS., Ledbetter DH., Faucett WA. & Murray MF. 2018. A Model for Genome-First Care: Returning Secondary Genomic Findings to Participants and Their Healthcare Providers in a Large Research Cohort. *American Journal of Human Genetics* 6; 103 (3), 328-337.

Shaibi GQ., Kullo IJ., Singh DP., Sharp RR., De Filippis E., Cuellar I., Hernandez V., Levey S., Radecki Breitkopf C., Olson JE., Cerhan JR., Mandarino LJ., Thibodeau SN. & Lindor NM. 2018. Developing a Process for Returning Medically Actionable Genomic Variants to Latino Patients in a Federally Qualified Health Center. *Public Health Genomics* 21 (1-2), 77-84.

Shaibi GQ., Kullo IJ., Singh DP., Hernandez V., Sharp RR., Cuellar I., De Filippis E., Levey S., Breitkopf CR., Mandarino LJ., Yang P., Thibodeau SN. & Lindor NM. 2020. Returning genomic results in a Federally Qualified Health Center: the intersection of precision medicine and social determinants of health. *Genetics in Medicine* 22 (9), 1552-1559.

Shalowitz DI. & Miller FG. 2005. Disclosing individual results of clinical research: implications of respect for participants. *JAMA* 10; 294 (6), 737-40.

Shalowitz DI. & Miller FG. 2008. Communicating the Results of Clinical Research to Participants: Attitudes, Practices, and Future Directions. *PLoS medicine* 5 (5), e91.

Suhonen R., Axelin A. & Stolt M. 2016. Eri-laiset kirjallisuuskatsaukset. Teoksessa Stolt M., Axeli, A., Suhonen, R. (toim.). Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja, sarja A:73.

Sulosaari V. & Kajander-Unkuri S. 2016. Integroitu kirjallisuuskatsaus. Teoksessa Stolt M., Axeli, A, Suhonen, R. (toim.). Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja, sarja A:73.

Suomen genomstrategia. 2023. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö. Saatavilla: <https://stm.fi/documents/1271139/2013549/FIN-Genomistrategia-final-verkko.pdf/6aadb944-e268-4b46-4187-5812fdd4f101/FIN-Genomistrategia-final-verkko.pdf?t=1675245291191>

Sutton EJ., Kullo IJ. & Sharp RR. 2018. Making pretest genomic counseling optional: lessons from the RAVE study. *Genetics in medicine* 20 (10), 1157-1158.
Tanner L., Aaltonen K. & Pöyhönen M. 2019. Milloin konsultoin perinnöllisyyslääkärinä? *Duodecim* 135 (16), 1453-1458.

Thorogood A., Dalpé G. & Knoppers BM. 2019. Return of individual genomic research results: are laws and policies keeping step? *European Journal of Human Genetics* 27 (4), 535-546.

Tieteellisten seurain valtuuskunta. n.d. www.tsv.fi. Luettu 13.10.2023.

Tran Minh M., Tamminen M., Tamminen-Sirkiä J., Majumder MM., Tabassum R., Anttonen M. & Lahti T. 2020. Perinnöllinen sairastumisalttius kiinnostaa kansalaisia. *Duodecim* 136 (9), 1039-1044.

Trepanier A., Ahrens M., McKinnon W., Peters J., Stopfer J., Grumet SC., Manley S., Culver JO., Acton R., Larsen-Haidle J., Correia LA., Bennett R., Pettersen B., Ferlita TD., Costalas JW., Hunt K., Donlon S., Skrzynia C., Farrell C., Callif-Daley F. & Vockley CW.; National Society of Genetic Counselors. 2004. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling* 13 (2), 83-114.

Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2023. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan HTK-ohje 2023. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan julkaisuja 2/2023. Saatavilla: https://tenk.fi/sites/default/files/2023-03/HTK-ohje_2023.pdf

Tutkimuseettinen neuvottelukunta. n.d. Hyvä tieteellinen käytäntö (HTK). <https://tenk.fi/fi/hyva-tieteellinen-kaytanto-htk>. Luettu 18.10.2023.

UNESCO International Declaration on Human Genetic Data. 2004. Saatavilla: <https://www.unesco.org/en/legal-affairs/international-declaration-human-genetic-data?hub=66535>

UNESCO. 1997. Ihmisen geeniperimää ja ihmisoikeuksia koskeva yleismaailmallinen julistus. Saatavilla:

[https://okm.fi/documents/1410845/3899672/Ihmisen+geeniperim%C3%A4%C3%A4+ja+ihmisoikeuksia+koskeva+yleismaailmallinen+julistus.+Helsinki+1999.pdf/941c44a0-3c78-4745-9f82-](https://okm.fi/documents/1410845/3899672/Ihmisen+geeniperim%C3%A4%C3%A4+ja+ihmisoikeuksia+koskeva+yleismaailmallinen+julistus.+Helsinki+1999.pdf/941c44a0-3c78-4745-9f82-06a603fbb15b/Ihmisen+geeniperim%C3%A4%C3%A4+ja+ihmisoikeuksia+koskeva+yleismaailmallinen+julistus.+Helsinki+1999.pdf?version=1.1&t=1484223289000)

[06a603fbb15b/Ihmisen+geeniperim%C3%A4%C3%A4+ja+ihmisoikeuksia+koskeva+yleismaailmallinen+julistus.+Helsinki+1999.pdf?version=1.1&t=1484223289000](https://okm.fi/documents/1410845/3899672/Ihmisen+geeniperim%C3%A4%C3%A4+ja+ihmisoikeuksia+koskeva+yleismaailmallinen+julistus.+Helsinki+1999.pdf?version=1.1&t=1484223289000)

Vears DF., Minion JT., Roberts SJ., Cummings J., Machirori M., Blell M., Budin-Ljøsne I., Cowley L., Dyke SOM., Gaff C., Green R., Hall A., Johns AL., Knoppers BM., Mulrine S., Patch C., Winkler E. & Murtagh MJ. 2021. Return of individual research results from genomic research: A systematic review of stakeholder perspectives. *PLoS One*. 8; 16 (11), e0258646.

Vermeulen E., Rebers S., Aaronson NK., Brandenburg AP., van Leeuwen FE. & Schmidt MK. 2018. Patients' Attitudes Towards the Return of Incidental Findings After Research with Residual Tissue: A Mixed Methods Study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 22 (3), 178-186.

Voipio-Pulkki L-M., Aittomäki K., Luotola J. & Hassinen S. 2017. Genomistrategiasta koulutukseen ja käytäntöön. *Duodecim* 133 (8), 767-768.

Wang L., Scherer SE., Bielinski SJ., Muzny DM., Jones LA., Black JL. 3rd, Moyer AM., Giri J., Sharp RR., Matey ET., Wright JA., Oyen LJ., Nicholson WT., Wiepert M., Sullard T., Curry TB., Rohrer Vitek CR., McAllister TM., St Sauver JL., Caraballo PJ., Lazaridis KN., Venner E., Qin X., Hu J., Kovar CL., Korchina V., Walker K., Doddapaneni H., Wu TJ., Raj R., Denson S., Liu W., Chandanavelli G., Zhang L., Wang Q., Kalra D., Karow MB., Harris KJ., Sicotte H., Peterson SE., Barthel AE., Moore BE., Skierka JM., Kluge ML., Kotzer KE., Kloke K., Vander Pol JM., Marker H., Sutton JA., Kekic A., Ebenhoh A., Bierle DM., Schuh MJ., Grilli C., Erickson S., Umbreit A., Ward L., Crosby S., Nelson EA., Levey S., Elliott M., Peters SG., Pereira N., Frye M., Shamoun F., Goetz MP., Kullo IJ., Wermers R., Anderson JA., Formea CM., El Melik RM., Zeuli JD., Herges JR., Krieger CA., Hoel RW., Taraba JL., St Thomas SR., Absah I., Bernard ME., Fink SR., Gossard A., Grubbs PL., Jacobson TM., Takahashi P., Zehe SC., Buckles S., Bumgardner M., Gallagher C., Fee-Schroeder K., Nicholas NR., Powers ML., Ragab AK., Richardson DM., Stai A., Wilson J., Pacyna JE., Olson JE., Sutton EJ., Beck AT., Horrow C., Kalari KR., Larson NB., Liu H., Wang L., Lopes GS., Borah BJ., Freimuth RR., Zhu Y., Jacobson DJ., Hathcock MA., Armasu SM., McGree ME., Jiang R., Koep TH., Ross JL., Hilden MG., Bosse K., Ramey B., Searcy I., Boerwinkle E., Gibbs RA. & Weinshilboum RM. 2022. Implementation of preemptive DNA sequence-based pharmacogenomics testing across a large academic medical center: The Mayo-Baylor RIGHT 10K Study. *Genetics in Medicine* 24 (5), 1062-1072.

de Wert G., Dondorp W., Clarke A., Dequeker EMC., Cordier C., Deans Z., van El CG., Fellmann F., Hastings R., Hentze S., Howard H., Macek M., Mendes A., Patch C., Rial-Sebbag E., Stefansdottir V., Cornel MC., Forzano F; European Society of Human Genetics. 2021. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 29 (3), 365-377.

Wolf SM., Crock BN., Van Ness B., Lawrenz F., Kahn JP., Beskow LM., Cho MK., Christman MF., Green RC., Hall R., Illes J., Keane M., Knoppers BM., Koenig BA., Kohane IS., Leroy B., Maschke KJ., McGeeveran W., Ossorio P., Parker LS., Petersen GM., Richardson HS., Scott JA., Terry SF., Wilfond BS. & Wolf WA. 2012. Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets. *Genetics in medicine* 4 (4), 361-384.

Yamamoto K., Hachiya T., Fukushima A., Nakaya N., Okayama A., Tanno K., Aizawa F., Tokutomi T., Hozawa A. & Shimizu A. 2017. Population-based biobank participants' preferences for receiving genetic test results. *Journal of Human Genetics* 62 (12), 1037-1048.

Yang M. & Kim JW. 2018. Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing. *Annals of Laboratory Medicine* 38 (4), 291-295.

Zhang L., Bao Y., Riaz M., Tiller J., Liew D., Zhuang X., Amor DJ., Huq A., Petelin L., Nelson M., James PA., Winship I., McNeil JJ. & Lacaze P. 2019. Population genomic screening of all young adults in a health-care system: a cost-effectiveness analysis. *Genetics in Medicine* 21 (9), 1958-1968.

LIITTEET

LIITE 1. Aineiston laadunarviointi

1 (4)

Tekijä, julkaisu vuosi	Tutkimuksen nimi	Laadunarviointi ("K"=kyllä, "H"=heikko, "ER"=ei raportoitu)
Kullo ym. 2018	The Return of Actionable Variants Empirical (RAVE) Study, a Mayo Clinic Genomic Medicine Implementation Study: Design and Initial Results	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (ER) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Manickam ym. 2018	Exome Sequencing–Based Screening for BRCA1/2 Expected Pathogenic Variants Among Adult Biobank Participants	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Schwartz ym. 2018	A Model for Genome-First Care: Returning Secondary Genomic Findings to Participants and Their Healthcare Providers in a Large Research Cohort	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Shaibi ym. 2018	Developing a Process for Returning Medically Actionable Genomic Variants to Latino Patients in a Federally Qualified Health Center	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Alver ym. 2019	Recall by genotype and cascade screening for familial hypercholesterolemia in a population-based biobank from Estonia	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu

Papaz ym. 2019	Return of genetic and genomic research findings: experience of a pediatric biorepository	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Aquilante ym. 2020	Clinical implementation of pharmacogenomics via a health system-wide research biobank: the University of Colorado experience	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (H) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Meagher ym. 2020	Communicating unexpected pharmacogenomic results to biobank contributors: A focus group study	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Nestor ym. 2020	Pilot Study of Return of Genetic Results to Patients in Adult Nephrology	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Shaibi ym. 2020	Returning genomic results in a Federally Qualified Health Center: the intersection of precision medicine and social determinants of health	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Abul-Husn ym. 2021	Implementing genomic screening in diverse populations	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu

Beck ym. 2021	“Who Doesn’t Like Receiving Good News?” Perspectives of Individuals Who Received Genomic Screening Results by Mail	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Beil ym. 2021	Disclosure of clinically actionable genetic variants to thoracic aortic dissection biobank participants	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Blout Zawatsky ym. 2021	Returning actionable genomic results in a research biobank: Analytic validity, clinical implementation, and resource utilization	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Henrikson ym. 2021	Preferences of biobank participants for receiving actionable genomic test results: results of a recontacting study	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Kawame ym. 2021	The return of individual genomic results to research participants: design and pilot study of Tohoku Medical Megabank Project	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Leitsalu ym. 2021	Genotype-first approach to the detection of hereditary breast and ovarian cancer risk, and effects of risk disclosure to biobank participants	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu

Marjonen ym. 2021	A Web Portal for Communicating Polygenic Risk Score Results for Health Care Use—The P5 Study	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Jürgens ym. 2022	Precise, Genotype-First Breast Cancer Prevention: Experience With Transferring Monogenic Findings From a Population Biobank to the Clinical Setting	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Leitsalu ym. 2022	Lessons learned during the process of reporting individual genomic results to participants of a population-based biobank	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu
Wang ym. 2022	Implementation of preemptive DNA sequence-based pharmacogenomics testing across a large academic medical center: The Mayo-Baylor RIGHT 10K Study	(K) Tavoitteet selkeästi kuvattu (K) Tutkimussuunnitelma riittävästi kuvattu (K) Tutkimusmenetelmät tarkoituksenmukaiset (K) Teoreettinen kehys selkeä (K) Tutkimuksen rajoitukset kuvattu (K) Vaikutuksista keskusteltu