

**Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing**

Miika Mehine<sup>1†</sup>, Eevi Kaasinen<sup>1†</sup>, Netta Mäkinen<sup>1</sup>, Riku Katainen<sup>1</sup>, Kati Kämpjärvi<sup>1</sup>, Esa Pitkänen<sup>1</sup>, Hanna-Riikka Heinonen<sup>1</sup>, Ralf Bützow<sup>2</sup>, Outi Kilpivaara<sup>1</sup>, Anna Kuosmanen<sup>1</sup>, Heikki Ristolainen<sup>1</sup>, Massimiliano Gentile<sup>3</sup>, Jari Sjöberg<sup>4</sup>, Pia Vahteristo<sup>1</sup>, Lauri A. Aaltonen<sup>1</sup>

**N Engl J Med, julkaistu verkossa 5.6.2013**

## Kohdun leiomyomien koko perimän sekvensointi

**Tutkimus** mahdollistaa kohdun leiomyomien jakamisen kliinisesti erilaisiin ryhmiin biologisen syntymekanismin mukaan, ja osoittaa erillisten leiomyomien voivan syntyä yhdestä ainoasta kasvainsolulinjasta.

Leiomyoomat saattavat aiheuttaa vuotohäiriöitä, kipua ja lapsettomuutta, ja ne ovat yleisin syy kohdunpoistoon. Yhdessä kohdussa havaitaan usein useampia kasvaimia.

Tässä tutkimuksessa käytettiin koko perimän sekvensointia ja geenien ilmentymisen mittaamista leiomyomien syntyyn vaikuttavien muutosten tunnistamiseksi. Tutkimuksessa oli mukana 30 potilasta, joilta tutkittiin 38 kasvainta. Näytteet oli kerätty kohdunpoistojen yhteydessä Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa.

Yli puolet kohdun leiomyoomista kehittyi yhden geenin (*MED12*) paikallisten mutaatioiden seurauksena. Sytogeneettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että 40–50 %:ssa kasvaimista on kromosomitason muutoksia, kuten *HMGA2*-geenin translokaatio t(12;14). Nyt havaittiin monimutkaisten uudelleenjärjestymien olevan tärkeä mekanismi näiden kromosomitason muutosten synnyssä. Monimutkaiset uudelleenjärjestymät sopivat aiemmin kuvattuun ”chromothripsis”-ilmiöön (”chromo” kromosomista ja ”thripsis” pirstoutumisesta), joka on aiemmin liitetty ainoastaan pahanlaatuisten kasvainten syntyyn. Hyvin pienen osan leiomyoomista (1–2 %) selittävät *FH*-geenin virheet, jotka perinnöllisinä aiheuttavat ihon ja kohdun leiomyomatoosia ja munuaissyöpälttiutta.

Monimutkaiset uudelleenjärjestymät olivat

mänmuutoksia, kuten solusyklin säätelyyn ja DNA:n korjaukseen liittyvien geenien rakennepoikkeamia. *MED12*- ja *FH*-mutaatioiden puuttuminen oli tyypillistä näille kasvaimille. Ilmiö todettiin harvoissa *MED12*-mutaatiopositiivisissa kasvaimissa eikä lainkaan *FH*-mutaatiopositiivisissa.

Leiomyoomat jakautuivat kolmeen geenilimentymisprofiililtaan erilaiseen alaryhmään, joiden markkereita ovat *MED12*- ja *FH*-mutaatiot sekä *HMGA2*-geenin yli-ilmentyminen monimutkaisten uudelleenjärjestymien tai yksinkertaisten translokaatioiden kautta. Ryhmistä yleisin on *MED12*-mutaatiopositiiviset kasvaimet, jotka ovat myös kudosopillisesti hyvänlaatuisimpia ja kooltaan pienimpiä.

Kolmelta potilaalta löytyi identtisiä perimän uudelleenjärjestymiä tai pistemutaatioita samasta kohdusta poistetuissa kasvaimissa, mikä viittasi kasvaimien kloonaiseen syntyyn; yhdellä potilaalla jopa viisi kuudesta kasvaimesta oli samaa syntyperää.

Leiomyomien syntymekanismin tunteminen on perusedellytys lääkehoitojen kehittämiselle tulevaisuudessa. ■

<sup>1</sup>Lääketieteellisen genetiikan osasto, genomibiologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; <sup>2</sup>Patologian osasto, Haartman Instituutti ja HUSLAB, Helsingin yliopisto ja HYKS; <sup>3</sup>CSC – Tieteen tietotekniikan keskus, Espoo; <sup>4</sup>Naistenklinikka, HYKS

<sup>†</sup> samanarvoinen osuus työhön