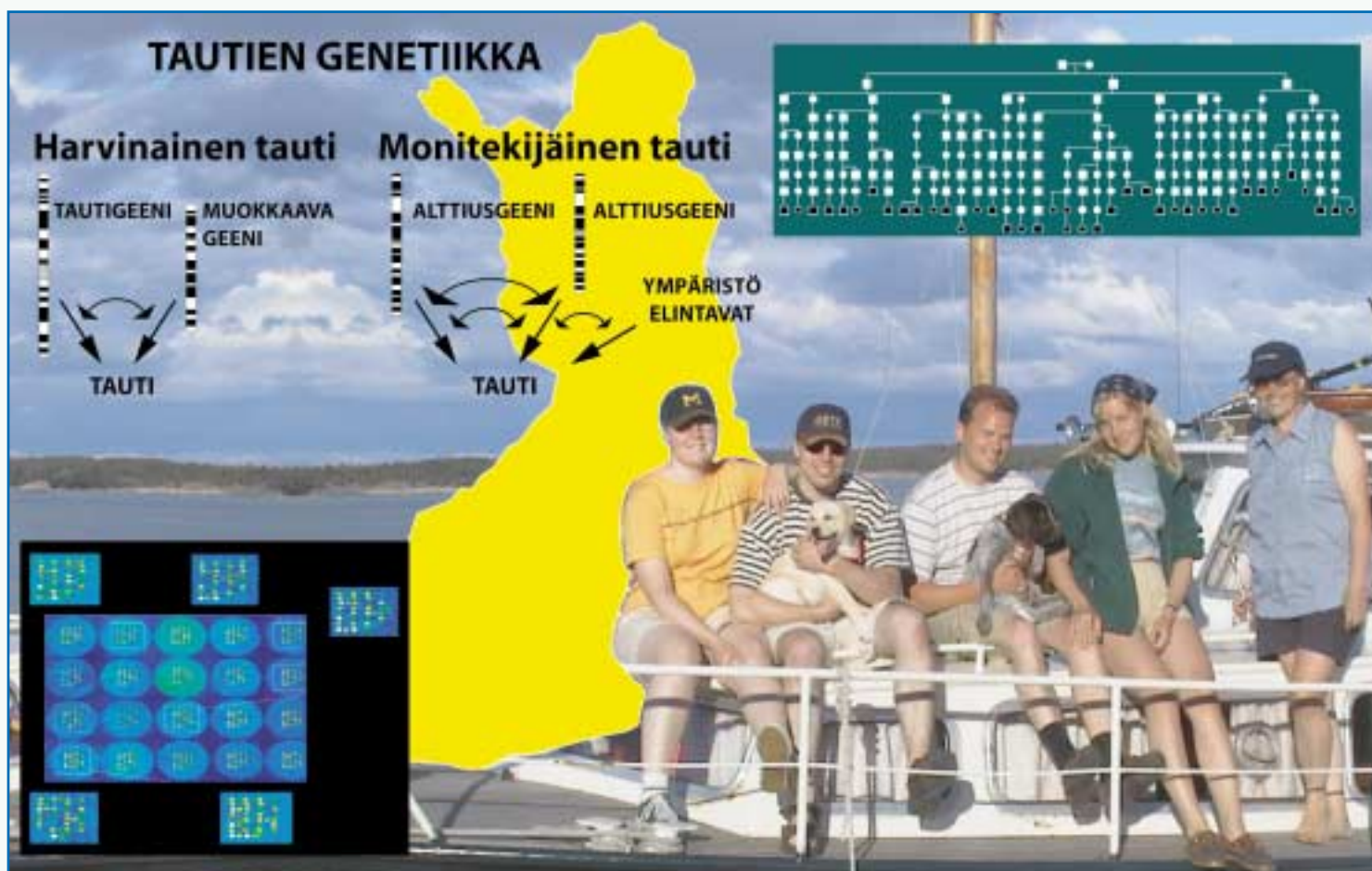




KANSANTERVEYS



Kuva: KTL / Molekyyli lääketieteen osasto

Suomalainen väestö on osoittautunut erinomaiseksi tutkimuskohteeksi niin harvinaisten perinnöllisten sairauksien molekyyliastian kuin myös yleisten kansantautien geneettisten riskien selvittämisessä. Suomalaisen tautiperinnön tautien geenitaustasta kerrotaan sivulla 3.

TÄSSÄ NUMEROSSA:

- | | |
|---|---|
| <p>2 Pääkirjoitus:
Uusi Geenitieto avaa kansantautien taustat</p> <p>3 Suomalaisten omien tautien geenit melkein selvitetty</p> <p>5 Sydän- ja verisuonitaudeille lukuisia alttiusgeenejä</p> <p>6 Geneettisen tutkimuksen menetelmäarsenaalin uutuuksia</p> <p>7 Tartuntatautilanne Suomessa – raportoidut mikrobilöydökset</p> | <p>8 Tartuntatautiluokko</p> <p>9 SARS – uusi tauti, uusi uhkako?</p> <p>11 Neuropsykiatriset sairaudet osin geneettisiä</p> <p>13 Tutkijahaastattelussa Elsa Piehl – Isorokkorokotetutkimusta ”käsityönä”</p> <p>14 Isä vai ei – DNA kertoo isyyden</p> <p>16 Kosteusvauriorakennuksissa erilaisia sienilajeja</p> <p>16 Tartuntatautiseminaari Helsingissä 6.5.2003 – Tehostuva tartuntatautien seuranta ja torjunta</p> |
|---|---|

Uusi geenitieto avaa kansantautien taustat

Perimän anatomian kirja on nyt saatu lähes valmiiksi, ihmisen DNA:n järjestäytymisen yksityiskohdat tunnetaan suhteellisen hyvin ja geenisanojen lukumäärästäkin alkaa olla tarkka käsitys. Erittäin lyhyessä ajassa, oikeastaan yhden vuosikymmenen aikana on edetty tilanteesta, jossa tiedettiin perimästä hyvin vähän, perimätiedon aikakauteen, jossa kaikkien geenien rakenne tunnetaan. Tietoverkoissa on tarkka sekvenssitieto kaikista, runsaasta 30 000 ihmisen geenistä (www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/). Tämän informaation muuttaminen ymmärrykseksi vaatii lukuisien tutkijasukupolvien työn, mutta prosessi on alkanut ja ihmisen kehitystä, vanhenemista ja sairastumista voidaan tarkastella työvälinein, joiden tarkkuus ylittää 20. vuosisadan alussa eläneiden tutkijoiden hurjimmatkin unelmat.

Perimän kaikkien geenien luentaa eri kudoksissa ja solutyypeissä yksilön eri kehitysvaiheissa ja tautiprosesseissa voidaan mitata. Voidaan myös tunnistaa yksilöllisiä eroja kaikissa perimän geeneissä geenisiruja käyttäen. Ihmisen ja muiden lajien perimän täydellinen sekvenssi ja uudet koko perimän analysointiin kehitetyt menetelmät antavatkin täysin uuden lähtökohdan ihmisen elimistön toimintojen ja tautiprosessien ymmärtämiselle. Perimän sekvenssitieto muokkaa jo nyt käsityksiämme ihmisen sairauksien synnystä, tulevaisuudessa se antaa perustan tautien uudelle diagnostiikalle ja uusien, biologiseen täsmätietoon perustuvien hoitojen kehittämiseksi. Perimän yksilölliset erot ovat myös apuna yksilöllisten lääkevästeiden

arvioinnissa, iän myötä ilmaantuvien sairauksien yksilöllisten riskiprofilien tunnistamisessa, jopa infektiotautien tautikirjon ja rokotevästean kartoittamisessa. Ensimmäisen kerran historiassa on mahdollista pyrkiä tunnistamaan perinnölliset tekijät kansantautien taustassa ja lopulta hyödyntää tätä tietoa kansantautien elämäntapa- ja ympäristöriskien arvioinnissa.

Ymmärrys tautien biologisesta taustasta siis tarkentuu tarkentumistaan geenitiedon myötä. Ongelmatonta tämä ei ole. Tautien ehkäisyyn ja hoitoon uudesta geenitiedosta syntyy välineitä vasta pitkällä aikavälillä ja laajojen väestöaineistojen huolellisten analyysien avulla. Useat monitekijäisistä sairauksista ovat kvantitatiivisia eli diagnoosi perustuu siihen, että potilaan laboratorioarvot ovat niin sanottujen normaaliarvojen ääreläidalla. Kun halutaan tutkia geenimuutosten vaikutusta tällaiseen, tarvitaan huolella kerättyjä, kliinisesti hyvin tutkittuja ja useimmiten varsin suuria epidemiologisia aineistoja, joissa geenimuutoksia analysoidaan. Vasta kun epidemiologi, geenitutkija ja taitava biolaskennan osaaja yhdistävät voimansa, voidaan arvioida luotettavasti yksilöllisten geenimuutosten merkitys taudin synnylle, ehkä jopa sen etenemiselle. KTL:llä on tulevaisuudessa ainutlaatuinen asema tuotettaessa geenitietoon perustuvaa uutta ymmärrystä kansantaudeista. Tämän tiedon oikea käyttäminen onkin suuri haaste tulevaisuuden terveystalouden päättäjille.

*Leena Palotie
KTL, Molekyylitäketieteen osasto*

Kansanterveyslaitos

Päärakennus
Mannerheimintie 166
00300 Helsinki
Puhelin (09) 47441
<http://www.ktl.fi>

Kansanterveys

KTL:n tiedotuslehti
www.ktl.fi/kansanterveyslehti

Päätoimittaja

Pauli Leinikki
Mannerheimintie 166
00300 Helsinki
Puhelin (09) 4744 8403
Faksi (09) 4744 8468
pauli.leinikki@ktl.fi

Vs. toimitussihteeri

Marja Hyryläinen
Mannerheimintie 166
00300 Helsinki
Puhelin (09) 4744 8743
Faksi (09) 4744 8746
marja.hyrylainen@ktl.fi

Tartuntatautireksisteri

Puhelin (09) 4744 8484
Faksi (09) 4744 8468
eija.kela@ktl.fi

Epidemiakonsultaatiot

Puhelin (09) 4744 8557

Rokotusneuvonta

Matkailijoiden rokotukset
ma, ke ja pe klo 10–12

Puhelin (09) 4744 8485

Muu rokotusneuvonta (rokotus-
aikataulut, neuvolarokotukset,
haittavaikutukset)
arkisin klo 9–12
Puhelin (09) 4744 8243

Ympäristöongelmaneuvonta

Puhelin (017) 201 325

Painopaikka: Yliopistopaino 2003
ISSN 1236-973X

*Osoitteenmuutokset ja tilaukset toimi-
tussihteerille.*

*Lehden aineistoa lainattaessa on
lähde aina mainittava*

Suomalaisten omien tautien geenit melkein selvitetty

Kolmekymmentä vuotta sitten esiteltiin käsite suomalainen tautiperintö, jolla tarkoitetaan niitä yhden geenin perinnöllisiä sairauksia, joita Suomessa on poikkeuksellisen paljon. Monien tautien kohdalla Suomessa on enemmän potilaita kuin muualla maailmassa yhteensä. Tämä päivänä suomalaiseen tautiperintöön kuuluu 35 tautia.

Suurin osa näistä tautista on peittyvästi periytyviä. Tautien kliininen kirjo on hyvin laaja ja suurin osa niistä on erittäin vaikeita. Tautiperinnettömme merkitys kliinistä hoitotyötä lasten parissa tekeväälle ei ole aivan vähäinen, sillä vuosittain syntyy seitsemisenkymmentä näistä geenivirheistä ennemmin tai myöhemmin kärsivää lasta. Osa taudeista johtaa kuolemaan jo sikiöaikana, osa sairauksista ilmenee heti syntymän yhteydessä tai varhaisessa lapsuudessa. Vain muutama taudeista ilmenee aikuisiässä.

Kansanterveyslaitoksella aloitettiin näiden tautien molekyylogeneettinen tutkimus 1980-luvun jälkipuoliskolla.

Vain kaksi tautia täysin selvittämättä

Kuluneiden vuosien tutkimustyö KTL:ssä ja muissa suomalaislaboratorioissa on johtanut siihen, että useimmissa tautiperintömmesairauksissa taudin aiheuttava geeni on tunnistettu niin sanotun paikkaan perustuvan kloonauksen perusteella. Siinä on ensin löydetty geenin sijainti kromosomistossa, minkä jälkeen geeniä on voitu etsiä tarkkaan rajatulta alueelta. Tällaisen työn perustan ovat luoneet potilaita hoitaneet klinikot yhteistyössä perheiden kanssa, jotka ovat antaneet DNA-näytteensä tutkimukseen. Nykyisin lähes kaikki edellä mainitut tautigeenit ja niiden mutaatiot tunnetaan. Ainoastaan kahdessa taudissa ei vielä tunneta edes geenin sijaintia ja näin ollen geenivirheiden molekyylogeneettinen tunnistaminen ei ole mahdollista esimerkiksi sikiödiagnostiikassa. Neljän taudin

osalta geeni ja mutaatiot eivät ole tiedossa, mutta näissä tieto kromosomaalisesta sijainnista mahdollistaa diagnostiikan useimmissa perheissä.

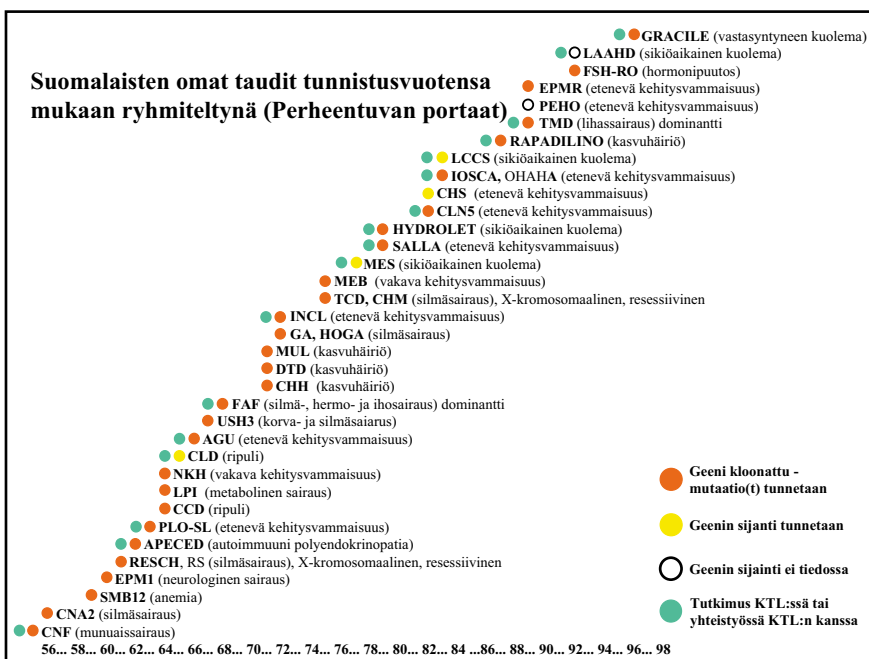
Runsaan vuosikymmenen tutkimus on tuottanut tilanteen, jossa suomalaisen tautiperimän taustalla olevat geenivirheet on lähes täysin selvitetty. Saavutus on ainutlaatuisen jopa maailman tasolla. Useimmissa taudeissa lähes kaikilla (>95%) suomalaisilla potilailla on sama geenivirhe, jota kutsutaan Fin-major-mutaatioksi. Joissakin taudeissa Fin-major-mutaatio löytyy vähemmän, esimerkiksi suomalaistyyppisessä synnynnäisessä munuaistaudissa (CNF) vain noin 78 prosenttia, kun 16 prosentissa taudin aiheuttaa Fin-minor-mutaatio. Tämä mahdollistaa myös varsin luotettavan tautigeenien kantajien tunnistuksen.

Yksittäisten näytteiden kohdalla sikiödiagnostiikka ja kantajatutkimukset tehdään Helsingin yliopistollisen keskussairaalan DNA-tutkimusyksikössä (lisätietoja: www.eddnal.com). Mutaatiotutkimukset mahdollistavat sikiödiagnostiikan hyvin aikaisessa vaiheessa ja joidenkin tautien kohdalla on tehty jopa preimplantaatiodiagnostiikkaa. Joissakin tapauksissa geenivirheen tutkiminen on apuna diagnoosin tekemisessä ja voi auttaa hoidon valinnassa.

Suomalaisen tautiperinnön tautien molekyylogeneettisessä selvittämisessä on ollut tärkeä rooli KTL:n molekyyliääkätieteen osastolla (MLO, aiemmin LMGO). Professori Leena Palotie ryhmineen ja yhteistyökumppaneineen on ollut osallisena 13 tautigeenin selvittämisessä ja neljän geenin/mutaation etsintä on vielä meneillään.

Kun molekyylogeneettinen tausta on selvitetty, on mahdollista lähteä tutkimaan taudin patogeneesiä. Esimerkiksi lasten tappavan ▶

Suomalaisten omat taudit tunnistusvuotensa mukaan ryhmiteltyinä (Perheentuvan portaat)



aivosairauden INCL:n tutkimusten myötä on opittu ymmärtämään, että palmityyliioesteraasi (PPT) -entsyymi on välttämätön neokortikaalisten neuroneiden lysosomeissa. Suomalaistyyppisen synnyinäisen nefroosin aiheuttavan geenin ja sen koodaaman proteiinin selvittämisen myötä taas saatiin täysin uutta tietoa munuaisten filtraatioprosessista.

Tautien historiasta ja maantieteestä

Suomalaisessa tautiperinnössä näkyy väestöhistoria. Pienet maahanmuuttajaväestöt ja alueellinen eristäytyminen on luonut edellytykset joidenkin sairausgeenien rikastumiselle ja toisten puuttumiselle. Ainakin seitsemässä taudissa isovanhempien syntymäpaikat kattavat suurimman osan maata. Tämä kertoo että ne olivat aikanaan jo Ainon tai Väinämöisen perimässä ja levisivät Suomeen väestön myötä.

Myöhemmästä asutushistoriasta kertoo useimpien tautiperinnön tautien levinneisyys nuoren asutuksen alueella Savosta Keski-, Itä- ja Pohjois-Suomeen. Tämä on seurausta savolaisten kaskeamisen aiheuttamasta paikallisesta väestönkasvusta ja 1500-luvulla tapahtuneesta muuttoliikkeestä toisistaan alueellisesti eristyneille tiloille. Usein kylä sai alkunsa vain muutamasta perheestä ja näiden perheiden tautimutaatiot rikastuivat alueellisesti, ja ovat jopa täysin paikallisia.

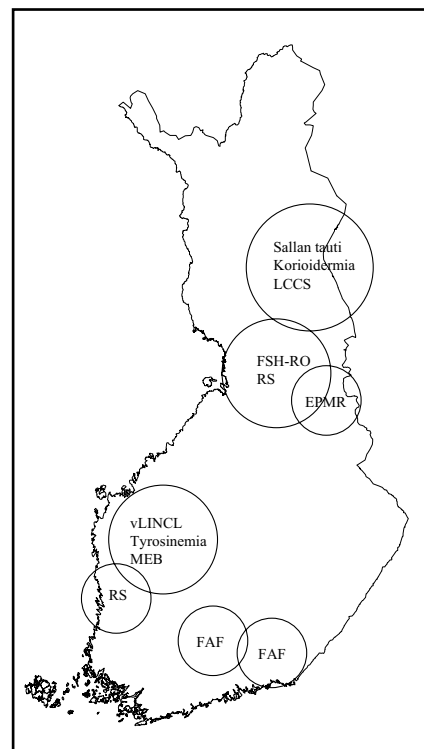
Tautien maantieteen tuntemus auttaakin myös kliinisessä työssä. Etelä-Pohjanmaalla lasten parissa työskentelevän kannattaa etsiä

huonon menestymisen takaa tyrosinemiaa, jonka diagnoosi saattaa olla jopa hengensäästävää, leikki-ikäisen taantumisen takaa Jansky-Bielschowskyn taudin varianttimuotoa (vLINCL), ja lihasheikkouden takaa lihas-silmä-aivo-oireyhtymää (MEB). Kainuussa työskentelevän kannattaa perehtyä pohjoisen epilepsiaan (EPMR) ja äitiysneuvolassa Hervan tautiin (LCCS), ja pohjoisempana myös liikunnan häiriöinä alkavaan Sallan tautiin. Samalta alueelta löytyy myös erityisesti

Keskimäärin yksi kuudesta kantaa geenivirhettä

aikuisten miesten näkövammaisuuteen johtavaa korioidermiaa. Satakunnassa kouluterveydenhuollossa näön heikkenemisen syy etenkin pojalla saattaa olla retinoskiisi (RS), jota kannattaa etsiä myös Oulun läänistä kuten myös lapsettomuutta, kuukautisten puuttumista tai kivesten pienikokoisuutta aiheuttavaa FSH-RO:ta. Edellä mainituista taudeista Hervan tautia ja FSH-RO:ta löytyy jonkin verran laajemmaltakin uuden asutuksen alueelta, tyrosinemia taas ei ole Suomessa ylliedustettuna. Vallitsevasti periytyvää sarveiskalvon samentumalla alkavaa Meretojan tautia (FAF) löytyy paikallisesti Kymestä ja Etelä-Hämeestä.

Molekyylilääketieteen osastolla on kehitelty DNA-diagnostiikkaa silmälläpitäen niin sanottu Suomi-siru, minkä avulla on sel-



Suomalaisen tautiperinnön paikallisesti esiintyvät sairaudet.

vitetty suomalaisten mutaatioiden kantajafrekvenssejä (kts. Geneettisen tutkimuksen menetelmäarsenaalin uutuuksia). Keskimäärin yksi suomalainen kuudesta kantaa perimässään jotain tautiperimän geenivirhettä.

Lähitulevaisuudessa Suomisirua voidaan uudistaa, kun pian tunnetaan kaikkien suomalaisen tautiperinnön tautien valtamutaatiot, jonka jälkeen voidaan tehdä entistä laajempia kantajatutkimuksia.

*Marjo Kestilä, Teppo Varilo
KTL, Molekyylilääketieteen osasto*

Lisätietoa suomalaisesta tautiperinnöstä löytyy seuraavista lähteistä:

1. Norio (2000) Suomi-neidon geenit, Otavan Kirjapaino Oy, Keuruu
2. Pastinen T, Perola M, Ignatius J, Sabatti C, Tainola P, Levander M, Syvanen AC, Peltonen L (2001) Dissecting a population genome for targeted screening of disease mutations. *Hum Mol Genet* 10: 2961-72
3. Peltonen L, Jalanko A, Varilo T (1999) Molecular genetics of the Finnish disease heritage. *Hum Mol Genet* 10: 1913-1923
4. Varilo, T. (1999) The age of the mutations in the Finnish disease heritage; a genealogical and linkage disequilibrium study. PhD thesis, National Public Health Institute and University of Helsinki, Helsinki (<http://ethesis.helsinki.fi/english.html>)

Sydän- ja verisuonitaudeille lukuisia alttiusgeenejä

Verenpainetaudilla ja korkeilla rasva-arvoilla on lupaavat alttiusgeenit. Myös varhaiselle sepelvaltimotaudille ja matalalle HDL-kolesteroliarvolle on paikannettu alttiusgeenit. Uusista hoidoista ollaan kuitenkin vielä kaukana.

Sydän- ja verisuonitaudit ovat länsimaissa suurin yksittäinen kuolinsyyryhmä. Vaikkakin esimerkiksi sepelvaltimotautia usein pidetään iäkkäiden ihmisten tautina, ensimmäiset oireet saadaan usein jo alle 65-vuotiaana ja jopa 5 prosenttia taudista esiintyy alle 40-vuotiailla. Sepelvaltimotaudille tunnetaan useita riskitekijöitä, joista tärkeimmät ovat ikä, miessukupuoli, korkea kolesterolipaino, tupakointi, korkea verenpaine, sokeiritauti, liikunnan vähäisyys sekä perheessä esiintyvä sepelvaltimotauti. Samat riskitekijät esiintyvät, hiukan eri painotuksin, myös niillä muilla sydän- ja verisuonitaudeilla, jotka kohdistuvat valtimopuolen tapah-tumiin. Laskimopuolen taudeilla, kuten laskimoveritulpalla ja sen komplikaatioilla, riskitekijät kohdistuvat lähinnä verenhyytymistä lisääviin tekijöihin, joista perimä selittää odottamattoman suuren osan.

Jos perheessä esiintyy runsaasti sepelvaltimotautia, osan voi selittää perheen samanlaisilla ravinto- ja muilla elintapattomuksilla ja arvoilla. Kaksostutkimuksilla pystytään kuitenkin osoittamaan, että tämä niin sanottu jaettu ympäristö ei selitä kokonaan lisääntynyttä riskiä. Jos identtiset kaksoset sairastuvat useammin molemmat tautiin kuin ei-identtiset, voidaan päätellä geenien vaikuttavan tautialttiuteen, koska identtisten kaksosten perimä on täysin sama. Ruotsalainen tutkimus, joka seurasi 21 000 kaksosta heidän elämänkaarensa läpi, havaitsi, että jos toinen kaksosista sairasti sepelvaltimotautitapahtuman, toisen kaksosen riski saada se oli myös merkittävästi suurempi identtisillä kuin ei-identtisillä kak-

soilla. Tämä ero kuitenkin laimeni pois, jos ensimmäinen kaksonen sairastui vasta vanhana (>75 vuotta). Samassa tutkimuksessa naispareilla oli vielä suurempi ero. Tämä tutkimus on laajin julkaistu, mutta sitä tukevat monet suomalaisetkin tutkimukset. Näille on yhteistä se, että perinnölliset tautimuodot nousevat selvimmin esiin muiden riskitekijöiden puuttuessa, esimerkiksi siis nuorena tai naisilla. Muuten, esimerkiksi vanhana ne voivat peittyä perinteisten riskitekijöiden aiheuttaman melun alle. Toki ne muokkaavat taudinkuvaa tällöinkin.

Geenitutkimuksella uusia hoitoja

Miksi tutkia sydän- ja verisuonitautien perinnöllisiä tekijöitä, kun nykyhoidoissakin olisi tehostettavaa? Tutkijan ja klinikonkin on hyvä saada uusi näkökulma näiden monitekijäisten tautien syntymekanismiin; jos DNA-tasolla löydetään taudille altistava muutos, se kertoo jo paljon uutta ja poikii runsaasti jatkokeskustelua ja -tutkimuksia. Mutta koko nykyinen sydän- ja verisuonitautien hoitoon kohdistuva lääkarsenaalimme perustuu molekyyliin, joiden vaikutus kohdistuu yhteensä vain muutamaan sataan geenituotokseen. Kun perimässä on kuitenkin kymmeniätuhansia geenejä, on oletettavaa, että tieto sydän- ja verisuonitautien mekanismista on aukkoinen ja geenitutkimus avaa uusia hoitomahdollisuuksia. Se voi jopa tulevaisuudessa mahdollistaa yksilökohtaisen riskiarvion ja esto-suunnitelman.

Tieto siitä, että taudilla on perinnöllinen komponentti on arvokas sinällään. Se voi auttaa diagnoosin teossa, ohjata potilasneuvontaa ja jopa auttaa lääkkeen valinnassa. Tämä mahdollisuus on ollut käytössä jo vuosikymmeniä, eivätkä uudet molekyylogeneettiset tutkimukset mitenkään himmenna tämän tiedon merkitystä, päinvastoin. Suurimmat odotukset kohdistuvat nykyään täsmätiedoksi miellettyihin molekyylogeneettisiin riskitekijöihin, joita sydän- ja veri-

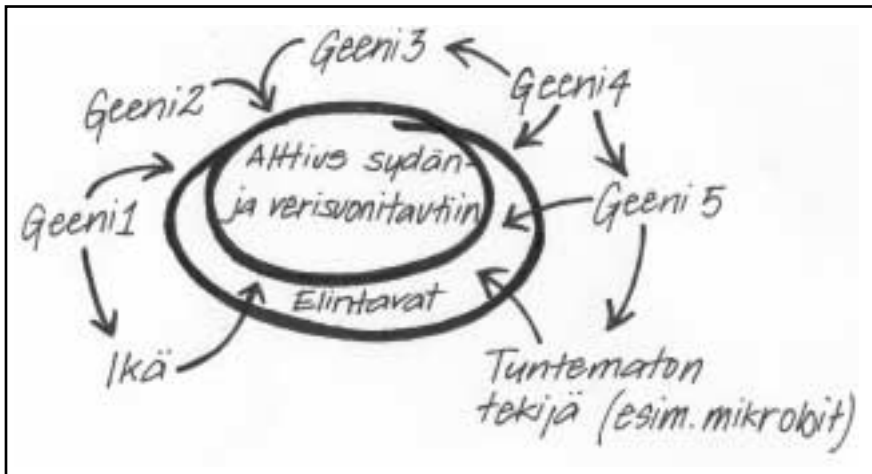
suonitaudeilla on kuitenkin vain muutama.

Apolipoproteiini E

Uskottavin geenikohtainen todisteaineisto sepelvaltimotaudin riskiin vaikuttavista geeneistä liittyy apolipoproteiini E:hen. Tämän geenin tunnetuin polymorfia koostuu kolmesta alleelistä nimeltään epsilon 2, 3 ja 4. Nämä eroavat toisistaan kahden aminohappoa muuttavan emäksen osalta, joiden yhdistelmästä tämä kolmialleelinen polymorfia syntyy. E3 muoto on yleisin ja E2 yleensä harvinaisin alleeli, kun taas E4:n yleisyys vaihtelee kovasti eri väestöissä. E4 on vanhin ja näyttäisi altistavan niin sepelvaltimotaudille kuin Alzheimerintaudille. Vaikutus on altistava, eri tutkimuksissa on todettu sen sepelvaltimotaudin riskiä kohottava vaikutus melko pieneksi mutta merkittäväksi. Apolipoproteiini E:n vaikutusta muokkaavat monet muut tekijät, kuten ikä, sukupuoli, ruokavalio, tupakointi sekä muu perimätausta.

Hyytymistekijä V

Laskimoveritulppa, joka syntyy esimerkiksi alaraajojen syviin laskimoihin, saattaa johtaa liikkeelle lähtiessään hengenvaaralliseen keuhkoveritulppaan. Myös muut tulpan komplikaatiot ovat vakavia ja usein vaikeasti hoidettavia. Tälle tilalle altistavat muun muassa tietyt lääkkeet, tuoreet vammat, leikkaukset, jotkut sairaudet kuten syöpä sekä liikkumattomuus. Iso osa laskimoveritulpista jää kuitenkin ilman selkeää perinteistä altistustekijätaustatekijää, ja viime vuosikymmenen aikana onkin löytenyt useita geenimuotoja, jotka altistavat laskimoveritulpan synnylle. Nämä geneettiset riskitekijät voivat olla ilman perinteisiä riskitekijöitä syntyneen laskimoveritulpan taustalla, mutta myös lisäävät huomattavasti kantajiensa riskiä saada tulppa jonkun luetellun riskitilan aikana. Tärkein laskimoveritulpalle altistava geenimuoto on veren hyytymistekijä V:n (faktori V) pistemutaatio, joka muuttaa aminohappoarginiinin glysiiniksi ▶



Geenit vaikuttavat alttiuteen sairastua esimerkiksi sydän- ja verisuonitauteihin usealla eri tavalla. Tietty geenimuoto saattaa vaikuttaa eri tavalla eri ikäisillä (geeni 1 kuvassa) tai tarvitaan kaksi tai useampi tiettyä geenimuotoa, jotta altiste syntyy (geenit 2 ja 3). Tätä vastetta voi muokata jokin kolmaskin geeni (geeni 4), joka voi sen lisäksi yksinkin vaikuttaa altistavasti tai suojaavasti, jopa useaan eri geeniin (geeni4->, geenit 3 ja 5). Todennäköisesti on vielä tuntemattomiakin riskitekijöitä, jotka vaikuttavat yksin tai yhdessä geenivaikutusten kanssa altisteeseen. Elintavat muokkaavat todennäköisesti useimpia perinnöllisiäkin vaikutteita ja joissain tapauksissa aiheuttavat taudin ilman mitään sille altistavia geenimuotoja.

proteiinin kohdassa 506 (ns. Leiden muoto). Tästä syntyy biokemiallinen tila, jota kutsutaan aktivoituneen proteiini C:n resistenssiksi. Suomalaisessa väestössä jopa yksi kahdestakymmenestä kantaa tätä geenimuotoa. Tämä onkin yksi eturivin tutkimuksista, kun haetaan taustaa potilaan laskimoveritulppataipumukselle ja käytännössä se varmaankin on rutiniinomainen geenitesti nykyään.

Löydöstä diagnostiikkaan

Edellä lueteltujen kahden esimerkin lisäksi tällä hetkellä on selvityksissä useita melko uskottavia geenimuotoja, joista osa varmaankin saavuttaa varsin vakiintuneen aseman tulevina vuosina. Lisäksi on tiedossa useita selkeästi toiminnallisia mutta kovin harvinaisia geenimuotoja, joilla on merkitystä lähinnä taudin selittämisessä muuten vailla riskitekijöitä olevilla harvinaisilla potilailla. Vaikka sydän- ja verisuonitautiriskiinkin vaikuttava geenimuoto olisi yleinenkin, ei ole varmaa tuleeko se mukaan käytännön diagnostiikkaan. Esimerkkinä tästä voisi olla vaikka Apoliproteiinin E2-E4 variantti, jota määritetään käytännössä vain eritystapauksissa, vaikka se on tun-

nettu jo vuosia ja sen riskiä lisäävä vaikutus on selkeä.

Geneettisen tutkimuksen menetelmäarsenaalin uutuuksia

Lähes jokainen molekyylibiologi osaa yleisimpien bioinformatiikan menetelmien perustiedot ja käyttää niitä. Tehokkaiden ehkäisy- ja hoitomuotojen kehittämiseen päästään vasta, kun koko solun ja eri kudosten toiminta ymmärretään.

Geenisirujen englanninkielinen nimi *microarray* – mikroskooppisen pieni järjestetty kokoelma – kuvaa osuvasti näiden geenitekniikan uusien työvälineiden ominaisuuksia. Geenisirut ovat kokoelma tuhansia, jopa kymmeniätuhansia DNA-juosteita, jotka on siirretty tunnettuun järjestykseen hyvin pienelle alustalle. Geenisirujen valmistamiseen käytetään kahta pääasiallista menetelmää; DNA-

Kansanterveyslaitoksen molekyyli- ja lääketieteen osastolla etsitään sydän- ja verisuonitauteihin vaikuttavia genejä monin eri strategiaoin. Perimän läpihaulla perhe- ja kaksosaineistoissa pyritään selvittämään ominaisuuksien periytyvyyttä ja paikallistamaan sydän- ja verisuonitautueille altistavia genejä. Tauteihin vaikuttavien geenien löydyttyä KTL:n suuret väestöpohjaiset tutkimukset mahdollistavat löydettyjen geenimuotojen altistavan vaikutuksen mittaamisen sekä auttavat geneettisen- ja elämäntaparisikien suhteen arvioinnissa. Toistaiseksi on osoitettu angiotensinogeenireseptorin liittyvän korkeaan verenpaineeseen ja löydetty lupaava alttiisuusgeeni periytyvälle veren korkeille rasva-arvoille. On myös paikannettu perimän alue, joka sisältää alttiisuusgeenit varhaiselle koronaaritaudille sekä matalalle HDL-arvolle, mikä altistaa sydän- ja verisuonitautueille.

Markus Perola
KTL, Molekyyli- ja lääketieteen osasto
markus.perola@ktl.fi

juosteet syntetisoidaan suoraan lasilevyille haluttuun paikkaan (fotolitografia) tai niiden siirtämiseen mikrotiiterilevyiltä lasille käytetään erikoisvalmisteista, ns. geenisirubottia. Erityisvaatimuksia robotille asettaa tarve siirtää alle nanolitrin (miljoonasosa ml) suuruisia tilavuuksia nestettä mikrometrien (tuhannesosa mm) tarkkuudella suunniteltuun paikkaan.

Koko perimän analyysi yhdessä sirussa

Eniten geenisiruja on hyödynnetty haluttaessa analysoida tuhansien geenien luentaa yhdessä kokeessa. Puhutaan *ekspression*-sirusta. Tällöin tutkittava näyte on kudosta tai solunäytteen RNA:ta. Sitä analysoida voidaan selvittää esimerkiksi

jatkuu sivulla 10

Tartuntatautilanne Suomessa – raportoidut mikrobilöydökset

Seuraavat kommentit perustuvat pääosin tammikuun 2003 tartuntatautirekisterin tilastoihin.

Influenssa B -viruksen aiheuttamaan tautiin sairastui tammikuussa enemmän kuin vuosina 1995–2002 yhtenäkkään koko vuonna. Influenssa B -epidemia, joka näyttää jäävän lasten ja nuorten epidemiksi, on alkanut laantua helmikuun puolivälissä. Muualla Euroopassa influenssa A on lisääntymässä ja liikkeellä on ollut H3N1-alatyypin viruksia, mutta myös H1N1- ja H1N2-löydöksiä on raportoitu. Voimakasta epidemiaa ei odoteta kehittyvän, josta saadaan rokotusten lisäksi kiittävä todennäköisesti myös B-influenssan aiheuttamaa interferenssi-ilmiötä.

Hongkongissa todettiin samassa perheessä kolme H5N1-alatyypin influenssa A -sairastumista, joista kaksi johti kuolemaan. Tartunnan lähteenä pidetään siipikarjaa Fujianin maakunnassa. Ihmisestä toiseen levinneitä tartuntoja ei pidetä todennäköisenä. Lintuvirukset tarttuvat huonosti ihmisestä toiseen.

Keuhkoklamydiaa ja parainfluenssaa esiintyi tammikuussa edellisvuoden vastaavaa ajankohtaa enemmän. RSV:n esiintyminen noudattaa syklistä, jossa parittomina vuosina tapaukset lisääntyvät myöhäiskäviksi ja merkittävämpi epidemia seuraa heti parillisen vuoden vaihtuessa. RSV-tapauksia on siis odotetusti esiintynyt vuodentakaisen tammikuuhun nähden vähän.

Suolistopatogeenit

Rotavirus aiheutti tammikuussa runsaasti sairastumisia.

Syksyn virulentin noroviruksen, Bristol-alatyypin Lordsdale-variantin aiheuttama laaja vatsatautiepidermia on osoittanut laantumisen merkkejä. Sen sijaan muita noroviruskantoja on nyt ollut liikkeellä, ja on palattu normaaliin talvioksenustautikantaan. KTL:n suositus toimenpiteistä noro-

virusten aiheuttamissa epidemioissa on luettavissa internetissä osoitteessa www.ktl.fi/suosituksia.

Hepatiittipatogeenit

Pohjois-Savossa todettiin tammikuun lopussa hepatiitti A -epidemia, johon kuului marraskuulta alkaen kaikkiaan 21 ihmistä, joista 15 oli lapsia. Vain seitsemällä, mukaan lukien kaksi lasta, tauti oli oireinen. Tartunnat tapahtuivat todennäköisesti lapsiperheiden kyläillessä toistensa luona vuodenvaihteen pyhinä. Tapauksen lähikontaktit selvitettiin nopeasti ja gammaglobuliinisuojaus annettiin. Uusia, selvästi epidemiaan liittyviä tapauksia ei ole todettu. KTL:n virusroketelaboratorio selvittää epidemiakannan alkuperää.

Tammikuussa eniten HAV-tapauksia todettiin eniten Pohjois-Savossa, mutta niitä oli paljon myös Keski-Suomessa. Pääkaupunkiseudun tartunnat vähenivät tammikuussa merkittävästi.

UUTISIA MAAILMALTA

A ryhmän streptokokki

A-ryhmän streptokokit (GAS) ovat saaneet julkisuutta Yhdysvalloissa ja Ruotsissa. San Diegossa todettiin merijalkaväen koulutuksessa olevilla GAS-pneumoniaepidemia. Palveluksen alkaessa kaikille oli annettu bentsatiinipenisilliiniprofylaksia. 163:lla hengitystieoirein sairastuneen joukossa todettiin 31 todennäköistä tai varmaa invasiivista GAS-infektiota. Yhdysvalloissa kaikista invasiivista GAS-tapauksista 11–14 prosenttia on tilastojen mukaan ollut pneumonioita, joissa M3-tyyppi on ollut ylläpidettuna. Siviiliväestön keskuudessa GAS-pneumoniaepidemioiden ovat olleet harvinaisia.

Ruotsissa Norrlandin yliopistoklinikassa todettiin tammikuussa kolme invasiivista GAS-pehmytkudosinfektiotapausta. GAS-tapausten kokonaismäärä on Ruotsissa lisääntynyt

alkuvuoden aikana. Myös Suomen tilastoissa GAS-tapauksia on kausittain esiintynyt kaksinkertainen määrä edellisvuoteen verrattuna lokakuusta 2002 alkaen.

Ebola

Tammikuun aikana Kongon tasavallassa Cuvette Ouest-alueella on puhjennut Ebola-epidemia. 25.2. mennessä on todettu 90 tapausta, joista 77 menehtynyt. Epidemian leviämisen torjuntaa ovat vaikeuttaneet paikallisten asukkaiden omat käsitykset taudin syystä (noitien aiheuttama kirous) ja eristyksen tarpeesta. WHO on lähettänyt alueelle kansainvälisen epidemiologian ja antropologian asiantuntijaryhmän organisoimaan epidemian selvitystyötä ja torjuntaa. Kellén ja Mbomon alue on eristetty, koulut ja kirkot suljettu. Edellinen Ebola-epidemia Kongon ja Gabonin alueella lokakuusta 2001 helmikuulle 2002 surmasi 73 ihmistä.

Keltakuume

Brasiliassa Minas Gerais alueella on todettu 42 varmistettua keltakuume-tapausta, joista 16 on kohtalokasta. Tapaukset ovat esiintyneet Serron alueella ja erityisiä riskialueita ovat Paranaiban, Granden ja Sao Franciscon jokien seudut. Brasilialaiset suosittelivat Minas Gerais alueelle tai sieltä pois matkustaville keltakuumerokotusta, ja rokotuskampanjat ovat olleet käynnissä nyt karnevaalijalan lähestyessä. Matkailijan terveysoppaassa on suositeltu tämän alueen matkailijoille rokotusta jo aiemmin.

Lassakuume

Sierra Leonesta Lontooseen tammikuussa palanneella brittisotilalla todettiin lassakuume. Hoito toteutettiin tiukasti eristyksissä. Vuodesta 1970 alkaen Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa on todettu yhteensä 16 lassakuume-tapausta, joista yhteenkään ei ole liittynyt sekundaaritapauksia.

*Infektiolääkäri Mari Kanerva
KTL, infektioepidemiologian osasto*

Raportoidut mikrobilöydökset / Valtakunnallinen tartuntatautirekisteri Rapporterade mikrobynd / Riksomfattande register över smittsamma sjukdomar

Syyskuu	Lokakuu	Marraskuu	Joulukuu	Yhteensä	Tammikuu
September	Oktober	November	December	Totalt **	Januari
2002 2001	2002 2001	2002 2001	2002 2001	2002 2001	2003 2002

HENGITYSTIEPATOGEENIT / LUFTVÄGSPATOGENER

Klamydia (C. pneumoniae)	30	4	49	20	45	38	29	29	267	243	45	19
Mykoplasma (M. pneumoniae)	63	100	65	119	50	126	30	63	626	1011	45	95
Pertussis	74	15	98	20	69	39	78	28	581	315	69	22
Adenovirus	70	22	68	42	81	30	78	44	775	425	49	46
Influenssa A -virus	1	1	1	0	1	1	2	6	1381	932	13	31
Influenssa B -virus	1	1	0	0	3	0	15	1	177	250	364	4
Parainfluenssavirus	8	13	31	15	73	7	76	15	350	413	41	22
RSV (respiratory syncytial virus)	3	31	4	64	18	158	29	669	1690	1892	78	872

SUOLISTOPATOGEENIT / TARPATOGENER

Salmonella	232	253	247	234	136	187	133	115	2213	2731	156	185
Shigella	7	49	8	22	17	13	3	4	85	222	10	8
Yersinia	56	50	40	53	50	36	29	34	695	728	35	53
Kampylo	293	344	247	417	222	268	154	190	3736	3969	217	247
EHEC	1	2	0	0	2	1	0	1	14	18	0	0
Kalikivirus	39	13	70	1	193	11	184	2	809	229	124	38
Rotavirus	14	16	29	20	53	9	118	59	1547	1395	229	130
Giardia	26	30	25	37	19	26	19	19	263	302	24	18
Ameba (E. histolytica)	2	3	4	7	2	5	1	2	36	44	3	5

HEPATIITTIPATOGEENIT / HEPATITPATOGENER

Hepatitis A -virus	42	4	47	5	27	4	37	5	386	50	42	16
Hepatitis B -virus	32	27	30	29	30	37	19	23	381	362	30	23
Hepatitis C -virus	104	126	133	132	98	127	85	79	1330	1456	103	120

SUKUPUOLITAUTIPATOGEENIT / KÖNSSJUKDOMSPATOGENER

Klamydia (C. trachomatis)	1190	1085	1293	1158	1089	1141	923	769	13650	12142	1216	1299
HI-virus	7	6	15	14	9	11	9	7	128	128	13	7
Gonokokki	21	20	18	18	21	17	15	18	226	241	13	20
Syfilis (T. pallidum)	5	15	11	7	6	15	9	11	113	146	10	6

VERI- JA LIKVORIVILJELYLÖYDÖKSET / BLOD- OCH LIKVORODLINGSFYND

Pneumokokki (S. pneumoniae)	36	55	70	61	53	58	65	66	598	658	57	60
A-streptokokki (S. pyogenes)	11	3	15	7	13	6	20	10	152	100	18	8
B-streptokokki (S. agalactiae)	14	22	15	10	13	10	18	12	177	180	13	10
Meningokokki	3	3	7	6	5	4	7	3	48	47	4	3

RESISTENTIT BAKTEERIT / RESISTENTA BAKTERIER

Enterokokit (VRE)	1	2	0	2	0	1	2	1	5	15	0	0
MRSA	29	32	40	55	60	34	30	29	587	340	44	51
Pneumokokki (PenR)	6	4	7	5	9	6	6	7	75	67	11	5

MUITA MIKROBEJA / ÖVRIGA MIKROBER

Borrelia*	128	92	92	68	70	85	64	53	883	691	54	69
Tularemia	48	9	17	4	4	1	1	1	106	29	0	0
Tuberkuloosi (M. tuberculosis)	38	34	35	33	20	30	25	28	388	409	21	29
Echovirus	2	3	0	0	0	0	1	1	3	5	0	0
Enterovirus	27	29	14	74	6	62	6	18	128	266	2	11
Parvovirus	3	11	2	9	2	4	4	9	100	215	3	13
Puumalavirus	187	89	257	127	424	247	334	361	2578	1057	168	295
Malaria	2	1	3	0	2	1	7	1	31	38	2	0

* Sis./Inkl. B. burgdorferi, B. garinii, B. afzelii

** Yhteensä = tapaukset vuoden alusta vuoden loppuun

Tuoreimmat tiedot: www.ktl.fi/ttr

SARS – uusi tauti, uusi uhkako?

Viimeisen viikon aikana tiedot uudesta epidemiana levinneestä tartuntataudista – SARS:sta – ovat levinneet nopeasti ja aiheuttaneet huolestumista niin yleisön keskuudessa kuin terveydenhuollossakin. Tilanteesta on jo paljon tarkentavaa lisätietoa, mutta moni asia on edelleen avoinna. Esimerkiksi taudin tarttuvuudesta on vain karkeita arvioita, eikä tyydyttävää vastausta osata antaa siihen, kuinka vakavasta uhasta on kyse.

Näyttää ilmeiseltä, että tartunta edellyttää melko läheistä kontaktia potilaan kanssa. Sairastuneet ovat olleet potilaita hoitavia hoitajia ja lääkäreitä tai perheenjäseniä. Yhtään varmaa seuraavan polven sekundaaritartuntaa ei toistaiseksi ole todettu. Se, ettei tauti tarttuisi satunnaisessa kontaktissa muokkasi epidemian kehittymistä jatkossa erittäin merkittävällä tavalla.

Epidemia näyttää saaneen alkunsa Kiinasta tai Vietnamista. Eniten tapauksia on tähän mennessä Hong Kongissa, Vietnamissa (Hanoi) ja Singaporessa. Kokonaiskuvan saamista vaikeuttaa se, ettei yksittäisen tapauksen varmistamiseksi ole olemassa spesifistä mikrobiologista tutkimusta. Oireet kuten kuume, lihaskivut ja keuhkotulehdus sopivat moneen tautiin ja vasta kun muut tavanomaiset taudinaiheuttajat on pystytty sulkemaan pois, alkaa diagnoosi varmistua. Tästä syystä tapauksiksi epäillään alkuvaiheessa monia sellaisia, jotka alkuselvityksen jälkeen voidaan pudottaa listalta pois. Tätä vaikeuttaa kuitenkin se, ettei kaikilta potilailta muutenkaan läheskään aina pystytä osoittamaan taudin aiheuttajaa. SARS-lukuihin tuleekin siis eksymään huolellisista tutkimuksista huolimatta myös vääriä tapauksia.

Kokonaiskuvan kirkastamiseksi on muun muassa EU-maissa tapauksen seuranta tehostettu ja tapausmääritystä tarkennettu. Käsitys

Maa	Tapauksia	Kuolemia
Australia	21 (EMM-raportti)	0
Brunei	1	0
Kanada	8	2
Kiina	Raporttia odotetaan	4
Hong Kong	150	2
Filippiinit ja Indonesia	3 (ei varmistettu)	0
Singapore	31	0
Taiwan	1	0
Thaimaa	1	0
USA	11	0
Vietnam	56	2
Itävalta	2	0
Belgia	1	0
Suomi	1	0
Ranska	12 (epäiltyä tapauksia Kaakkois-Aasiasta palanneilla matkustajilla)	0
Saksa	1	0
Irlanti	1	0
Portugali	1	0
Romania	1	0
Slovenia	1	0
Espanja	1	0
Ruotsi	2	0
Sveitsi	0	0
Iso-Britannia	2	0
Yhteensä	309	10

SARS-tapausten määrä ja maantieteellinen jakauma* 19.3.2003. Muissa EU-maissa ei ole taudinkuvan täyttäviä tapauksia.

* Epäillyt ja todennäköiset tapaukset ovat mukana listassa

taudin leviämisestä ja muista piirteistä kirkastuneekin lähitulevaisuudessa.

Tutkijat Hong Kongissa ovat raportoineet löytäneensä taudin aiheuttajan. Elektronimikroskopisen kuvan mukaan se kuuluisi paramyokovirusiin. Pelkän morfologian perusteella ei kuitenkaan voida sanoa mitään viruksen tarkemmasta laadusta. Tarkempaa luonnehdintaa joudutaan vielä siis

odottamaan. Ilmeistä kuitenkin on, ettei nykyisin käytössä olevista viruslääkkeistä ole taudin hoidossa sanottavaa hyötyä.

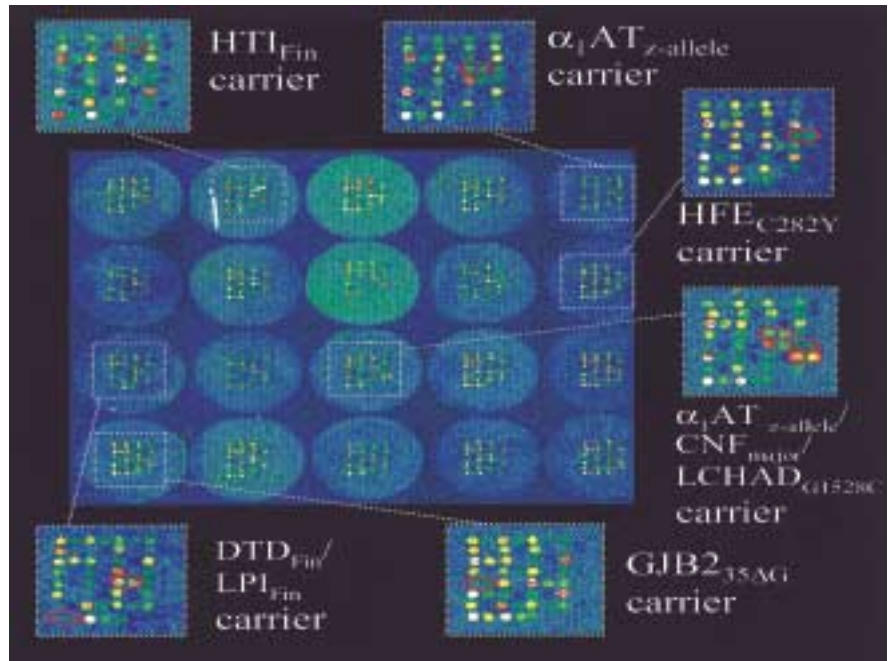
Pauli Leimikki
KTL, Infektioepidemiologian osasto

mitkä geenit käyvät ylikerroksilla syöpäkasvaimessa tai minkä geenien ilmenemisessä tapahtuu muutoksia kun soluja käsitellään erilaisilla lääkeaineilla. Muun muassa rintasyövän suhteen on kyetty tunnistamaan geenejä, joiden ilmenemisessä tapahtuvat muutokset antaisivat tietoa potilaan ennusteesta tai hänen syöpämuotonsa vasteesta erilaisille hoidoille. Yhden geenisirun analysoinnilla selviää nyt kahdessa päivässä sama asia, jonka selvittämiseen aiemmin tarvittiin jopa tuhansien yksittäisten geenien analyysit.

DNA-siruja käytetään myös perimässä esiintyvien yksilöllisten yhden nukleotidin variaatioiden (SNP) analysointiin. SNP-sirujen avulla voidaan määrittää kymmenistä näytteistä useita perimän vaihteluita samanaikaisesti, jolloin sekä kustannukset että näyte-DNA:n kulutus saadaan pienemmiksi. Tällaisen sirun avulla voidaan tunnistaa tautigeenien kantajat ja niiden avulla piirtyvät näkyviin ”yksilölliset geeniprofilimme”. Sekä geenilueenan seuraamiseen että geeniprofilien tunnistamiseen tarjoaa KTL:n ja Helsingin yliopiston yhdessä pystyttämä Biosiru-yksikkö Biomedicumissa luotettavat välineet ja korkeatasoisen asiantuntemuksen.

Yksilölliset variaatiot ja geneettinen tausta

Perimän yksilöllisten variaatioiden analysointi suurissa väestöaineistoissa on tällä hetkellä yksi tärkeimmistä keinoista pyrittäessä selvittämään yleisten, monitekijäisten sairauksien geneettistä taustaa. Tästä syystä uusien, entistä halvempien ja suuremman genotyyppityskapasiteetin omaavien kaupallisten menetelmien kehittäminen on hyvin aktiivista. Kansanterveyslaitoksen ja Suomen Genomikeskuksen yhteiseen käyttöön on saatu viime syksynä SNP-genotyyppityslaitte, jossa yhden nukleotidin aiheuttama massan muutos riittää erottamaan genotyypit toisistaan. Laitteen massiivinen, yli 15 000 genotyypin päiväkapasiteetti ei ole vielä täydessä käytössä, ja vaatiikin nykyhinnoilla melkoista investointia. Tarvitaan vielä menetelmäkehitystä, jolla genotyypin hinta saadaan putoa-



Esimerkki DNA-sirusta: Mikroskooppilasille painetulla DNA-sirulla voidaan tipasta verta tunnistaa suomalaisen tautiperinnön geenimutaatioiden kantajat. Pienissä ruuduissa on esitetty suurennettuna yksittäisten mutaatioiden tuloksia. Punaisella ympäröidyt signaalit osoittavat, että tutkittavan henkilön näytteessä näkyy ”tuplasignaali” eli kahdessa pysyvässä näkyvä fluorisoiva täplä. Tämä osoittaa heidän kantavan paitsi normaalia geenimuotoa (yksi signaali), myös mutaatiota (kaksi signaalia). Täplämäiset signaalit muutetaan tietokone-avusteisesti järjestyksessä genotyyppitiedoiksi. Kirjainlyhennelmät viittaavat tautigeenien nimiin.

maan ainakin 1/20 osaan nykyisestä, jotta koko ihmisgenominlaajuinen SNP-variaatioanalyysin tekeminen riittävän suuresta näytemateriaalista olisi akateemisille tutkimusryhmille järkevää. Muutaman vuoden sisällä yksilöllisten geeniprofilien määrittäminen on varmasti jo varsin rutiininomaista tutkimustoimintaa.

Satojen kudosanalyysit yhdellä biosirulla

Myös muuta kuin DNA:ta tai RNA:ta voidaan analysoida biologisten sirujen avulla. Patologisten arkitojen arvokkaat parafiininäytteet saadaan tehokkaaseen käyttöön tekemällä niistä kudossiruja: sadoista eri parafiiniblokeista valitaan edustavat, parin millimetrin suuruinen otokset, jotka poimitaan talteen erikoisvalmisteisella neulatyökalulla ja kootaan uudeksi kudossirublokiksi. Tästä kokoomablokista voidaan leikata tuhansia siivuja normaalien kudossirujen tapaan, joissa jokaisessa ovat edustettuina sadat alkuperäiset näytteet. Kudossirulla voidaan tutkia RNA:ta, DNA:ta ja proteiineja monin eri

biokemiallisin menetelmin ja saada nopeasti kokonaiskäsitys vaikkapa syöpäkudoksen proteiinien muutoksista sadoilla potilailla.

Uusimpina jäseninä siruperheeseen ovat liittyneet solusirut, joiden avulla voidaan tutkia vaikkapa erilaisten DNA- tai RNA-molekyylien vaikutuksia eläviin soluihin. Tällöin sirulasille siirretään tavallisesti cDNA-klooneja, joiden päälle tutkittavat solut viljellään ja solujen reaktioita näihin DNA-molekyyliin mitataan erilaisin menetelmin.

Geneettisestä tiedosta biologian ymmärtämiseen

Bioinformatiikka on uusi poikkitieteellinen ala, joka on syntynyt tarpeesta kehittää tehokkaita menetelmiä valtavasti kasvavan biologisen tietomäärän varastointiin ja analysointiin osana nykyaikaista geneettistä tutkimusta.

Nykyisin tunnetaan useiden satojen eri eliöiden perimät, niiden joukossa muun muassa ihmisen ja hiiren perimän yksityiskohtainen emäsjärjestys.

Kuitenkin vain näiden sekvenssitietokantojen tehokas analysointi bioinformatiikan välinein tuottaa uutta tietoa massiivisesta nukleotidien kirjainpuurosta. Esimerkiksi ihmisen genomien reilun kolmen miljardin emäsparin joukosta on löydettävä alueet, jotka koodaavat toiminnallisia genejä tai geenien säätelyalueita. Bioinformatiikan menetelmiä hyväksikäyttäen eri eliöiden läpiluetuista perimistä on pyritty ennustamaan kaikki tutkittavan eliön geenit.

Suurin osa ihmisen noin 30 000 geenistä voi ilmentyä eri muodoissa, esimerkiksi eri kudoksissa tai kehityksen eri vaiheissa. Tätä yksittäisten geenien monimuotoisuutta kutsutaan vaihtoehtoiseksi silmukoinniksi (engl. *alternative splicing*), jolloin geenien proteiineja koodaavat osat, niin kutsutut eksonit, ilmentyvät erilaisina yhdistelminä. Vaihtoehtoisen kuroutumisen avulla ihmisen 30 000 geenin biologiset vaikutukset voivat taten moninkertaistua. Yksittäisten geenien nerokkaampi luenta ihmisen soluissa selittääkin eromme vaikkapa laakamatoon tai banaanikärpäseen, joiden perimän geenisanojen lukumäärä on vain hiukan ihmisen geenien lukumäärää pienempi. Bioinformatiikan avulla pyritään ennustamaan eliöiden perimästä kaikki geenien proteiineja koodaavat alueet, se mahdollistaa näiden ennen tuntemattomien toimintojen tunnistamisen.

Bioinformatiikan keinoilla voidaan vertailla eliöiden perimiä, etsiä geneettisiä variaatioita saman lajin sisällä ja ennustaa geenien koodaamien proteiinien funktionaalisuuksia. Vertailemalla eri eliöiden perimiä, voidaan saada tietoa sairauksien takana olevista syistä, esimerkiksi miksi ihmisen lähisukulaisen, gorillan, alttiusti sairastua AIDS:iin on hyvin pieni tai miksi vain tietyt hyttyslajit pystyvät levittämään malariaoisiota

MPSS – miljoonia datapisteitä

Yllä kuvatuilla mikrosirumenetelmillä tuotettujen kymmenien tuhansien sekä mikrosirujakin uudemman, niin kutsutun MPSS (*massively parallel signature sequen-*

cing) -tekniikan miljoonien datapisteiden analysoimiseksi bioinformatiikan menetelmien kehitystyö on ollut välttämätöntä. MPSS-tekniikalla pystytään havainnoimaan kaikki tutkitun kudoksen ilmentyvät geenit (kudoksen transkriptomi) ilman, että näitä genejä olisi etukäteen tarvinnut tietää, kuten on asian laita mikrosiruja käytettäessä. Näiden eri menetelmillä saatujen tulosten analysointiin on tuotettu viime vuosina joukko erilaisia ryhmittelymenetelmiä (engl. *clustering*), jotka soveltavat muun muassa niin sanottua hermoverkko-strategiaa (engl. *neural networks*) ja itseoppivia karttoja (engl. *self-organizing maps*). Tutkijoiden unelmana on näitä uusia laboratoriomenetelmiä ja bioinformatiikan analyysitapoja hyödyntäen ymmärtää yhä tarkemmin

koko solun ja eri kudosten toimintaa normaalissa ja erilaisissa tautitiloissa. Vasta tällöin päästään tehokkaiden hoitojen ja ehkäisytoimien kehittämiseen.

Tällä hetkellä lähes jokainen molekyylibiologi osaa perustiedot yleisimmistä bioinformatiikan menetelmistä ja käyttää niitä erilaisten geneettisten sekä solu- ja molekyylibiologisten ongelmien ratkaisuun. KTL onkin yhdessä Helsingin yliopiston kanssa pystytämässä Biomedicum Bioinformatiikka-yksikköä yhä paremmaksi. Yksikön palveluihin voi perehtyä sen kotisivulla: www.bioinfo.helsinki.fi.

*Leena Palotie, Janna Saarela, Juha Saharinen
KTL, Molekyyliäketieteen osasto*

Neuropsykiatriset sairaudet osin geneettisiä

Perimällä on selkeästi osuus neuropsykiatrisien sairauksien kuten MS-taudin ja skitsofrenian synnyssä, mutta varsinaisen alttiuden aiheuttavan perimän muutoksen tunnistaminen on vaikeaa sillä nämäkin sairaudet ovat monitekijäisiä.

Ihmisen arviolta yli 30 000 geenistä puolet ilmenevät aivoissa kehityksen jonakin ajankohdantana. Aivojen sairauksien ja perimän yhteyden selvittäminen on kiehtova haaste: ovathan ihmisen aivot monimutkainen elin, jonka kehitystä sekä perimä että ympäristö muovaavat.

Tietoa monin tutkimuksin

Tietoa perimän osuudesta eri neuropsykiatrisissa sairauksissa on kerätty perhe-, kaksos- ja adoptio-tutkimuksin. Tiedetään, etteivät yleiset neuropsykiatriset sairaudet voi olla yhden geenin virheen aiheuttamia, mutta perintötekijät voivat lisätä alttiutta sairastua näihin sairauksiin. Perinnöllistä tautia

sairastavan potilaan lähisukulaisilla on muuta väestöä suurempi riski sairastua kyseiseen tautiin. Myös perheen sisäiset ympäristötekijät voivat imitoida varsinaisia perinnöllisiä tekijöitä. Kaksostutkimukset, joissa verrataan tutkittavan piirteen ilmenemistä samamunaisilla ja erimunaisilla kaksosilla, antavat luotettavampaa tietoa asiasta.

Psykiatrisista sairauksista parhaiten asia tunnetaan vakavissa mielenterveyden häiriöissä, skitsofreniassa ja kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, joissa periytyvyyden (ts. perimän osuus koko ilmiästä) arvioidaan olevan noin 80 prosenttia. Niissäkään sairaus ei ilmene täydellisen yhteneväisesti edes perimältään identtisillä samamunaisilla kaksosilla. Neurologisista sairauksista Alzheimerin taudin periytyvyys on noin 60 prosenttia, kun taas esimerkiksi MS-taudin kohdalla identtisen kaksosparin toisella osapuolella on noin 30 prosentin todennäköisyys sairastua jos toisella kaksosella on MS-tauti. Voidaan todeta, että geenit eivät yksin riitä selittämään näidenkään sairauksien ilmenemistä, vaan todennäköisesti kyse ▶

on ympäristötekijöiden ja geenien yhteisvaikutuksesta. Sairauden puhkeamiseen vaikuttavia ympäristötekijöitä ei tunneta tarkasti, mutta muun muassa erilaisten raskauden-aikaisten tapahtumien, ravinnon, infektioiden ja fyysisen sekä psykisen stressitilan yhteyttä neuropsykiatriisiin sairauksiin on tutkittu runsaasti.

Suomalaiset ainutlaatuisia

Kuten muidenkin monitekijäisten sairauksien myös neuropsykiatristen sairauksien tutkimuksessa suomalainen väestö on ainutlaatuinen. Suomessa merkittävien neuropsykiatriisiin sairauksiin liittyvien geenien määrä on luultavasti pienempi kuin jossain toisessa, geneettisesti sekoittuneemmassa väestössä. Kansanterveyslaitoksen tutkimuksissa on hyödynnetty sekä koko väestön kattavia perheaineistoja että rajoitetumpia, asutushistorialtaan yhteneväisiä väestön osia. Tämä lähestymistapa on osoittautunut hedelmälliseksi eri neuropsykiatristen sairauksien, esimerkiksi MS-taudin ja skitsofrenian, tutkimuksessa.

MS-tauti

MS-tauti on krooninen neurologinen sairaus, jossa tuntemattomasta syystä alkavan tulehdusreaktion seurauksena aivojen hermosoluja suojaava myeliini tuhoutuu ja aivoihin muodostuu valkean aineen pesäkemäisiä vaurioita (MS-plakit). Pesäkevauriot ja niitä seuraava hermosolujen toiminnan häiriintyminen ja myöhemmin vaurioituminen saavat aikaan MS-taudille tyypilliset oireet: uupuminen, lihasheikkous tai -jäykkyys, koordinaatiohäiriöt, näköhermohäiriöt ja puutuneisuustuntemukset. Vaikka kaksos- ja adoptiotutkimukset ovat osoittaneet MS-tautialttiuden olevan perinnöllistä, tyypillisimmin MS-tauti puhkeaa henkilölle, jonka perheessä ei aiemmin ole ollut MS-tautia. Vain 10 prosenttia uusista tapauksista ilmenee MS-perheissä.

KTL:n Molekyylilääketieteen osastolla on tutkittu MS-tautia jo yli vuosikymmenen ajan. Yhteistyössä useiden eri keskussairaaloitten ja yliopistollisten keskussairaaloitten

kanssa on kerätty verinäytteitä sadoilta suomalaisilta perheiltä ja suvuilta, joissa yksi tai useampi jäsen sairastaa MS-tautia. Näiden näytteiden avulla on tehty laaja, koko ihmisen genomien kattava seulontatutkimus, jossa tunnistettiin neljä kromosomialuetta, joissa olevat, vielä tuntemattomat variaatiot voivat altistaa MS-taudille. Yksi MS-taudille altistavista variaatioista sijaitsee kromosomissa 18 myeliinin tärkeän rakennekomponentin, MBP-proteiinin, ilmenemistä säätelevällä alueella. Vielä ei kuitenkaan tiedetä, mikä tuo variaatio on tai miten se vaikuttaa. Toinen MS-taudin puhkeamiseen vaikuttava variaatio(t) sijaitsee kromosomissa 6, elimistön puolustusreaktioita säätelevällä HLA-alueella, jonka on osoitettu altistavan monille niin sanotuille autoimmuunisairauksille, joissa elimistön puolustusjärjestelmä hyökkää itseään vastaan. Nämä kaksi ja kromosomien 5 lyhyessä ja 17 pitkässä käsivarressa sijaitsevat variaatiot näyttävät altistavan MS-taudille myös muissa populaatioissa.

Koko genomien kartoituksessa tehdyt laajat, yli 20 miljoonaa nukleotidia sisältävät alueet kromosomeissa 5 ja 17 kytkeytyivät MS-tautiin suomalaisperheissä. Näitä alueita on pyritty rajaamaan analysoimalla lisää geenimerkkejä ja geeninsisäisiä yhden nukleotidin variaatioita (SNP) tautiin kytkeytyviltä alueilta. Tutkimalla kunkin perheen MS-potilailla esiintyviä geenimerkkiyhdistelmiä onnistuttiin rajaamaan kiinnostava alue kromosomissa 17 ensin kolmeen miljoonaan nukleotidiin. Kaksi tälle alueelle paikantunutta yhden nukleotidin variaatiota liittyi MS-tautiin. Mahdollinen MS-alttiuden aiheuttava variaatio pystyttiin näin rajaamaan jo parin sadantuhannen nukleotidin joukkoon. Neulan etsintä heinäsuovasta on siis edennyt ladollisesta enää sylilliseen heiniä.

Skitsofrenia

Skitsofrenia on yleensä nuorella aikuisiällä alkava vakava mielenterveyden häiriö, jonka moninaisessa oirekuvassa korostuvat psykoottiset oireet ja toimintakyvyn heikkeneminen. Skitsofreniaan liittyy merkit-

tävää subjektiivista kärsimystä sekä työ- ja toimintakyvyn laskua. Taudin elinikäinen sairastumisriski on noin yksi prosentti. Suurin osa potilaista oirehtii pitkään, jopa vuosikymmeniä. Skitsofrenian aiheuttama taloudellinen rasite on tuntuva, teollistuneissa maissa arviolta jopa 1–2 prosenttia koko bruttokansantuotteesta.

KTL:ssä on selvitetty Molekyylilääketieteen ja Mielenterveys- ja alkoholitutkimuksen osastojen tiiviinä yhteistyönä yli kymmenen vuoden ajan perimän merkitystä vakavien mielenterveyshäiriöiden synnissä. Yli 240 suomalaisesta skitsofrenia-perheestä tehdyssä koko perimän kattavassa seulontatutkimuksessa tunnistettiin 2–5 erityisen kiinnostavaa aluetta, joissa voi sijaita taudille altistava perimän muutos. Nämä suomalaiset skitsofrenian geenipaikat sijaitsevat kromosomeissa 1, 2, 4, 5 ja 7. Lisäksi havaittiin eroja perimän alttiusalueissa alueellisen ja muun väestön välillä.

Yksiselitteisen taudin kuvauksen tietojen kerääminen on psykiatristen sairauksien tutkimukselle erityisen haastavaa. Esimerkiksi kliinisessä potilastyössä käytettävä diagnostinen luokittelu on usein liian karkea tautikuvan mittari. Myös objektiivisen tiedon kerääminen on hankalaa – onhan usein kyse ihmisen subjektiivisista tuntemuksista ja aistimuksista, joiden pukeminen sanoiksi tai tutkimuksessa käytettäväksi mitattaviksi suureiksi on vaikeaa. Siksi asiaa on lähestytty keräämällä myös erilaisia oiretietoja esimerkiksi niin sanotuista positiivisista ja negatiivisista skitsofrenian oireista. Lisäksi aineistosta on tutkittu neurokognitiivisia toimintoja, joissa ilmenee poikkeavuuksia sekä potilailla että heidän terveillä perheenjäsenillään. Kyseisiä toimintoja voidaan kuvata skitsofrenian endofenotyypeiksi (alailmiasuiksi). Niitä voidaan hyödyntää taudin jaotellussa pienempiin kokonaisuuksiin. Näin ollen keinotekoisista kahtiajakoa 'sairas – ei sairastunut' ei tarvita, vaan koko tautikuvan kirjo voidaan hyödyntää.

Tällä hetkellä pyritään rajaamaan kiinnostuksen kohteena olevat

perimän alueet mahdollisimman pieniksi ja helposti analysoitaviksi. Neurokognitiivisten piirteiden ja koko perimän kattavan seulonnan tutkimus on antanut uutta ja kiinnostavaa tietoa perimän alueista. Laajamittaisen koko perimän kartoitusten lisäksi skitsofreniaa tutkitaan

ehdokasgeenitutkimuksiin. Myös näissä on saatu lupaavia tuloksia, joiden varmentaminen kuitenkin vaatii jatkotutkimuksia.

Huolimatta selkeästi havaitusta perimän osuudesta sairastumisalttiudessa sekä MS- taudissa että skitsofreni-

assa varsinainen alttiuden aiheuttava perimän muutoksen tunnistaminen on osoittautunut vaikeaksi. Tilanne on tuttu muidenkin monitekijäisten sairauksien tutkimuksessa.

*Tiina Paunio, Janna Saarela
KTL, Molekyylilääketieteen osasto*

tutkijahaastattelussa Elsa Piehl

Isorokkorokotetutkimusta ”käsityönä”

Kansanterveyslaitoksesta vuonna 1996 eläkkeelle jäänyt Elsa Piehl on pyydetty väliaikaisesti takaisin töihin. Helmikuun alussa työnsä isorokkorokotetutkimuksen parissa aloittanut Piehl tuuraa sairaalassa olevaa Seija Salmea. Yhtä aikaa KTL:lle tulleet Piehl ja Salmi ovat ainoat suomalaiset, jotka osaavat isorokkorokotteen tutkimukseen ja valmistukseen liittyvät vanhat menetelmät hyvin.

Isorokkorokotteen valmistus Kansanterveyslaitoksessa loppui vuonna 1978 kun taudin todettiin hävinneen maailmasta. Sen jälkeen isorokkorokotetutkimusta ei ole Suomessa tarvinnut tehdä ennen kuin nyt – 25 vuotta myöhemmin – kun muutamat maat haluavat selvytyksen isorokkorokotteidensa tehosta tautia vastaan. Arvatenkin bioaseuhan pelosta johtuen Maailman terveysjärjestö WHO on kerännyt näyttöä vanhoista ja uusista isorokkorokotteista ja lähettänyt nämä nimettömänä tutkittaviksi kymmenen maan asiantuntijalaitoksiin. Yksi laitoksista on KTL, jossa rokotetutkimuksen vanhalla menetelmällä tehtävää laboratorio-osuutta hoitaa nyt Elsa Piehl.

Kuusi vuotta sitten eläkkeelle jäänyt tutkimusapulainen Elsa Piehl (71 v.) sai koulutuksensa työpaikoilla. Ennen Kansanterveyslaitosta hän ehti työskennellä muun muassa Helsingin yliopiston ja Helsingin yliopistollisen keskussairaalan laboratorioissa. Elsa ajautui alalle osin



Kuva: Marja Hyryläinen

Elsa Piehl isorokkorokotetutkimuksen parissa

sukulaistensa esimerkistä – moni heistä oli työssä laboratoriossa. KTL:n virusrokotelaboratoriossa, joka nykyisin kuuluu infektioepidemiologian osastoon, Elsa työskenteli eri rokotteen parissa yli 20 vuotta.

Rokotteen valmistus

Isorokkorokotteen kylmäkuivaus WHO:n isorokon hävityksessä käytettäväksi alkoi Kansanterveyslaitoksessa heti Piehlin tultua taloon 1974. Kotimaassa käytettiin edelleen liuosmuodossa olevaa isorokkorokotetta, joka tehtiin vasikan iholla. Nukutetun vasikan iholle istutettiin niin sanottu ympä, eli rokotavirus, jonka annettiin vaikuttaa muutaman päivän. Maanan-

taina istutettu virus oli perjantaihin mennessä muodostanut vasikan iholle rokon. Tämä kerättiin talteen, puhdistettiin ja jaettiin laimennettuna ampulleihin. Erä rokotetta oli valmis. Elsa Piehlin mukaan työ rokotteen parissa oli hänen aikanaan ”yksinkertaista käsityötä”, nykyään käytössä ovat uudenaikaisemmat menetelmät.

Taas tarpeen

Nyt tätä yksinkertaista käsityötä kuitenkin taas tarvitaan, kun WHO:n koordinoima tutkimushanke on käynnistynyt. Yksi tutkimushankkeen päämääristä on verrata vanhaa uudempaan menetelmään rokotteen tehonmäärittämisessä. ▶

KTL on yksi harvoista rokotteiden tehokkuutta tutkivista laitoksista, missä sitä tutkitaan hedelmöitettyjä kananmunia käyttäen. Käytännössä Elsa Piehl tiputtaa laimennettua rokotetta kananmunan sikiökalvolle. Kaksi päivää myöhemmin siinä muodostuneet tyypilliset leesiot (pockit) voidaan laskea ja siten määrittää rokotteen toimivuus.

Sen lisäksi, että tähän asti vain Elsa ja Seija ovat osanneet isorokkorokotetutkimuksen laboratorio-menetelmät, on muitakin syitä miksi useat muut eivät tähän työhön pysty: monia nuorempia ei ole koskaan rokotettu isorokkoa vastaan, eikä heillä siten ole suojaakaan sitä vastaan. Elsa Piehlin tehdessä töitä isorokkorokotteen parissa 1970-luvulla, hänet rokotettiin vuosittain isorokkoa vastaan, jotta hänen vastustuskykynsä säilyisi koko ajan.

Rokotteiden toimivuus

Kyseessä olevan tutkimuksen tarkoituksena on verrata vanhaa (kananmunan sikiökalvolla tehtävää) ja uudempaa (soluviljelmää käyttävää) metodia rokotteiden tehokkuutta määritettäessä. Tutkimus on onnistunut hyvin ja siitä vastaavan erikoistutkija Irja Davidkinin mukaan näyttäisi siltä, että suomalainen rokote on teholtaan samaa tasoa kuin useimmat muut testattavat rokotteen.

Kuin kala vedessä

Elsa Piehlin työkaverit kertovat hänen tulleen kuuden vuoden tauon jälkeen töihin kuin viikon lomalta. Piehlin itsensä mielestä muutamat uudet laitteet ja tavaroiden uudet säilytyspaikat hidastivat alussa työtä, mutta nyt se sujuu jo entiseen malliin. Elsan työ KTL:llä jatkunee vielä muutaman viikon ja sitten onkin edessä taas sopeutuminen eläkeläisen arkeen. Jotta Elsa Piehlin ja Seija Salmen tietotaito isorokkorokotetutkimukseen liittyvistä menetelmistä ei katoaisi, Piehlin töitä seuraa ja opettelee myös hänen nuorempi työtoverinsa.

Marja Hyryläinen
KTL, Kansanterveys-lehti
marja.hyrylainen@ktl.fi

Isä vai ei – DNA kertoo isyyden

Isyyden määrittäminen perustuu tänä päivänä perimän eli DNA:n tutkimiseen. Sen avulla saavutetaan merkittävä todistusvoima – helpostikin 99,9 prosenttia tai sitä suurempi varmuus. KTL:n Molekyyli lääketieteen osastolla toimivassa isyystutkimuslaboratoriossa tutkitaan vuosittain hieman yli 4 500 isyysnäytettä. Näistä suurin osa liittyy lain edellyttämään avioliiton ulkopuolella syntyneiden lasten isyyden vahvistamiseen.

Isyystutkimukset ovat osa Kansanterveyslaitoksen maksullista palvelutoimintaa. KTL:n isyystutkimuslaboratoriossa suoritetaan valtaosa Suomen isyystutkimuksista – nykyään selvitetään DNA-tutkimuksella noin 1 000 lapsen isyysasiaa vuodessa. Ylivoimaisesti suurin osa liittyy lakisääteiseen isyyden vahvistamiseen, johon ryhdytään avioliiton ulkopuolella syntyvien lasten kohdalla. Tällöin isyyttä selvittävä paikallinen viranomaisen – lastenvalvoja tai joskus oikeusistuim – voi päättää isyyden vahvistamisen edellyttävän DNA-tutkimusta. Näissä tapauksissa viranomaisen myös maksaa tutkimuksen. Pieni, mutta tasaisesti

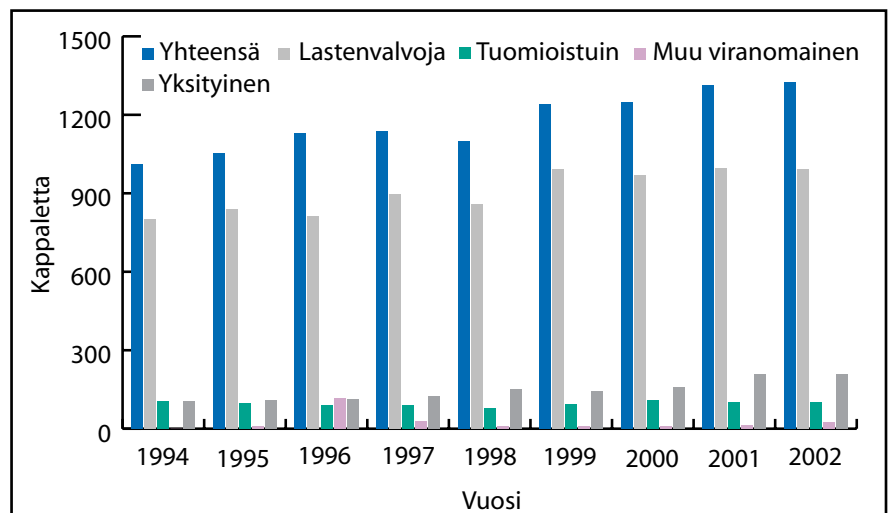
kasvanut osa isyystutkimuksista liittyy yksityishenkilöitten pyytämiin isyysmäärittäksiin. Ulkomailla yleistyviä kaupallisia isyystutkimuslaboratorioita ei ole ainakaan toistaiseksi ilmestynyt Suomeen.

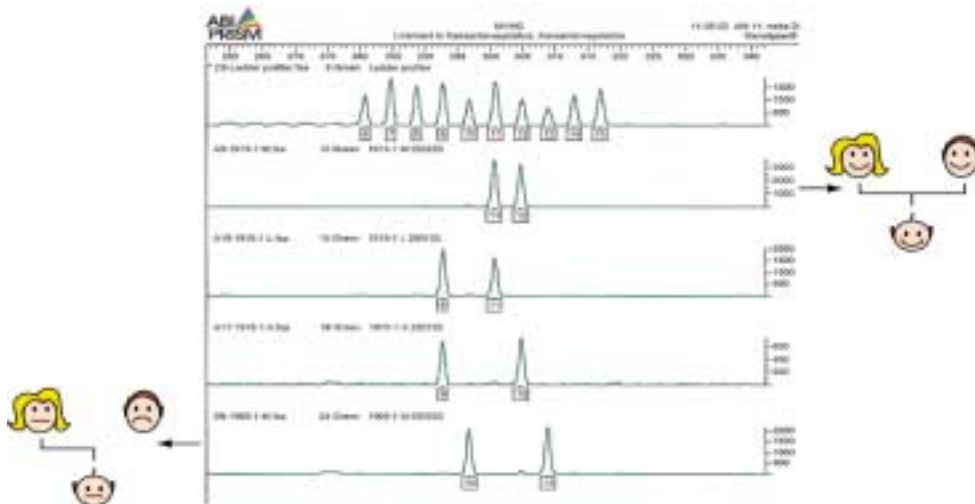
DNA äidiltä ja isäehdokkailta

Isyystutkimuksessa analysoidaan asianosaisten, yleensä lapsen, äidin ja isäehdokkaan/isäehdokkaiden, veren valkosoluista eristettyä perimäainesta eli DNA:ta. Näytteen ottaa lääkäri tai näytteenotto tapahtuu lääkärin valvonnassa. Samalla lääkäri varmistaa näytteen antajan henkilöllisyyden ja täyttää näytteen mukana tulevan kaavakkeen, jossa on asiaan kuuluvat tiedot. Näytteen antaja osoittaa allekirjoituksellaan suostumuksensa tutkimuksen suorittamiseen. Joissakin tapauksissa muu kuin verinäyte, esimerkiksi posken sisäpinnan epiteelisoluja sisältävä niin sanottu poskitikkunäyte, tulee kysymykseen. Voidaanpa joskus joutua käyttämään isyystapaukseen liittyvän vainajan kudoksenäytteitäkin DNA:n lähteenä. Lääkärin valvoma näytteenotto on tärkeä periaate ja varmistaa sen, että näytteet ovat oikeista henkilöistä.

DNA:han perustuva yksilöntunnistus voidaan tehdä monella

Kansanterveyslaitoksen Isyystutkimuslaboratoriolle tulee näytteitä sekä viranomaisilta, että yksityishenkilöiltä.





Esimerkki isyystutkimuksen tuloksesta. Kuvassa on esitetty yhden DNA-toistumajakson kapillaarielektroforeesianalyysi kahden isäkandidaatin (alin ja toiseksi ylin käyrä), äidin (toiseksi alin) ja lapsen (kolmanneksi alin) näytteistä. Lapsen tyyppi 9 on peritty äidiltä, kun taas tyyppi 11 on peräisin ylimmässä käyrässä analysoidulta mieheltä – todennäköiseltä isältä. Poissuljetulla isällä on tyytit 10 ja 15, joita ei esiinny lainkaan lapsella. Ylin käyrästä on kontrolli, jossa näkyy kaikki alueella esiintyvät tyytit. Nykyisessä isyystutkimuksessa analysoidaan kymmenen yllä olevan tapaista toistumajaksoa kaikilta tutkittavilta henkilöiltä.

tutkimiseen DNA-sirumenetelmällä.

Vain sukulaisuus paljastuu

Usein kysytään, paljastaa DNA:sta tehty isyystutkimus perinnöllisistä ominaisuuksista muutakin kuin sukulaisuutta. Ei paljasta, sillä tutkimuksessa käytetyt perimän toistuma-alueet eivät sijaitse geeneissä ja niin ollen eivät ohjaa minkään geenituotteen syntyä. Niiden ei myöskään tiedetä kytkeytyvän mihinkään ominaisuuteen tai sairausalttiuteen. Tutkimustuloksia käsitellään luottamuksellisina ja niistä annetaan tieto vain asianosaisille henkilöille.

eri menetelmällä. KTL:n isyystutkimuslaboratoriossa analysoidaan geenien ulkopuolisilla perimäalueilla sijaitsevia DNA:n emäsjärjestyksen toistumajaksoja niin sanottuja mikrosatelliitteja. Mikrosatelliitit ovat erinomaisia ”sormenjälkiä”, koska ne vaihtelevat väestössä suuresti. Eri toistumatyyppit (alleelit) voidaan tarkasti tunnistaa ja siten seurata niiden periytymistä. Mikäli tutkitaan riittävän suuri määrä näitä toistumajaksoja, löytyy aina eri yksilöiden välisiä eroja. Isyysmäärityksessä käytettävässä menetelmässä tutkitaan kymmenen perimän toistuma-alueita ja tarvittaessa tutkittavien alueiden määrä lisätään viiteentoista. Toistumatyyppien analyysi perustuu DNA-monistukseen (PCR) ja monistettujen DNA-molekyylien liikkuvuuteen sähkökentässä. Analyysi on erittäin varma ja tulokset ovat yksiselitteisiä ja luotettavia.

Juu tai ei

Isyyden määrittäminen perustuu jo aikoinaan Gregor Mendelin selvittämiin periytyvyysääntöihin. Isyystutkimuksen tulos on myönteinen tai kielteinen. Myönteisessä tapauk-

ssa tutkittava mies on erittäin suurella varmuudella lapsen isä. Tällöin saatu analyysitulokset näyttää, että puolet lapsen DNA-toistumatyypeistä on samoja kuin äidin ja puolet taas samoja kuin isäkandidaatin. Kielteisessä tapauksessa eli poissuljennassa lapselta löytyy äidin DNA-tyyppien lisäksi sellaisia DNA-tyyppejä, joita ei löydy isäkandidaatin DNA:sta. Kielteisessä tapauksessa poissulkevia toistuma-alueita löytyy kymmenen tutkitun merkin joukosta yleensä vähintään kolme, usein enemmänkin.

Yhden tai joskus erittäin harvoin kahden poissulkevan alueen tapauksessa saattaa olla kyseessä perimän rakenteellinen muutos eli mutaatio. Hiukankin epäselvissä tapauksissa tulos varmistuu, kun tutkitaan lisää DNA-merkkejä. Erityisen pulmallisia tapauksia varten on käytössä vaihtoehtoisia tutkimusmenetelmiä, joilla voidaan hankkia isyysmäärityksissä lisäinformaatiota. Esimerkiksi isä-poika suhteita on mahdollista selvittää analysoimalla Y-sukupuolikromosomin DNA-merkkejä. Tutkimus voi perustua myös perimän yhden emäksen vaihteluiden

Isyysmäärityksillä ja laajemmin DNA-yksilöntunnistuksella on edessä kasvava työkenttä ja uusia haasteita. Valmistelun loppusuoralla oleva uusi laki oikeusgeneettisistä isyystutkimuksista ajantasaistaa alan säädöstä. Perinteisesti on ajateltu, että äitiys on varma asia, mutta isyys saattaa olla mielipidekysymys. Esimerkiksi keinohedelmöityshoidot yhdistettynä vielä kohdun vuokraukseen horjuttavat kuitenkin joskus varmuutta myös biologisesta äitiydestä. Periytymissuhteet ovat ajan kuluessa ja tieteen kehittyessä siis paremminkin mutkistuneet kuin selvinneet, mutta onneksi niiden selvittämisessä käytettävät menetelmät ovat kehittyneet vieläkin nopeammin.

Kansanterveyslaitoksen isyystutkimuslaboratorio on akkreditoitu testauslaboratorio T206. Lisätietoa löytyy osoitteesta www.ktl.fi/isyys

*Ismo Ulmanen, Matti Lukka
KTL, Isyystutkimuslaboratorio*

Kosteusvauriorakennuksissa erilaisia sienilajeja

Kosteus- ja homevaurioisissa rakennuksissa tiedetään esiintyvän terveyshaittoja, mutta tekijät, jotka näitä oireita rakennuksissa oleskeleville aiheuttavat, ovat edelleen epäselviä. Ilmiön ymmärtämiseksi ja torjumiseksi on tärkeää tietää, miten kosteus- ja homevauriorakennuksen sisäilma eroaa vaurioitumattoman rakennuksen sisäilmasta ja selvittää, miten nämä vauriot voidaan objektiivisesti todeta.

Väitöskirjatyössä selvitettiin näitä eroja mikrobien sekä muiden sisäilman epäpuhtauksien pitoisuustasoissa ja esiintymisessä. Työssä selvitettiin myös mikrobien esiintymistä tai pitoisuuksia erityyppisissä kostuneissa rakennusmateriaaleissa. Lisäksi tutkittiin kosteus- ja homevaurioiden yhteyttä rakennuksissa oleskelevien ihmisten seerumin mikrobispesifisten IgG-vasta-aineidien tasoihin.

Eroja on

Kosteusvauriorakennusten ja vaurioitumattomien rakennusten välillä havaittiin eroja sisäilman elinkykyisten sieni-itiöiden pitoisuuksissa ja lajistossa. Selvin ero oli sieni-itiöiden kokoluokassa 2–3 :m. Tämä on merkittävää altistumisen kannalta, koska kyseisen kokoluokan hiukkas-
set pääsevät syvälle hengitysteihin.

Mikään tietty pitoisuustaso ei varmasti osoita vaurion olemassaoloa, mutta sekä ilmanäytteiden pitoisuustaso että mikrobilajisto voivat viitata kosteusvaurioon. Erityisesti rakennusmateriaalinäytteet, mutta myös pintanäytteet, kertovat rakennuksen mikrobistosta ja ovat hyödyllisiä vauriokohtien paikallistamisessa. Sisäilman bakteerien, haihtuvien orgaanisten yhdisteiden, formaldehydin, huonepölyn sieni-itiöiden

ja pölypunkkien pitoisuuksissa tai esiintymisessä ei havaittu eroa kosteusvaurioituneiden ja vaurioitumattomien rakennusten välillä. Seerumin mikrobispesifiset IgG-löydökset olivat vain harvoin yhteydessä rakennuksista tehtyihin mikrobilöydöksiin.

Sieni-itiöitä vaihtelevasti

Sisäilman sieni-itiöpitoisuuksissa oli huomattavaa vaihtelua niin ajallisesti eri mittauskertojen välillä kuin paikallisesti rakennuksen eri huoneiden välillä. Paikallinen vaihtelu oli merkittävää erityisesti kosteusvauriorakennuksessa. Näin ollen tarvitaan useita mittauskertoja rakennuksen mikrobiologisen tason selvittämiseksi.

Kostuneissa rakennusmateriaaleissa esiintyi runsaasti erilaisia sienisukuja

ja -lajeja. Tietty materiaalit suosivat tiettyjen mikrobien kasvua. Muun muassa *Stachybotrysta* kasvoi usein kostuneella kipsilevyllä, kun taas *Acremonium*, *Aspergillus versicolor* ja aktinobakteerit näyttivät suosivan keraamisia tuotteita ja kasvavan usein yhdessä myös muilla materiaaleilla. Sphaeropsidales-ryhmän sienet ja hiivat esiintyivät usein yhdessä vaurioituneissa materiaaleissa.

Anne Hyvärinen
KTL, Ympäristöterveyden osasto,
anne.hyvarinen@ktl.fi

Tiivistelmä väitöskirjasta “Characterizing moisture damaged buildings – environmental and biological monitoring“

Tartuntatautiseminaari Helsingissä 6.5.2003

Tehostuva tartuntatautien seuranta ja torjunta

Biomedicum, ls 2, Haartmaninkatu 8, Helsinki.

Seminaari on suunnattu tartuntataudeista vastaaville terveyskeskuslääkäreille ja hoitajille. Siihen voivat osallistua myös hygieniahoitajat, infektiolääkärit, kliiniset mikrobiologit, työterveydenhuollossa toimivat elintarvikehygieniasta ja elintarvikepuolen tartuntatautiasioista vastaavat sekä muut aiheesta kiinnostuneet terveydenhuollon ammattihenkilöt. Seminaarissa keskitytään seuraaviin aihealueisiin: tartuntatautien seuranta ja torjunta Suomessa, epidemioiden selvittäminen ja muuttuva rokotosohjelma.

OSANOTTOMAKSU

110 e, sisältää seminaarin ohjelman, oheismateriaalin sekä kahvin ja lounaan.

JÄRJESTÄJÄT

Kansanterveyslaitos ja Helsingin yliopiston Tutkimus- ja koulutuskeskus Palmenia.

ILMOITTAUTUMINEN

Tiistaihin 17.4.2003 mennessä, Tiina Virta, (09) 434 28216, tiina.virtahelsinki.fi. Voit ilmoittautua myös verkkopalvelumme kautta osoitteessa www.studium.helsinki.fi.

TIEDUSTELUT

Suunnittelija Riitta Oikarinen, (09) 191 28658, riitta.oikarinenhelsinki.fi.