

## 14. TUTKIMUSSUUNNITELMIIN LIITTYVÄT LABORATORIOMÄÄRITYKSET

### 14.1 Elinolot ja terveys

### 14.2 Hengityselimet, allergiat ja ihon sairaudet

#### 14.2.001 (T2\_006) Keliakia vasta-ainemääritykset (Keliakian esiintyvyys suomalaisilla)

**Julkaisusuunnitelma:** Puuttuu

**Tarkoitus/tavoitteet:** Määrittää keliakian esiintyvyys suomalaisessa aikuisväestössä

**Aineisto:** T2000 (30+)

**Tekijät:**

**Näytelaji:** Seerumi

**Sulatus:** Sulatettu

**Määrä:** 1 ml + 500 ul

**Tehtävät analyysit:** Kudostransglutaminaasi\_vasta-aineet

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** Aikuiset, terveystarkastukseen osallistuneet

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Poimittu ja lähetetty

**Putket:** S32

**Tulokset:** Analyysit valmistuneet

#### 14.2.002 (T2\_016 ) Tupakointi ja immuunivaste

**Julkaisusuunnitelma:** 2.2.007 Tupakointi ja immuunivaste: Vaikutus tryptofaanikataboliavälitteiseen suppressiomekanismiin (16.12.2004/ DNA-ryhmä 03.05.2005)

**Tavoite:** Tutkia tupakoinnin vaikutusta eräisiin immuuni- ja inflammaatiiovasteiden parametreihin

**Aineisto:** T2000 (30+), Mini-Suomi

**Näytelaji:** seerumi, DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** DNA: Assay toimii ohjeen mukaan 1-10 ng:lla, mutta testaamme aina alustavissa kokeissa optimaalisen määrän (useimmiten 10 ng). Täten arvioimme tarvitsevamme 1000-1500 ng (mukaan lukien tarvittavat toistot ja teknisten virheiden aiheuttamat uusinnat).

**Tehtävät analyysit:**

a) **seerumi:** tryptofaani, kynureniini

b) **DNA:** Seuraavista geeneistä tehdään 1 (tai tarvittaessa useampia) SNP (single nucleotide polymorphism) –analyysijä (alustava lista, lopullinen päätös tehdään tulosten mukaan)

- Happi- ja typpiradikaalimetabolia: MPO, EPO, SOD, GSTP, GSTM, GSTP, CYP1A1, NOS1, NOS2A, NOS3
- Tulehdussytokiinit: IL1A, IL1B, IL1RN, TNFA, IL6, IL10
- T-lymfosyyttigeenit: FOXP3, CTLA4
- Indusoituvat (somaattiset) mitokondriaalisen DNA:n mutaatiot (määrä?)
- Yhteensä arvioimme tekevämme n. 50-70 genotyypausta

**Analyysitekniikat:**

**a) Seerumi:**

- b) DNA:** Vakiotekniikkanamme on 5'-nukleotidaasiassay (Applera), 384-formaatille sopiva automaatti. Muutamassa tapauksessa (esim. deletio), joudumme tekemään analyysin manuaalisesti.

**Tapausten valinta:** Otos (Mini- Suomi – tutkimukseen 1978-80 osallistunutta 909 henkilöä, joille tehtiin uusintatutkimus vuosina 2000-2001 Terveys 2000 –tutkimuksen yhteydessä ja joista on kokoverinäyte DNA-eristystä varten)

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** Poimittu

**Putket:** DNA12 / DNA15

**Tulokset:** DNA-näytteet luovutettu TaY Mikko Hurme , Seerumianalyysit valmistuneet

## 14.2.003 (T2\_032 ) Alfa-1 -antitrypsiinin puutos Suomessa

**Julkaisusuunnitelma:** 2.2.008 Alfa-1 -antitrypsiinin puutos Suomessa (14.09.2005 / DNA-ryhmä 22.11.2005)

**Tavoitteet:** Keuhkohtaumatauti (COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease) on sairaus, jolle on tyypillistä hitaasti etenevä pääosin palautumaton hengitysteiden ahtauma ja keuhkojen hidastunut uloshengitysvirtaus. Keuhkohtaumatauti on Suomessa merkittävä kansanterveydellinen ongelma. Yli 34-vuotiailla suomalaisilla oli vuonna 1997 noin 13.000 hoitajaksoa ja lähes 130.000 sairaalahoitopäivää keuhkohtaumataudin vuoksi. On arvioitu, että vuoteen 2010 mennessä keuhkohtaumataudin aiheuttama sairaalahoidon tarve lisääntyy selvästi väestön ikääntyessä. Tärkein syy keuhkohtaumatautiin on tupakointi. Toinen harvinaisempi riskitekijä on antiproteaattisen entsyymin, alfa-1-antitrypsiinin puutos. Alfa-1-antitrypsiinin puutos on perinnöllinen alfa-1-antitrypsiinin tuottamishäiriö, joka ilmenee yleisimmin nuorehköllä iällä kehittyvänä vaikeana keuhkoemfyseemana, harvemmin maksan tai muidenkin elinten sairauksina.

Tutkimuksen tavoitteena on: 1) Määrittää alfa-1-antitrypsiinipuutoksen (Z- ja S-genotyyppien) esiintyvyys Suomessa Terveys 2000 –tutkimuksen pohjalta ja 2) Tutkia muita COPD fenotyyppeihin liittyviä ehdokasgeenejä Tampereella, mutta ensin alfa-1-antitrypsiinitalanne täytyy tuntea, jotta muiden tekijöiden vaikuttavuutta voidaan arvioida suhteessa siihen.

**Aineisto:** Terveys 2000 (30+)

**Tekijät:** LL Jan Häggblom (Keuhkosairauksien klinikka, TAYS), Dos. Seppo Saarelainen (Keuhkosairauksien klinikka, TAYS), LT Jussi Karjalainen (Keuhkosairauksien klinikka, TAYS), Dos. Marjo Kestilä (yhteyshenkilö, KTL), Prof. Pekka Jousilahti (KTL, Helsingin yliopisto)

**Aikataulu:** 2005-

**Julkaisumuoto:**

**Kieli:** englanti

**Voimavarat:**

**Yhteistyö:** Genotyypit tehdään samanaikaisesti 6-8 muun SNP-genotyypin kanssa, joille on haettu omat luvat Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta (Yhteystieteilijä näissä Leena Palotie).

**Tehtävät DNA-analyysit:** Isoelektrinen fokusointi, PCR verinäytteen DNA:sta

**Analyysitekniikat:** Alfa-1 antitrypsinipuutoksen Z- ja S- genotyypit tutkitaan Suomen Genomikeskuksessa (Biomedicum, Helsinki) SNP-genotyypausmenetelmää käyttäen. Menetelmässä käytetään Sequenom:in MassARRAY system -laitetta (Sequenom, San Diego, California).

**Tarvittavan DNA:n määrä:** 5 ng.

**Kustannukset:** Tutkimuksen rahoitus on kunnossa. Tutkimusryhmä on saanut Tampereen tuberkuloosiosastolta 12 000 euroa ja EVO rahoitusta on myönnetty 8000 euroa.

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:**

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Poimittu

**Putket:** DNA 12, DNA 15

**Tulokset:** Näytteet luovutettu Genomikeskukseen

## 14.3 Infektiot

### 14.3.001 (T2\_009) Suomalaisen aikuisväestön difteria- ja tetanus-suoja

**Julkaisusuunnitelma:** 3.1.001 Aikuisväestön kurkkumätä- ja jäykkäkouristus-immuniteettitutkimus (15.4.2003)

**Tavoite:** Tieto Suomen väestön immuniteetista rokotuksien suojattavia tauteja vastaan. Koska edellisestä immuniteettitutkimuksesta on kulunut jo kuusi vuotta on uusi kartoitus tarpeen.

**Aineisto:** T2000 (30+), terveystarkastukseen osallistuneet

**Tekijät:** Rose-Marie Ölander sekä laboratoriohenkilökunta

**Näytelaji:** Seerumi

**Sulatus:** sulatettu tai sulattamaton

**Määrä:** 0,2 ml

**Tehtävät analyysit:** difteria, tetanus va

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** Terveystarkastukseen osallistuneet 1000 kpl. Kymmenen vuoden ikäkohortilla 30-vuotiaista vanhempiin, 200 henkilöä/ ikäryhmä, jotka maantieteellisesti edustavat Suomea mahdollisimman hyvin.

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** Poimittu ja lähetetty  
**Putket:** S32, S32\_2, S32\_3  
**Tulokset:** Analyysit valmistuneet

#### 14.3.002 (T2\_017 ) Vanhusten immuunipuolustus pneumokokkia vastaan

**Julkaisusuunnitelma:** 3.2.001 Vanhusten immuunipuolustus pneumokokkia vastaan (17.2.2005)

**Tavoitteet:** Selvittää luonnollisen- ja rokoteimmunitietin kehittymistä ikääntyneillä

**Aineisto:** Terveys 2000 tutkimuksen aineisto sekä rokoteosaston ikääntyneillä ja nuoremmilla aikuisilla tekemät rokotetutkimukset

**Näytelaji:** Seeruminäyte

**Sulatus:** Näyte voi olla sulatettu aikaisemmin, mikäli sulatuskertoja on alle 10

**Näytteen määrä:** Seerumien tarve 1-1.5 ml/seerumi

**Tapausten valinta:** Terveystarkastukseen osallistuneet

**Verrokki:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Tehtävät analyysit:**

**Poiminta:** Poimittu ja lähetetty

**Putket:** S32, S32\_3, S34

**Tulokset:** Analyysituloksista osa on valmistunut

#### 14.3.003 (T2\_004) *Yersinia enterocolitica* löydös – zoonoosin aiheuttaja vai merkityksetön ympäristöbakteeri? (Uloste)

**Julkaisusuunnitelma:** 3.2.003 *Yersinia enterocolitica* -löydös – zoonoosin aiheuttaja vai merkityksetön ympäristöbakteeri?

**Tavoite:** selvittää väestötasolla *Y. enterocolitica* ja *Y. enterocolitican* – kaltaisten bakteerikantojen kliinistä merkitystä sekä niiden yhteyttä jälkitautien laukeamiseen. Lisäksi tavoitteena on kehittää *Yersinia enterocolitica* – bakteerin tunnistusmenetelmiä. Bakteerien ilmiäsuun ja genotyyppiin perustuvat ominaisuudet kartoitetaan ja niiden korrelaatiota patogeenisyyteen tutkitaan molekyyligeneettisillä menetelmillä sekä tapausverrokkitutkimuksella.

**Aineisto:** Terveys 2000 (30+) - tutkimuksen ulostenäytteitä käytetään kliinisten näytteiden verrokkeina ja niistä tutkitaan viljelymenetelmillä mahdollisten *Y. enterocolitican* kaltaisten bakteerien esiintyminen. Pääaineistona käytetään Suomen kliinisten laboratorioiden kanssa yhteistyössä kerättyjä yersinia – bakteerikantoja, sekä potilaiden haastatteluita. Tarkoituksena on kerätä vuoden 2006 aikana yhteensä 300 *Y. enterocolitica* ja *Y. enterocolitica* -bakteerin kaltaista potilaskantaa.

**Tekijät:** Tutkimusprofessori Anja Siitonen. Päättökijat mikrobiologi Leila Sihvonen (KTL/BATO) ja tutkijalääkäri Elisa Huovinen (KTL/INFE). Hankkeeseen osallistuvat myös Kaisa Haukka (KTL, BATO), Markku Kuusi (KTL/INFE), tutkimusprofessori Petri Ruutu (KTL/INFE).

**Aikataulu:** 2006-2008

**Yhteistyö:** Yhteistyökumppanit: Marjaana Häkkinen, Tuula Johansson ja Leila Rantala (EELA), professori Mikael Skurnik (Helsingin yliopiston bakteriologian ja immunologian

osastolta), Saija Hallavuo (Hämeenlinnan seudun ympäristö- ja elintarvikelaboratorio) sekä Suomen kliiniset Laboratoriot.

**Näytelaji:** uloste

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Tehtävät analyysit:**

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:** T2000 Alaotokseen kuuluneet, terveystarkastukseen osallistuneet

**Verrokkien valintakriteerit:** Terveys 2000 -tutkimuksen ulostenäytteitä vatsataudin suhteen terveiltä henkilöiltä = eivät ole sairastaneet vatsatautia kahden viikon aikana ennen näytteenottoa (kysely 2, kysymykset 1 ja 2) ja jotka eivät ole matkustaneet kuukauden aikana ennen näytteenottohetkeä ulkomailla (kysely 2, kysymys 8).

Tutkimukseen tarvittava verrokkimäärä on 200 henkilöä ja heidän ulostenäytteensä. Verrokkinäytteistä tutkitaan, esiintyykö ei-vatsaoireisten henkilöiden ulostenäytteissä yersinioita. Jos niitä esiintyy, aiomme tunnistaa ne samoin ilmiasuun ja genomiin perustuvien menetelmin kuin kliiniset kannat.

**Poiminta:** Poimittu

**Putket:** F80

**Tulokset:** Analyysit valmistuneet

#### **14.3.004 (T2\_004) Suolistotulehduksia aiheuttavien kolibakteerien esiintyminen terveiden henkilöiden suolistofloorassa (Uloste)**

**Julkaisusuunnitelma:** 3.2.005 Suolistotulehduksia aiheuttavien kolibakteerien esiintyminen terveiden henkilöiden suolistofloorassa (10.04.2006)

**Tutkimuksen tausta:** Suolistotulehduksia aiheuttavista *Escherichia coli* –bakteereista enteropatoogeeninen- (EPEC), enterotoksigeeninen- (ETEC), enteroinvasiivinen- (EIEC), enteroaggregatiivinen- (EAEC), diffuusisti adheroituva- (DAEC) ja enterohemorraginen *E. coli* (EHEC) ovat maailmanlaajuisesti merkittävät ruokamyrkytysten ja ripulitautien aiheuttajaryhmät. Näiden lisäksi on esitetty tutkimustuloksia uudesta solumuutoksia aiheuttavasta *E. coli* –ryhmästä (CDT-EC). Suomessa tällä hetkellä ripulikolien määrittäminen kattaa vain EHEC –ryhmän kolit. Näin ollen ei ole tietoa, miten yleisiä em. kolibakteerien ryhmät ovat ripulitauksissa. Myös ruokamyrkytys epidemioissa noin 40 %:ssa tartunnanlähde on jäänyt epäselväksi; osassa saattaa olla kyse suolistopatoogeenisten *E. coli*-ryhmien aiheuttamista infektioista.

**Tutkimuksen tarkoitus:**

- i) pystyttää ja validoida monialukkeiset PCR-menetelmät suolistopatoogeenisten *E. coli*-ryhmien osoittamiseen ulostenäytteistä ja
- ii) tutkia esiintyykö näitä koliryhmiä terveiden henkilöiden ulostefloorassa. Saadut tulokset muodostavat vertailuaineiston, kun vastaavien koliryhmien esiintymistä tutkitaan jatkossa ripulitautia sairastavien potilaiden ulostenäytteistä.

**Tekijät:** Marjut Eklund ja Anja Siitonen (KTL/BATO/SUBA)

**Aikataulu:** 2006

**Voimavarat:**

**Aineisto:** Terveys 2000 aineistosta on aiemmin haettu ja saatu lupa (3.2.003) 200 ulostenäytteen tutkimiseen yersinioiden suhteen (projekti ”*Yersinia enterocolitica*-löydös – zoonoosin aiheuttaja vai merkityksetön ympäristöbakteeri”). Kun kyseiset näytteet sulatetaan ja viljellään yersinioiden osoittamista varten, ne viljellään samalla sulatuskerralla myös kolibakteerien PCR-tutkimuksia varten.

**Julkaisumuoto:** Artikkel, jossa T2000 näytteiden tulokset ovat vertailuaineistona.

**Julkaisukieli:** suomi / englanti

Suomen kliiniset Laboratoriot.

**Näytelaji:** uloste

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Tehtävät analyysit:**

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:** T2000 Alaotokseen kuuluneet, terveystarkastukseen osallistuneet

**Verrokkien valintakriteerit:** Terveys 2000 -tutkimuksen ulostenäytteitä vatsataudin suhteen terveiltä henkilöiltä = eivät ole sairastaneet vatsatautia kahden viikon aikana ennen näytteenottoa (kysely 2, kysymykset 1 ja 2) ja jotka eivät ole matkustaneet kuukauden aikana ennen näytteenottohetkeä ulkomailla (kysely 2, kysymys 8).

Tutkimukseen tarvittava verrokkimäärä on 200 henkilöä ja heidän ulostenäytteensä.

Verrokkinäytteistä tutkitaan, esiintyykö ei-vatsaoireisten henkilöiden ulostenäytteissä yersinioita. Jos niitä esiintyy, aiomme tunnistaa ne samoin ilmiäsuun ja genomiin perustuvien menetelmin kuin kliiniset kannat.

**Poiminta:** Poimittu

**Putket:** F80

**Tulokset:** Näytteet lähetetty Hämeenlinnaan

### **14.3.005 (T2\_048) Kampylobakteeri- ja salmonellainfektion ilmaantuvuuden arviointi seroepidemiologisella menetelmällä**

**Julkaisusuunnitelma:** 3.2.006 Kampylobakteeri- ja salmonellainfektion ilmaantuvuuden arviointi seroepidemiologisella menetelmällä (8.3.2007)

**Tavoitteet:** Arvioida kampylobakteeri- ja salmonellainfektioiden todellista ilmaantuvuutta Suomessa ja muissa kehittyneissä maissa.

**Tekijät:** Markku Kuusi(KTL), tutkijaryhmä EU-maista ja USAsta.Pääkoordinaattori Kåre Mølbak. Salmonellaserologia tehdään Tanskassa (Karen Kroghfelt) ja kampylobakteeriserologia Alankomaissa (Wim Ang).

**Aikataulu:** 2007-2008

**Aineisto:** 500 henkilön satunnaisotos 30-60v Terveys 2000 tutkimuksen aineistosta

**Näytelaji:** Seeruminäyte

**Sulatus:** Näyte voi olla sulatettu aikaisemmin, mikäli sulatuskertoja on alle 3

**Näytteen määrä:** Seerumien tarve 0.3 ml/seerumi

**Tapausten valinta:** Terveystarkastukseen osallistuneet

**Verrokkit:**

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Tehtävät analyysit:**

**Poiminta:** Poimintapyyntö tullut

## 14.4 Lisääntymisterveys

## 14.5 Mielen terveys

### 14.5.001 (T2\_028 ja T2\_041, T2\_051) Psykoosit Suomessa (Psychoses in Finland)

**Julkaisusuunnitelma:** 5.2.048 Psykoosit Suomessa (Psychoses in Finland)  
(01.06.2005 / DNA-ryhmä 06.06.2005)

**Tavoite:** Selvitetään vakavien mielen terveyshäiriöiden esiintyvyyttä Terveys 2000-tutkimusaineistossa.

**Aineisto:** T2000 (30+), syventävä tutkimus (Psykoosit Suomessa). Kaiken kaikkiaan Psykoosit Suomessa -tutkimukseen valikoitui 897 Terveys 2000 -tutkimuksen henkilöä. Heistä varsinaiseen haastatteluun osallistui 543 henkilöä, joista 174 oli verrokkia. Haastatelluista n. 250 henkilön todettiin sairastaneen psykoosin jossain elämänsä vaiheessa. Pyydämme molekyyligeneettistä tutkimusta varten verinäytteen kaikista PIF-tutkimushaastatteluun osallistuneista sekä niistä Terveys-2000-tutkimukseen osallistuneista tutkittavista, joilla todettiin psykoottinen häiriö potilaskertomustietojen perusteella mutta jotka eivät osallistuneet PIF-tutkimushaastatteluun, yhteensä siis 897 henkilöstä. Koska perhetutkimuksissamme on ilmennyt, että Kuusamon ja sen lähikuntien alueella tiettyjen, vakaville mielen terveyden häiriöille mahdollisesti altistavien geenimuotojen frekvenssit eroavat keskeisesti muun Suomen väestöstä, pyydämme lisäksi lupaa käyttää **Kuusamosta ja Taivalkoskelta** kotoisin olevien henkilöiden (n = 108) DNA:ta molekyyligeneettiseen tutkimukseemme ns. kontrolliväestönä.

**Tekijät:** Tutkimuksen suunnittelu- ja toteuttamisryhmän muodostavat LKT, tutkimusprofessori Jouko Lönnqvist, LT Jaana Suvisaari, LL Jonna Ukkola, LL Samuli Saarni, LT Sami Pirkola, FL Annamari Tuulio-Henriksson, LT, dosentti Erkki Isometsä, LT, dosentti Timo Partonen, ja FT, dosentti Jari Haukka Kansanterveyslaitoksen Mielen terveyden ja alkoholitutkimuksen osastolta sekä LT Jesper Ekelund ja LT, dosentti Tiina Paunio Kansanterveyslaitoksen Molekyylilääketieteen osastolta. Molekyyligeneettisen tutkimuksen toteutuksesta vastaa professori Leena Palotie, dosentti Tiina Paunio ja FT Anu-Maria Loukola Molekyylilääketieteen osastolta.

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** 10 ng per polymorfia per tutkittava; yhteensä 6X50x0,01ug = 3,0 ug per tutkittava.

**Tehtävät analyysit:** Keskimäärin kuusi polymorfiaa yhteensä 50 ehdokasgeenistä

**DNA-analyyseissä käytettävät tekniikat:** Genotyypitus tehdään KTL:n

Molekyylilääketieteen osastolla käyttäen Sequenom MassArray –teknologiaa

**Tapausten valinta:** Kaikki PIF-tutkimushaastatteluun osallistuneista sekä ne Terveys-2000-tutkimukseen osallistuneet tutkittavat, joilla todettiin psykoottinen häiriö potilaskertomustietojen perusteella mutta jotka eivät osallistuneet PIF-tutkimushaastatteluun, yhteensä siis 897 henkilöstä.

**Verrokkit:** Varsinaiseen haastatteluun osallistui 543 henkilöä, joista 174 oli verrokkia

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** Poimittu T2\_041, T2\_028 on työn alla

**Putket:** DNA12 / DNA15

**Tulokset:** T2\_041 luovutettu MLO:lle ja ensimmäinen erä analyyseista valmistunut T2\_028 Työn alla MLO:ssa

#### 14.5.002 (T2\_025 ) Mielialahäiriöiden geneettinen tausta

**Julkaisusuunnitelma:** 5.2.007 Mielialahäiriöiden geneettinen tausta (13.02.2003 / DNA-ryhmä 06.06.2005)

**Tavoite:** selvittää mielialahäiriöiden geneettistä taustaa huolellisesti tutkitussa KTL:n Mielialahäiriöiden molekyyli-genetiikka, psykobiologia ja neuropsykologia (MMPN) – aineistossa yhdessä Terveys 2000 -aineiston kanssa

**Aineisto:** T2000 (30+), 3000 psyykkisesti terveen tutkittavan otos

**Tekijät:** Erkki Isometsä, Tiina Paunio, Pia Soronen, Jouko Sundvall , Irma Salminen

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** 10 ng per polymorfia per tutkittava; yhteensä 6X60x0,01ug = 3,6 ug per tutkittava

**Tehtävät analyysit:** Keskimäärin kuusi polymorfiaa yhteensä 60 ehdokasgeenistä

**Analyysitekniikat:** Genotyyppitus tehdään KTL:n Molekyyli-lääketieteen osastolla käyttäen Sequenom MassArray –teknologiaa

**Tapauksen valinta:** Mielialahäiriökohortit on kerätty omana kokonaisuutenaan MMPN-projektissa, joka koostuu kolmesta eri kohortista – Vantaa Depression Studysta (VDS) (269 henkilöä), Vantaan terveyskeskuksen masennustutkimuksesta (137 henkilöä) ja Jorvi Bipolar Studysta (JoBS) (191 henkilöä) - kattaen yhteensä n. 600 potilasta.

**Verrokkit:** T2000 poimittavaksi 300 psyykkisesti terveen henkilön ryhmää vertailuryhmäksi MMPN- mielialahäiriökohortille kandidaattigeeneihin liittyvissä geneettisissä assosiaatiotutkimuksissa.

**Verrokkien valintakriteerit:** Kontrollinäytteiden valinnassa käytetään seuraavia kriteerejä:

1) CIDI-haastattelu: ei todettua mielenterveyden häiriötä, 2) HILMO: ei psykiatrisia hoitokontakteja tai sairaalahoitojaksoja, 3) Kelan lääkerekisteri: ei psykofarmakoiden käyttöä, 4) BDI: ei ajankohtaisia merkittäviä mielialaoireita (pisteitä 0-4), 5) asuinpaikkakunta: pääkaupunkiseutu; 6) sukupuoli-jakauma: naisia 65% (194), miehiä 35 % (106) (yhteensä 300); 7) ikä: keskiarvo yli 42 v. Mahdollisuuksien mukaan seuraava ikä- ja sukupuoli-jakauma: alle 40-v naisia 91, miehiä 42; 40-60 v. naisia 95 ja miehiä 51; 61-70 v. naisia 16 ja miehiä 5 kpl. Kriteerit 1-4 liittyvät vakavien ja ajankohtaisten mielenterveyden-häiriöiden poissulkuun ja kriteerit 5-6 demografisten taustamuuttajien kaltaistamiseen.

**Poiminta:** Poimintatiedosto muodostettu ja lähetetty MLO:on

**Putket:** DNA12 / DNA15

**Tulokset:** Näytteet luovutettu

#### 14.5.003 (T2\_023 ) SAD: ehdokasgeenien tutkiminen

**Julkaisusuunnitelma:** 5.2.010 SAD: ehdokasgeenien tutkiminen (13.02.2003 / DNA-ryhmä 06.06.2005)

**Tavoite:** Tutkimuksella pyritään löytämään vuodenaikaiselle mielialahäiriölle (seasonal affective disorder, SAD) altistavia geenejä.

**Aineisto:** Terveys 2000 (30+)

**Tekijät:** Timo Partonen, Sami Leppämäki, Jari Haukka, Jouko Lönnqvist

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** Tutkimusta varten toivomme saavamme analysoitavaksi 2 µg DNA:ta jokaisesta yli 30-vuotiaasta henkilöstä, joka on täyttänyt kyselyn 3 kohdan Vuodenaikavaihtelut (n=6235).

**Tehtävät analyysit:** Ensimmäisessä vaiheessa analysoimme ne tapaukset, joilla on CIDI-haastattelun mukaan masennushäiriö (n=272), alkoholihäiriö (n=200) tai näiden tapausten samanaikaishäiriö (n=139)8, sekä kaikille näille tapauksille poimitut sukupuolikaltaistetut CIDI-haastattelussa diagnosoittomat ja lisäksi kaiken muun tiedon perusteella terveiksi luettavat verrokkit (n=611). Näistä näytteistä analysoidaan noin 20 tunnetun kellogeenin (ml Per2, Arntl, Npas2, Timeless, Per3) tunnetut polymorfismit (noin 5 polymorfismia/geeni) käyttäen kvantitatiivisia PCR-pohjaisia menetelmiä (Taqman; DNA-kulutuksen max. 10 ng/polymorfia). Assosiaatiotesteillä ym. tilastollisin menetelmin tutkitaan genotyyppien jakaumat suhteessa kyselylomakkeen vuodenaikavaihtelua koskevasta osasta laskettavaan kokonaispistemäärään (global seasonality score) sekä yksittäisiin kysymyskohtiin (unen pituus, sosiaalinen aktiivisuus, mieliala [yleinen hyvinvoinnin tunne], paino, ruokahalu, toimintatarmo, ongelman aste). Toisessa vaiheessa aineiston analysointia on tarkoitus laajentaa sekä syventää a) tutkimalla myös muita depression ja alkoholiriippuvuuden ehdokasgeenejä (10 geeniä ja 5 polymorfismia/geeni) sekä b) genotyyppittämällä kaikki tämän tutkimuksen aineiston muodostavat 6235 näytettä, jotta tutkittavaa ilmiä (vuodenaikavaihtelu) voidaan analysoida siihen muutamien ratkaisevasti vaikuttavan geenin (5 geeniä ja 10 polymorfismia/geeni) osalta vielä tarkemmin.

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:** kyllä (ks. tehtävät analyysit)

**Verrokkien valintakriteerit:** ks. tehtävät analyysit

**Poiminta:** Poimittu osittain

**Putket:** DNA12 / DNA15

**Tulokset:** 1084 kpl luovutettu Partoselle, loput myöhemmin, ensimmäinen erä tuloksista valmistunut

#### 14.5.004 (T2\_021) Ahdistuneisuushäiriöiden molekyylogeneettinen tausta

**Julkaisusuunnitelma:** 5.2.028 Ahdistuneisuushäiriöiden molekyylogeneettinen tausta (16.12.2004 / DNA-ryhmä 26.05.2005)

**Tavoite:** selvittää ahdistuneisuushäiriöiden sekä normaalin pelon molekyylogeneettistä taustaa.

**Aineisto:** Terveys 2000 –tutkimuksen henkilöt, jotka ovat osallistuneet CIDI-haastatteluun

**Tekijät:** Iiris Hovatta, Leena Palotie, Jouko Lönnqvist, Sami Pirkola

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** 10 ng per polymorfia per tutkittava; yhteensä 2 µg per tutkittava.

**Tehtävät analyysit:** Keskimäärin viisi polymorfiaa 40 kandidaattigeenistä 339 tapauksen ja 2034 verrokin (kolme normaalia verrokkia ja kolme erittäin vähän ahdistunutta verrokkia yhtä tapausta kohti) DNA:sta.

**Analyysitekniikat:** Genotyyppaus tehdään KTL:n Molekyyliäätieteen osastolla käyttäen Sequenom MassArray –teknologiaa.

**Tapausten valinta:** Ahdistuneisuushäiriöistä kärsivät

**Verrokkit:** kyllä

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** Poimittu

**Putket:** DNA12 / DNA15

**Tulokset:** Näytteet luovutettu MLO:lle

#### **14.5.005 (T2\_026 ) Uni, mielenterveys ja geenit (A-osa)**

**Julkaisusuunnitelma:** 5.2.027 Uni, mielenterveys ja geenit (16.12.2004 / DNA-ryhmä 06.06.2005)

**Tavoite:** Selvittää unen ja mielialahäiriöiden geneettistä taustaa selvitetään.

**Aineisto:** Terveys 2000 (nuoret ja 30+).

**Tekijät:** Tiina Paunio, Timo Partonen, Jouko Lönnqvist ja työryhmä

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** 10 ng per polymorfia per tutkittava; yhteensä 6 X 60 x 0,01ug = 3,6 ug per tutkittava

**Tehtävät analyysit:** Keskimäärin kuusi polymorfiaa yhteensä 60 ehdokasgeenistä

**Analyysitekniikat:** Genotyypitus tehdään KTL:n Molekyylilääketieteen osastolla käyttäen Sequenom MassArray –teknologiaa

**Tapausten valinta:** Tunnistamme CIDI-haastattelun perusteella Terveys 2000 - tutkimuksen perusaineistosta ne henkilöt, jotka kärsivät mielialahäiriöstä (yht. 500 hlöä)

**Verrokkit:** 1000 tervettä henkilöä

**Verrokkien valintakriteerit:** ikä- ja sukupuolivakioidusti henkilöitä, joilla ei ilmene mielenterveydenongelmaa seuraavin kriteerein:

- 1) CIDI-haastattelu: ei todettua mielenterveyden häiriötä,
- 2) HILMO: ei psykiatrisia hoitokontakteja tai sairaalahoitojaksoja,
- 3) Kelan lääkeräkisteri: ei psykofarmakoiden käyttöä,
- 4) BDI: ei ajankohtaisia merkittäviä mielialaoireita (pisteitä 0-10),
- 5) sukupuoli-jakauma: kuten tapauksilla;
- 7) ikä: keskiarvo vähintään sama kuin tapauksilla. Lisäksi valintakriteerinä on
- 8) yksilön normaali yöni, jossa ei ilmene häiriötä ja unen pituus on 6-9 tuntia.

**Poiminta:** Poiminta työn alla

**Putket:** DNA12 / DNA15

**Tulokset:** Näytteet luovutettu Genomikeskukseen

#### **14.5.006 (T2\_031 ) Uni, mielenterveys ja geenit (B-osa)**

**Julkaisusuunnitelma:** 5.2.027 Uni, mielenterveys ja geenit (16.12.2004 / DNA-ryhmä 06.06.2005)

**Tavoite:** Selvittää unen homeostaattisen säätelyn taustaa

**Aineisto:** Terveys 2000 (nuoret ja 30+)

**Tekijät:** Tiina Paunio, Timo Partonen, Jouko Lönnqvist ja työryhmä

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** 10 ng per polymorfia per tutkittava; yhteensä 6 X 60 x 0,01ug = 3,6 ug per tutkittava

**Tehtävät analyysit:** Keskimäärin kuusi polymorfiaa yhteensä 60 ehdokasgeenistä

**Analyysitekniikat:** Genotyypitus tehdään KTL:n Molekyylilääketieteen osastolla käyttäen Sequenom MassArray –teknologiaa

**Tapausten valinta:** EI: unihäiriöitä, psykoosia HILMO-tiedoissa, Alzheimeria, Parkinsonia tai iskeemistä aivosairautta, sydämen toiminnan vajavuutta tai verenpainetautia, astmaa tai COPD:tä, diabetestä, vatsahaavaa tai refluksiesofagiittia kliinisessä tutkimuksessa, tiettyjen lääkkeiden käyttöä, alkoholi- tai päihdeongelmia.

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** Poiminta työ alla

**Putket:** DNA12 / DNA15

**Tulokset:** Näytteet luovutettu

#### **14.5.007 (T2\_044) Ehdokasgeenit mielialahäiriöiden, vuorokausirytmien ja unen piirteiden säätelyssä (PIF-hanke)**

**Julkaisusuunnitelma:** 5.2.049 Ehdokasgeenit mielialahäiriöiden, vuorokausirytmien ja unen säätelyssä (PIF-hanke)  
(23.11.2005, DNA-ryhmä 08.08.2006)

**Tavoitteet:** Tavoitteena on selvittää aineistossa mielialahäiriöiden, vuorokausirytmien ja unen homeostaattisen komponentin kannalta mielekkäitä ehdokasgeenejä. Näitä ovat mm. BDNF, TRK2, COMT, MAOA, NCAM, CLOCK, ARNTL1, Cry1, Cry2, TIMELESS, FLJ20516, DEC1, DEC2, PERIOD1, PERIOD2, NR3C1, G72/30, GSK3beta, SLC6A4 ja TPH2, XBP1, IMPA2 geenit. Analysoimme parhaillaan näitä ja muita mielialahäiriöiden ehdokasgeenejä sekä unen sirkadiaaniseen komponenttiin liittyviä ns. kellogeenejä suomalaisissa tutkimusaineistoissa, mm. KTL:ssä kerätyssä bipolaariperheaineistossa ja kaamosmasennusaineistossa. Lopullinen tutkittavien SNP:ien kirjo varmentuu näiden tuloksien myötä. Analysoimme 1-20 yhden nukleotidin varianttia (single nucleotide polymorphis) valitsemissamme geeneissä.

**Aineisto:** Kaiken kaikkiaan Psykoosit Suomessa -tutkimukseen valikoitui 897 Terveys 2000 -tutkimuksen henkilöä. Heistä varsinaiseen haastatteluun osallistui 543 henkilöä, joista 174 oli verrokkia. Haastatelluista n. 250 henkilön todettiin sairastaneen psykoosin jossain elämänsä vaiheessa. Pyydämme molekyyligeneettistä tutkimusta varten verinäytteen kaikista PIF-tutkimushaastatteluun osallistuneista sekä niistä Terveys-2000-tutkimukseen osallistuneista tutkittavista, joilla todettiin psykoottinen häiriö potilaskertomustietojen perusteella mutta jotka eivät osallistuneet PIF-tutkimushaastatteluun, yhteensä siis 897 henkilöstä.

**Tekijät:** LT, dosentti Tiina Paunio, LT, dosentti Jaana Suvisaari, LL Jonna Ukkola, LL Samuli Saarni, LT Sami Pirkola, FL Annamari Tuulio-Henriksson, LT, dosentti Erkki Isometsä, LT, dosentti Timo Partonen, ja FT, dosentti Jari Haukka, FT Anu-Maria Loukola, Professori Leena Palotie, tutkimusprofessori Jouko Lönnqvist

**Aikataulu:** 2002-2009

**Julkaisumuoto:** 2-3 tieteellistä artikkelia

**Kieli:** Englanti ja suomi

**Voimavarat:** Tutkimusapuraha

**Tehtävät DNA-analyysit:** Nukleotidivarianttien analysointi

**DNA-analyyseissä käytettävät tekniikat:** Sequenom-pohjainen varianttimääritys ja tarvittaessa DNA:n sekvensointi

**Tarvittavan DNA:n määrä:** 2 ug

**Kustannukset:** 10 000 e

**Tapausten valinta:** PIF-aineisto

**Verrokkit:** PIF-aineiston sisäiset verrokkit

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Tilaus tullut, käytettäneen T2\_028: näytteitä

#### **14.5.008 (T2\_045) Ehdokasgeenit mielialahäiriöiden, vuorokausirytmien ja unen piirteiden säätelyssä (NAPS-hanke)**

**Julkaisusuunnitelma:** 5.2.050 Ehdokasgeenit mielialahäiriöiden, vuorokausirytmien ja unen säätelyssä (NAPS-hanke)

(23.11.2005, DNA-ryhmä 08.08.2006)

**Tavoitteet:** Tavoitteena on selvittää aineistossa mielialahäiriöiden, vuorokausirytmien ja unen homeostaattisen komponentin kannalta mielekkäitä ehdokasgeenejä. Näitä ovat mm. BDNF, TRK2, COMT, MAOA, NCAM, CLOCK, ARNTL1, Cry1, Cry2, TIMELESS, FLJ20516, DEC1, DEC2, PERIOD1, PERIOD2, NR3C1, G72/30, GSK3beta, SLC6A4 ja TPH2, XBP1, IMPA2 geenit. Analysoimme parhaillaan näitä ja muita mielialahäiriöiden ehdokasgeenejä sekä unen sirkadiaaniseen komponenttiin liittyviä ns. kellogeenejä erilaisissa suomalaisissa tutkimusaineistoissa, mm. KTL:ssä kerätyissä bipolaariperheaineistossa ja kaamosmasennusaineistossa. Lopullinen tutkittavien SNP:ien kirjo varmentuu näiden tuloksien myötä. Analysoimme 1-20 yhden nukleotidin varianttia (single nucleotide polymorphis) valitsemisamme geneeissä.

**Aineisto:** Nuorten aikuisten psyykinen hyvinvointi (NAPS) –tutkimukseen osallistuneet sekä ne Terveys- 2000 –tutkimukseen osallistuneet tutkittavat, joilla todettiin sairaskertomusten perusteella todettiin mielenterveyshäiriö mutta jotka eivät osallistuneet NAPS-tutkimushaastatteluun.

**Tekijät:** Dosentti, LT Tiina Paunio, LT Terhi Aalto-Setälä, dosentti, LT Jaana Suvisaari, ja FM Anu Castanedan, FT Annamari Tuulio-Henriksson, LL Jonna Ukkola, LL Samuli Saarni, LT Sami Pirkola, LT, dosentti Erkki Isometsä, LT, dosentti Timo Partonen, ja FT, dosentti Jari Haukka, FT Anu-Maria Loukola, Professori Leena Palotie ja tutkimusprofessori Jouko Lönnqvist

**Aikataulu:** 2002-2009

**Julkaisumuoto:** 2-3 tieteellistä artikkelia

**Kieli:** Englanti ja suomi

**Voimavarat:**

**Näytelaji:** DNA

**Voimavarat:** Tutkimusapuraha

**Tehtävät DNA-analyysit:** Nukleotidivarianttien analysointi

**DNA-analyyseissä käytettävät tekniikat:** Sequenom-pohjainen varianttimääritys ja tarvittaessa DNA:n sekvensointi

**Tarvittavan DNA:n määrä:** 2 ug

**Kustannukset:** 10 000 e

**Tapausten valinta:** NAPS-aineisto

**Verrokkit:** NAPS-aineiston sisäiset verrokkit

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Tilaus tullut, ei voida vielä toteuttaa

**Putket:**

#### **14.5.009 (T2\_036) Accelerated telomere shortening in response to work stress**

**Julkaisusuunnitelma:** 5.2.055 Accelerated telomere shortening in response to work stress

(05.01.2006, DNA-ryhmä 09.01.2006)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää työstressin ja telomeerien pituuden välistä yhteyttä. Lukuisat etenevät kohorttitutkimukset Suomessa ja ulkomailla ovat osoittaneet työstressin olevan yhteydessä lisääntyneeseen sairastumisriskiin (tutkimusryhmämme on raportoinut mm. yhteyden ateroskleroosiin terveillä miehillä ja sydän ja verisuonitautikuolleisuuteen miehillä ja naisilla BMJ 2002;325:857-60, BMJ 2004;328:555-7; Psychosom Med 2005;67:740-7). Tarkkaa mekanismia työstressin haitallisille terveysvaikutuksille ei kuitenkaan tunneta. Vastikään julkaistussa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa (Epel et al. PNAS 2004;101:17312-5) esitettiin solujen enneaikainen vanheneminen yhtenä mahdollisena selityksenä pitkään jatkuvan stressin terveysvaikutuksille. Solujen enneaikaisen vanhenemisen indikattorina käytettiin kromosomien päissä olevien DNA-proteiinikompleksien, telomeerien, pituutta (muita indikaattoreita ovat mm. telomeerien aktiviteetti ja oksidatiivinen stressi-indeksi). Solujen jakautuessa, telomeerit eivät replikoidu täydellisesti ja tämä johtaa niiden lyhenemiseen jokaisen solujakautumisen yhteydessä. Jos työstressin terveydelle haitallisten vaikutusten taustalla on solujen enneaikainen vanheneminen, olisi oletettavaa, että työstressistä kärsivillä telomeerit olisivat lyhentyneet enemmän kuin muilla työntekijöillä. Tavoitteenamme on testata tämä hypoteesi Terveys 2000 - tutkimuksesta kerättävällä osa-aineistolla. Tutkimus jakautuu seuraaviin vaiheisiin:

Tutkimuksen kohdejoukoksi olemme valinneet miehet, jotka ilmoittivat olleensa työssä vähintään 3 vuotta ja vastasivat työstressikyselyyn vuoden 2000-2001 tiedonkeruussa (n=1404). Tästä joukosta valitsimme kaikki ne 92 miestä, jotka raportoivat voimakkaasta työstressistä. Työstressin kriteerinä on >3 pisteen keskiarvo Karasekin työnvaatimukset asteikolla ja <3 pisteen keskiarvo Karasekin vaikutusmahdollisuudet työssä asteikolla. Verrokkiryhmä poimittiin niiden 423 miehen joukosta, jotka eivät kärsineet työstressistä (työnvaatimukset asteikon keskiarvo <3 ja vaikutusmahdollisuudet >3). Kutakin stressiryhmän jäsentä kohti poimittiin satunnaisesti 2 iän (+2 vuotta) ja asuinpaikan (miljoonapiiri) suhteen kaltaistettua ei-stressaantunutta verrokkia (toteutunut n=181). Stressaantuneiden ja ei-stressaantuneiden telomeerien pituudet määritetään DNA-näytteistä. Ryhmien väliset erot analysoidaan ottaen huomioon mahdolliset yhteyttä sekoittavat ja selittävät tekijät.

**Aineisto:** Edellä kuvatulla tavalla poimittu tutkimusjoukko koostuu 276 Terveys 2000 - tutkimukseen osallistuneesta miehestä, joista 92 kuuluu stressaantuneiden ryhmään ja 181 verrokkiryhmään. Tässä ehdotuksessa pyydetään oikeutta käyttää näiden henkilöiden DNA:ta molekyyligeneettiseen tutkimukseen, jossa tutkitaan telomeerien pituutta. Aineiston muodostamisessa jo käytettyjen työstressi-, työaika-, ikä- ja asuinpaikkatietojen lisäksi tarvitsemme aineistoon kuuluvia tutkittavia henkilöitä koskevat tavanomaiset sosiodemograafiset taustatiedot sekä heidän diagnoositietonsa sellaisista somaattisista tai

psykiatrista sairauksista ja niiden riskitekijöistä, jotka voivat sekoittaa tai selittää työstressin ja telomeerien ominaisuuksien välistä yhteyttä. Tällaisia ovat esimerkiksi sosioekonominen asema, infektioaudit, sydän- ja verisuonisairaudet ja näiden riskitekijät.

**Tekijät:** Mika Kivimäki (TTL/HY), Jussi Vahtera (TTL), Iiris Hovatta (KTL/MLO) ja hänen ryhmänsä, Marianna Virtanen (TTL), Marko Elovainio (Stakes), Antti Uutela (KTL), Jouko Lönnqvist (KTL/MAO)

**Aikataulu:** kevät 2006-2008

**Julkaisumuoto:** tieteellinen artikkeli

**Kieli:** Englanti ja mahdollisesti suomi

**Voimavarat:**

**Näytelaji:** DNA

**Tehtävät DNA-analyysit:** Tutkittavien telomeerien pituudet määritetään osana Terveys 2000 -tutkimusta eristetyistä DNA-näytteistä

**DNA-analyyseissä käytettävät tekniikat:** Telomeerien pituuden määrittämiseen käytetään Cawthonin kehittämää PCR-pohjaista menetelmää (Cawthon; NAR 30: no 10e47; 2002) pienin muutoksin (Epel et al., PNAS 2004;101:17312-5)

**Tarvittavan DNA:n määrä:** DNA:ta tarvitaan 160 ng per tutkittava

**Kustannukset:** Laboratorioanalyysien kustannukset ovat noin 2000 €. Näistä kustannuksista vastaa osittain KTL, osittain TTL Psykososiaalisten tekijöiden kärkitutkimusyksikkö (vaikka TTL osittain rahoittaa tutkimusta, DNA-näytteet ja DNA-analyysin tulokset tullaan kaikki säilyttämään ainoastaan KTL:ssä). Lisäksi hanketta varten tullaan hakemaan lisärahoitusta myös yksityisiltä säätiöiltä.

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:**

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Poimittu

**Putket:** DNA 12 / DNA 15

**Tulokset:** Tulokset: Näytteet luovutettu

#### **14.5.010 (T2\_046) SGENE –Skitsofrenian ja siihen liittyvien piirreominaisuuksien geneettisen taustan selvittämiseen pyrkivä eurooppalainen monikeskustutkimus**

**Julkaisusuunnitelma:** 5.2.075 SGENE –Skitsofrenian ja siihen liittyvien piirreominaisuuksien geneettisen taustan selvittämiseen pyrkivä eurooppalainen monikeskustutkimus 11.12.2006, DNA-ryhmä 22.11.2006)

#### **Tutkimus on osa psykoottisten häiriöiden geneettistä taustaa Terveys 2000-tutkimuksen pohjalta selvittävää hanketta (5.2.048).**

**Tavoitteet:** Tutkimukseen osallistuu yhteensä kuusi eurooppalaista tutkimuskeskusta Saksasta, Iso-Britanniasta, Islannista ja Suomesta. Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa kustakin keskuksista valitaan 200 skitsofreniaa sairastavaa henkilöä ja 200 kontrollihenkilöä, joille tehdään koko genomin kartoitus yli 300000 geenimerkkiä (tag SNP) käyttäen. Lupaavimmat noin 1500 geenimerkkiä valitaan, ja tutkimuksen toisessa vaiheessa ne tyypitetään kustakin keskuksista valituilla 400 skitsofreniaa sairastavan henkilön ja 400 kontrollihenkilön aineistoilla. Tutkimuksessa tutkitaan geenilöydöksiä sekä suhteessa perinteiseen diagnostiseen luokitukseen että vaihtoehtoisin piirreominaisuuksiin, niistä tärkeimpänä neuropsykologiset testimuuttujat.. Kaiken

kaikkiaan tutkimukseen osallistuu kuudesta keskuksesta yhteensä 7200 henkilöä, joten kyseessä on maailmanlaajuisesti laajin skitsofrenian geneettistä taustaa kartoittava tutkimusyhteistyö.

Genomikartoitukset tehdään Islannissa, jonne lähetetään tiedot anonymisoituna siten, että kuhunkin näytteeseen liittyen tiedossa on ainoastaan ikä, sukupuoli sekä sairausstatus (sairastaako henkilö skitsofreniaa vai ei). Kukin osallistuva tutkimuskeskus säilyttää täyden hallinnan liittyen omaan tutkimusaineistoonsa. Genomikartoituksen tulokset saadaan välittömästi käyttöön ja analysoitavaksi Suomeen. DNA-näytteitä käsitellään Terveys 2000 -tutkimuksessa jo aiemmin sovittujen kansainvälistä tutkimusyhteistyötä koskevien periaatteiden mukaisesti.

**Aineisto:** Kaikki PIF- ja NAPS-tutkimuksiin osallistuneet, skitsofreniaa sairastavat henkilöt, joista on verinäyte (noin 60 henkilöä). Suurin osa analyysiin mukaan otettavista, skitsofreniaa sairastavista henkilöistä valitaan kuitenkin suurempaan perhetutkimuksemme osallistuneiden henkilöiden joukosta, joka tulevat siis Terveys 2000 -tutkimuksen ulkopuolelta. Ensimmäisen vaiheen kontrolleiksi valitaan kaikki käytettävissä olevat PIF- ja NAPS-tutkimusten kontrollit (noin sata näytettä), koska heistä on olemassa tietoa sekä psykiatrisesta oireilusta että kognitiivisista piirreominaisuuksista. Lisäksi kontrolleina käytetään Terveys 2000-tutkimukseen osallistuneiden, Kuusamon ja Taivalkosken alueelta kotoisin olevien kontrollien verinäytteitä (noin sata näytettä), sillä he soveltuisivat parhaiten alueellisiksi kontrolleiksi perheaineistollemme. Analyysiin tarvitaan tutkittavien henkilöiden DNA:ta 5 ug. Tehtävä analyysi tuottaa näistä tutkittavista koko perimän laajuisen "geeniprofiili"-tiedon, joka hyödyttää myös muita Terveys 2000-tutkimuksen puitteissa tehtäviä geneettisiä tutkimuksia.

**Tekijät:** MAO: professori Jouko Lönnqvist, akatemiaturkija Timo Partonen, akatemiaturkija Jaana Suvisaari, erikoistutkija Annamari Tuulio-Henriksson  
MLO: erikoistutkija Anu Loukola, erikoistutkija Tiina Paunio, professori Leena Peltonen-Palotie  
(alleviivatut vastuututkijoita)

**Aikataulu:** Vaiheen 1 genotyyppitys alkaa joulukuussa 2006 ja tulokset on käytettävissä viimeistään toukokuussa 2007. Vaiheen 2 genotyyppitys alkaa toukokuussa 2007 ja tulokset on käytettävissä viimeistään 2007.

**Julkaisumuoto:** useita englanninkielisiä tieteellisiä artikkeleita alan huippulehdissä

**Voimavarat:** tutkimukseen on EU-rahoitus

**Putket:** DNA (T2000,NAPS, PIFF)

**Tulokset:** Poimintalista lähetetty

**14.5.010 (T2\_049) 5.2.084 SGENE 2 — Skitsofrenian ja siihen liittyvien piirreominaisuuksien alttius-geenien vaikutus psyykkiseen oireiluun, ei-psykoottisiin mielenterveyshäiriöihin ja kognitiiviseen suoriutumiseen suomalaisväestössä (22.5.2007)**

Tutkimus on osa psykoottisten häiriöiden geneettistä taustaa Terveys 2000 -tutkimuksen pohjalta selvittävää hanketta (5.2.048) sekä SGENE-tutkimusta (5.2.075).

**Tarkoitus/tavoitteet:** SGENE-tutkimus on eurooppalainen koko genomien laajuinen assosiaatiotutkimus skitsofrenian ja siihen liittyvien piirreominaisuuksien alttiusgeeneistä. Tutkimukseen osallistuu yhteensä kuusi eurooppalaista tutkimuskeskusta Saksasta, Iso-Britanniasta, Islannista ja Suomesta.

Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa kustakin keskuksesta valittiin 200 skitsofreniaa sairastavaa henkilöä ja 200 kontrollihenkilöä, joille tehtiin koko genomien kartoitus yli 300000 geenimerkkiä (tag SNP) käyttäen. Tuloksia analysoidaan parhaillaan. Alustavat tulokset viittaavat alttiusgeenien variaatioon eri maissa. Suomesta löytyi 3 erittäin kiinnostavaa assosiaatiota sekä aikaisemmin tuntematon, skitsofreniaan assosioituva kromosomideleetio, jota havaittiin vain tietyltä alueelta kotoisin olevilla potilailla ja kontrolleilla. Tämän muutoksen yleisyyttä suomalaisväestössä ei tiedetä, ei liioin tunneta kuinka se vaikuttaa potilaan kliiniseen kuvaan tai henkilön ilmiäsuun ylipäätään.

SGENE-tutkimuksen toisessa vaiheessa kussakin keskuksessa tyypitetään koko konsortion osalta lupaavimmat noin 1500 geenimerkkiä valitaan, jotka tyypitetään kussakin keskuksessa erikseen 400 skitsofreniaa sairastavan henkilön ja 400 psykoosin osalta terveen henkilön aineistoilla. Lisäksi Suomessa keskitytään erityisesti Suomesta havaittujen kiinnostavien löydösten jatkotutkimukseen. Olemme erityisen kiinnostuneita selvittämään tarkemmin suomalaisen kromosomideleetioon liittyviä kliinisiä piirteitä. Tämän vuoksi pyydämme, että voisimme tutkia näitä geenilöydöksiä tarkemmin 400 Terveys 2000-tutkimukseen osallistuneen henkilön aineistossa. Kaltaistaisimme tutkittavien iän, sukupuolen ja mahdollisuuksien mukaan vanhempien syntymäpaikan mukaan 400 skitsofreniaan sairastavaan henkilöön, jotka valitaan skitsofreniaoperhetutkimukseen osallistuneiden henkilöiden joukosta. Poissulkukriteerinä on psykoosidiagnoosi PIF-tutkimuksen tietojen mukaan. Tarkoituksemme on analysoida näistä tutkittavista, miten skitsofreniaan kytkeytyvät geenilöydökset liittyvät perusväestössä 1) ei-psykoottisiin häiriöihin (CIDI-diagnoosit), 2) kognitiiviseen suoriutumiseen (Terveys 2000:n muistitehtävä ja reaktioaikatehtävä), 3) psyykkiseen oireiluun (GHQ-pistemäärä), 4) itsearvioituun terveyteen ja 5) somaattisiin sairauksiin.

Kaikki geenianalyysit tehdään Suomessa. DNA-näytteitä käsitellään Terveys 2000 -tutkimuksessa jo aiemmin sovittujen kansainvälistä tutkimusyhteistyötä koskevien periaatteiden mukaisesti.

**Aineisto:** 400 iän, sukupuolen ja mahdollisuuksien mukaan vanhempien syntymäpaikan mukaan potilasaineistoon kaltaistettua henkilöä. Terveys 2000- tutkimuksen osalta toivomme edellä mainittujen muuttujien lisäksi saavamme käyttöömmä CIDI-diagnoosit, GHQ-pistemäärätiedon, itsearvioitun terveydentilan tiedon, tiedot muisti- ja reaktioaikatehtävästä sekä kotihaastattelun osion B ja lääkärintarkastuksen tiedot fyysisistä sairauksista ja ajankohtaisista terveydentilaan liittyvistä löydöksistä.

**Tarvittava DNA-määrä:** 2 ug

**Tekijät:** MAO: professori Jouko Lönnqvist, akatemiaturkija Timo Partonen, akatemiaturkija Jaana Suvisaari, erikoistutkija Annamari Tuulio-Henriksson

**MLO:** erikoistutkija Anu Loukola, erikoistutkija Tiina Paunio, professori Leena Peltonen-Palotie (alleviivatut vastuututkijoita)

**Aikataulu:** Genotyyppitys alkaa toukokuussa 2007 ja tulokset on käytettävissä viimeistään joulukuussa 2007.

**Julkaisumuoto:** useita englanninkielisiä tieteellisiä artikkeleita alan huippulehdissä  
**Voimavarat:** tutkimukseen on EU-rahoitus

### **5.2.003 Nuorten aikuisten mielenterveys Suomessa**

Terveys 2000-tutkimuksen osahanke (syventävä)  
(13.2.2003)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Terveys 2000 -projektin osana toteutettavalla nuorten aikuisten mielenterveysongelmien kartoituksella pyritään:

1. Selvittämään DSM-IV-kriteerit täyttävien mielenterveyshäiriöiden ja päihdeongelmien esiintyvyys nuorilla aikuisilla Suomessa
2. Tutkimaan eri mielenterveyshäiriöiden samanaikaissairastavuutta ja sen merkitystä
3. Tutkimaan ikä-, sukupuoli- ja alueellisia eroja eri häiriöiden esiintyvyydessä
4. Tutkimaan, kuinka kattavasti mielenterveyshäiriöistä kärsivät henkilöt ovat psykiatrisen hoidon piirissä ja onko annettu hoito asianmukaista ja riittävää sekä onko hoidon toteutumisessa alueellisia eroja
5. Tutkimaan mielenterveyshäiriöistä kärsivien nuorten aikuisten elämänlaatua, sosiaalista ja ammatillista toimintakykyä, avun tarvetta ja sen saantia sekä näissä esiintyviä alueellisia eroja
6. Selvittämään mielenterveyshäiriöihin liittyviä neuropsykologisia toimintahäiriöitä
7. Tutkimaan vakaviin mielenterveyshäiriöihin sairastumista ennustavia tekijöitä
8. Tutkimaan vakavien mielenterveyshäiriöiden periytyvyyttä
9. Tutkimaan itsetuhoista käyttäytymistä ja siihen liittyviä tekijöitä

**Aineisto:** Terveys 2000 -projektin alle 30 -vuotiaita koskevan tiedonkeruun perusteella valitut jatkotutkittavat

**Tekijät:** LL Terhi Aalto-Setälä + tutkimusryhmä

**Aikataulu:** 2002 – 2005

**Julkaisumuoto:** Tieteellisiä artikkeleita, joista osa muodostaa väitöskirjatöitä

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Rahoitusta haetaan Suomen Akatemialta ja yksityisiltä säätiöiltä. Tutkimuksen toteuttaminen edellyttää lupaa ja yhteistyötä Terveys 2000 -projektiryhmän kanssa (Aromaa ym.). Aineiston keräämiseen kuluu vuosi, ja siitä aiheutuvat kustannukset jakaantuvat seuraavasti: kolmen kokopäiväisen tutkimushoitajan palkat 3x12x2777 euroa=99972 euroa, haastattelijoiden ja tutkittavien matkakustannukset 33000 euroa ja verinäytteiden ottoon ja DNA-eristykseen liittyvät kustannukset 9000 euroa.

Yrjö Jahnssoonin säätiöltä anotaan tutkimushoitajien palkkakustannuksien kattamiseen 50000 euroa.

## **14.6 Palvelujenkäyttö**

Ei pakastetutkimuksia vaativia julkaisusuunnitelmia

## **14.7 Suunterveys**

## **14.7.001 (T2\_005) Parodontitiitin patogeenien kantajuus ja sen suhde immunologiseen vasteeseen, suun terveydentilaan ja terveyskäyttäytymiseen sekä yleisterveyteen**

**Julkaisusuunnitelma:** 7.2.8.001 Parodontitiitin patogeenien kantajuus ja sen suhde immunologiseen vasteeseen, suun terveydentilaan ja terveyskäyttäytymiseen sekä yleisterveyteen (22.12.2005)

**Tavoite:** Koko hankkeen tavoitteena on selvittää parodontaalisairauksiin liittyvien mikrobien kantajuutta ja tämän yhteyttä immunologiseen vasteeseen, suun terveydentilaan ja terveyskäyttäytymiseen sekä yleisterveyteen, erityisesti sydän- ja verisuonisairauksiin

**Aineisto:** Pääsääntöisesti aineisto muodostuu Terveys 2000 kenttäryhmä I:een kuuluneista (Helsinki, Espoo, Vantaa, Hyvinkää, Tuusula, Porvoo, Loviisa) tutkituista, joilta kerättiin sylki- ja/tai kielenkaapaisunäyte (n = 1300) mikrobiologista tutkimusta varten sekä heitä koskevista muista Terveys 2000 –perustutkimuksen yhteydessä kerätyistä tiedoista. Lisäksi sylkinäyte on kerätty mikrobiologista tutkimusta varten Terveys 2000 – miljoonapiirien muissa keskussairaaloissa SVT-ryhmän syventävään tutkimukseen osallistuneilta tutkittavilta. Tietoihin yhdistetään käytettävissä olevia rekisteritietoja.

**Tekijät ja yhteistyötahot:** Eija Könönen, Mari Hyvönen, Anne Bryk, Antti Reunanen ja Liisa Suominen-Taipale (KTL), Pirkko Pussinen, Susanna Paju ja Kari Soikkonen (Helsingin yliopisto), Matti Knuutila (Oulun yliopisto) sekä mahdollisesti muut Terveys 2000 suun ryhmän jäsenet.

**Aikataulu:** Suun mikrobiologisten näytteiden analysointi ja tarkastus käynnissä, vasta-ainemääritys keväällä 2006.

**Voimavarat:** virkatyönä sekä ulkopuolisella rahoituksella (mm. Suomen Akatemia)

**Näytelaji:** sylki (kielenkaapaisu)

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Tehtävät analyysit:**

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** Terveystarkastukseen osallistuneet

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** Pomittu

**Putket:** R61, R62

**Tulokset:** **Sylkinäytteet tehty** T2\_003:n yhteydessä. Kielenkaapaisutulosten saaminen on epävarmaa

## **14.7.002 (T2\_037) Seerumin vasta-aineet parodontitiitin patogeeneille ja kliininen parodontaalistatus**

**Julkaisusuunnitelma:** 7.2.8.003 Seerumin vasta-aineet parodontitiitin patogeeneille ja kliininen parodontaalistatus (22.12.2005)

**Tavoite:** Selvittää seerumin Actinobacillus actinomycetemcomitans ja Porphyromonas gingivalis –bakteerien IgG- ja IgA –luokan vasta-aineiden suhde vastaaviin sylkinäytteen mikrobiologisiin löydöksiin ja parodontaalistatukseen (kliiniset ja röntgenologiset parametrit).

**Aineisto:** T2000 (30+). Syljen mikrobiologinen tutkimus, seerumin vasta-ainemääritys, suun kliininen tutkimus (ientaskut, ienverenvuoto, hampaiden lukumäärä).

**Aikataulu:** Sylkinäytteiden tulosten tarkastus käynnissä, vasta-ainemääritys keväällä 2006.

**Tekijät ja yhteistyötahot:** Eija Könönen, Mari Hyvönen, Anne Bryk, Antti Reunanen ja Liisa Suominen-Taipale (KTL), Pirkko Pussinen, Susanna Paju ja Kari Soikkonen (Helsingin yliopisto), Matti Knuutila (Oulun yliopisto) sekä mahdollisesti muut Terveys 2000 suun ryhmän jäsenet.

**Voimavarat:** virkatyönä sekä ulkopuolisella rahoituksella (mm. Suomen Akatemia)

**Näytelaji:** seerumi

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Tehtävät analyysit:**

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** Terveystarkastukseen osallistuneet

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** SVTD –aineiston osalta ei poimittu, muuten ok.

**Putket:**

**Tulokset:** Varsinaisen aineiston näytteet luovutettu

#### **14.7.003 (T2\_038) Porphyromonas gingivalis -bakteerin kantajuuden kvantitatiivinen määrittäminen ja sen yhteys systeemiseen immunologiseen vasteeseen ja hampaallisuuteen ja parodontaaliseen terveydentilaan**

**Julkaisusuunnitelma:** 7.2.8.004 Porphyromonas gingivalis -bakteerin kantajuuden kvantitatiivinen määrittäminen ja sen yhteys systeemiseen immunologiseen vasteeseen ja hampaallisuuteen ja parodontaaliseen terveydentilaan (22.12.2005)

**Tavoite:** Selvittää syljessä esiintyvän Porphyromonas gingivalis -bakteerin määrän yhteyttä systeemisen immunologisen vasteen voimakkuuteen (seerumin Porphyromonas gingivalis –bakteerien IgG- ja IgA –luokan vasta-aineet) ja hampaallisuuteen sekä parodontaalitilastukseen.

**Aineisto:** T2000 (30+). Syljen mikrobiologinen tutkimus, seerumin vasta-ainemääritys, suun kliininen tutkimus (hampaiden lukumäärä, ientaskut, ienverenvuoto).

**Aikataulu:** Sylkinäytteiden tarkastus käynnissä, vasta-ainemääritys keväällä 2006.

**Tekijät ja yhteistyötahot:** Eija Könönen, Mari Hyvönen, Anne Bryk, Antti Reunanen ja Liisa Suominen-Taipale (KTL), Pirkko Pussinen, Susanna Paju ja Kari Soikkonen (Helsingin yliopisto), Matti Knuutila (Oulun yliopisto) sekä mahdollisesti muut Terveys 2000 suun ryhmän jäsenet.

**Voimavarat:** virkatyönä sekä ulkopuolisella rahoituksella (mm. Suomen Akatemia)

**Näytelaji:** seerumi

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Tehtävät analyysit:**

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** Terveystarkastukseen osallistuneet

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** SVTD –aineiston osalta ei poimittu, muuten ok.

**Putket:**

**Tulokset:** Varsinaisen näytteet luovutettu

## 14.8 SVT ja Diabetes

### 14.8.001 (T2\_007) SVAP-1 pitoisuus

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.023 Vaskulaarisen adheesioproteiinin (sVAP) yhteys diabetekseen (13.2.2003)

**Tavoite:** Tutkia keskeisen vaskulaarisen adheesioproteiinin (sVAP-1) yhteyttä diabetekseen ja sen komplikaatioihin täydentävän tutkimuksen aineistossa.

**Aineisto:** SVT+D täydentävään tutkimukseen osallistuneet diabeetikot, joille valittu kullekin kaksi verrokkia

**Tekijät:** Sirpa Jalkanen, Veikko Salomaa ym.

**Näytelaji:** Seerumi

**Sulatus:** Sulatettu

**Määrä:** 0,5 ml

**Tehtävät analyysit:** SVAP-1-Proteiini

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** Kotihaastattelu; lääkärin toteama diabetes

**Verrokkit:** 2kpl

**Verrokkien valintakriteerit:** Osallistunut terveystaastatteluun, sukupuoli, ikä (  $\pm 3$  vuotta), maakunta/miljoonapiiri, ei saa olla viitettä diabeteksestä.

**Poiminta:** Tehty ja lähetetty

**Putket:** S32-3

**Tulokset:** Analyysit valmistuneet

### 14.8.002 (T2\_018) Hapettuneiden lipidi-epitoppien määrittäminen

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.011 Hapettuneiden lipidi-epitoppien aiheuttaman immuunivasteen sekä hapettuneen LDL:n ja kaulavaltimoiden ateroskleroosin välinen yhteys (13.2.2003)

**Tavoite:** Selvittää hapettuneen LDL:n vasta-aineiden yhteyksiä ateroskleroosiin, josta kirjallisuudessa on ristiriitaisia havaintoja

**Aineisto:** SVT+D

**Tekijät:** Sohvi Hörkkö, Antero Kesäniemi ym.

**Näytelaji:** Plasma

**Sulatus:** Sulattamaton

**Määrä:** 1,0 ml

**Tehtävät analyysit:** Autovasta-ainepitoisuudet hapettuneita epitoppeja vastaan ja Hapettuneet epitopit LDL-partikkeleista

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** Kaikki

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** Tehty ja lähetetty (yhdessä 14.8.003 kanssa)

**Putket:** P146,P145,P144,P143 jokin näistä  
**Tulokset:** Analysointi kesken, luvattu kesällä 2007

#### **14.8.003 (T2\_019) Seerumin yhteys obesitetiin valtimotautien vaaratekijöihin ja kaulavaltimon ateroskleroosiin**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.012 Seerumin greliinin sekä greliinigeenin ja greliini-reseptorigeenin polymorfoiden, seerumin leptiinin ja leptiini-reseptorigeenin polymorfoiden sekä seerumin resistiinin ja resistiinigeenin polymorfoiden yhteys obesiteettiin, valtimotautien vaaratekijöihin ja kaulavaltimon ateroskleroosiin (13.02.2003)

**Tavoite:** Selvittää uusien lihavuuteen kytkeytyvien hormonin kaltaisten yhdisteiden ja niiden geneettisten markkereiden yhteyksiä valtimotautiin.

**Aineisto:** SVT täydentävän tutkimukseen osallistuneet 45-74-vuotiaat

**Tekijät:** Olavi Ukkola, Antero Kesäniemi ym.

**Näytelaji:** Plasma, DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** 1,5 ml

**Tehtävät analyysit:** greliini, leptiini, adiponektiini, resistiini, PYY, IGF-1

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** kaikki

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta** Tehty ja lähetetty (yhdessä 14.8.002 kanssa)

**Putket:** P146,P145,P144,P143 jokin näistä

**Tulokset:** Analysointi kesken, luvattu kesällä 2007

#### **14.8.004 (T2\_010) Kolesterolin ja fosfolipidien kantajaproteiinien yhteydet kaulavaltimoiden ateroskleroosiin**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.013 Kolesterolin (CETP) ja fosfolipidien (PLTP) kantajaproteiinien yhteydet kaulavaltimoiden ateroskleroosiin (13.2.2003)

**Tavoite:** Täsmentää kantajaproteiinien ja ateroskleroosin välistä yhteyttä täydentävän tutkimuksen aineistossa.

**Aineisto:** T2000 (30+), SVT täydentävään tutkimukseen osallistuneet 45-74-vuotiaat

**Tekijät:** Matti Jauhiainen, C Ehnholm, J Metso, V Olkkonen, M Kärkkäinen

**Näytelaji:** Seerumi, plasma, DNA

**Sulatus:** Seerumi sulattamaton, DNA eristetty

**Määrä:** 0.85 ml

**Tehtävät analyysit:** PLTP act, PLTP mass, CETP act DNA?

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** Terveystarkastukseen osallistuneet (otos: 250 näytettä)

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Seerumi tehty ja lähetetty, DNA lähetetty

**Putket:** S46,S47 sekä DNA 12 / DNA 15

**Tulokset:** Seerumi-analyysit ovat valmistuneet, DNA-kesken

## 14.8.005 (T2\_003) Suun mikrobisto, parodontiumin tulehdukset ja yleissairaudet

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.021 Suun mikrobisto, parodontiumin tulehdukset ja yleissairaudet.

(13.2.2003)

**Tavoite:** Selvittää mikrobiologisten, immunologisten, kliinisten ja röntgenologisten parodontiumin tulehdusta kuvaavien löydösten yhteyttä sydän- ja verisuonisairauksiin ja diabetekseen sekä niiden riskitekijöihin (CRP, lipidiprofiili, tupakointi, verenpaine, obesiteetti, alkoholin käyttö)

**Aineisto:** T2000 (30+) ja SVT+D-ryhmän syventävä tutkimus. Syljen mikrobiologinen tutkimus, seerumin vasta-ainemääritys (kts. kohta 003), suun kliininen tutkimus (plakki, hampaiden lukumäärä, hampaiden kunto, ientaskut ja ienverenvuoto, irrotettavat proteesit ja niiden kunto), röntgenologinen tutkimus (kts. kohta 002), rekisteritietoja (HILMO) sekä kliininen lääkärintutkimus (valtimopainetauti, verenpainetauti, aivohalvaus, TIA-oireyhtymä, Diabetes (I ja II) ja laboratorionäytteet (CRP, lipidiprofiili).

**Aikataulu:** Suun mikrobiologisten näytteiden analysointi ja tarkastus käynnissä, vasta-ainemääritys keväällä 2006.

**Tekijät ja yhteistyötahot:** Eija Könönen, Mari Hyvönen, Anne Bryk, Antti Reunanen ja Liisa Suominen-Taipale (KTL), Pirkko Pussinen, Susanna Paju ja Kari Soikkonen (Helsingin yliopisto), Matti Knuutila (Oulun yliopisto) sekä mahdollisesti muut Terveys 2000 suun ryhmän jäsenet.

**Näytelaji:** sylki, R61 + R62

**Sulatus:**

**Määrä:** 1,5 ml

**Tehtävät analyysit:** Bakteerimääritykset: B.forsythus, Porphyromonas gingivalis, A.actinomycescomitans. Lisämääritykset: Prevotella intermedia, Campylobacter rectus, Treporema denticola.

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** T2000 (30+), SVT+D syventävän tutkimuksen otos

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Bakteerimääritykset tehty, lisämäärityksiä varten poiminta meneillään

**Putket:**

**Tulokset:** Analysoinneista osa valmistunut, osa kesken

## 14.8.006 (T2\_011) Diabeteksen ja heikentyneen insuliiniherkkyyden esiintyvyyden muutokset suomalaisessa väestössä

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.2.011 Diabeteksen ja heikentyneen insuliiniherkkyyden esiintyvyyden muutokset suomalaisessa väestössä

**Tavoite:** Tutkia onko diabeteksen, heikentyneen sokerinsiedon ja heikentyneen insuliiniherkkyyden esiintyvyys muuttunut aikavälillä 1980-2000 ja arvioida mahdolliste muutosten syitä

**Aineisto:** T2000 (30+), terveystarkastukseen osallistuneet

**Näytelaji:** Seerumi

**Sulatus:** Sulatettu

**Määrä:** 0.2 ml

**Tapausten valinta:** Sama kuin aineisto  
**Verrokkit:** -  
**Verrokkien valintakriteerit:** -  
**Tehtävät analyysit:** insuliini  
**Poiminta:** Tehty ja lähetetty  
**Putket:** S38 jämäputki, S31 jämäputki  
**Tulokset:** Analyysit valmistuneet

#### **14.8.007 (T2\_012) Seerumin lipidien (kolesteroli, LDL-kolesteroli, HDL-kolesteroli, triglyseridit) yhteys kaulavaltimon ateroskleroosiin ja valtimokomplianssiin**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.033 Seerumin lipidien (kolesteroli, LDL-kolesteroli, HDL-kolesteroli, triglyseridit) yhteys kaulavaltimon ateroskleroosiin ja valtimokomplianssiin (20.10.2003)

**Tavoite:** Arvioida seerumin lipiditasojen yhteyttä ateroskleroosiin  
**Aineisto:** Kaikki SVT+D täydentävään tutkimukseen osallistuneet 45-74-vuotiaat.  
**Näytelaji:** Seerumi (SVT+D –lipidit)  
**Sulatus:** Sulattamaton  
**Määrä:** 1,5 ml

**Tapausten valinta:** Sama kuin aineisto

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Tehtävät analyysit:** fS-KOL, fS-Kol-HDL, fS-Trigly, fS-KOL-LDL, fS-Kol-HDL/fS-Kol, fS-LIPOA1, fS-LIPOB, fS-FA-tot

**Poiminta:** Tehty ja lähetetty

**Putket:** S31

**Tulokset:** Analyysit ovat valmistuneet

#### **14.8.008 (T2\_014) Hyytymistekijöiden yhteys ateroskleroosiin**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.020 Hyytymistekijöiden yhteys ateroskleroosiin (13.2.2003)

**Tavoite:** Selvittää täydentävässä tutkimuksessa mitattujen D-dimeerin ja fibrinogeenin (sekä Lewis-antigeenin) yhteyttä kaulavaltimoiden aterogeneesiin.

**Aineisto:** Kaikki SVT+D täydentävään tutkimukseen osallistuneet 45-74-vuotiaat.

**Näytelaji:** seerumi (SPR-Lewis)

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Tehtävät analyysit:**

**Poiminta:** Tehty ja lähetetty

**Putket:** SVTD V16

**Tulokset:** Analyysit ovat valmistuneet

#### **14.8.009 (T2\_015 ) Tulehduksen osoittimet ja ateroskleroosi**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.2.012 Tulehduksen osoittimet ja ateroskleroosi (9.6.2004)

**Tavoite:** Tutkia elimistön tulehdusprosessia kuvaavien osoittimien (interleukiini 1, interleukiini 6, tumor necrosis factor (TNF) ja herkkä CRP) yhteyttä objektiivisesti kaulavaltimoista mitatun ateroskleroosin asteeseen ja selvittää tekijöiden merkitystä ateroskleroosin kehitykseen ja komplikaatioiden ilmaantumiseen.

**Aineisto:** SVT täydentävään tutkimukseen osallistuneet, joille on tehty kaulavaltimon ultraäänitutkimus, n 1500 tutkittua

**Näytelaji:** Seerumi

**Sulatus:** ei merkitystä

**Määrä:** 0,5 ml

**Tapausten valinta:** -

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Tehtävät analyysit:** Interleukiini1, Interleukiini6, TNF, herkkä CRP

**Poiminta:** Tehty ja lähetetty

**Putket:** S35 tai S36 SVTD

**Tulokset:** Analyysit ovat valmistuneet

#### **14.8.010 (T2\_020 ) LDL- ja HDL -partikkeleiden koko ja ateroskleroosi**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.014 LDL- ja HDL -partikkeleiden koko ja ateroskleroosi (13.2.2003)

**Tavoite:** Täsmentää kantajaproteiinien ja ateroskleroosin välistä yhteyttä täydentävän tutkimuksen aineistossa.

**Aineisto:** SVT täydentävään tutkimukseen osallistuneet 45-74-vuotiaat

**Tekijät:** Matti Jauhiainen, C Ehnholm, J Metso, V Olkkonen, M Kärkkäinen

**Näytelaji:** Seerumi

**Sulatus:**

**Määrä:** 1,5 ml

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Tehtävät analyysit:** apoA-I, apoE, apoB, chol, tg, suora HDL, LDL ja HDL partikkelikoko, Prebeta-HDL1,2,3 alaluokkien kvantitointi, CETP, LCAT aktiivisuudet, PLTP aktiivisuus+massa

**Poiminta:** Tehty ja lähetetty

**Putket:** S134, S135

**Tulokset:** Analyysit ovat valmistuneet

#### **14.8.011 (T2\_022) C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja tulehdusta säätelevien geenivaihtelujen, näiden yhdistelmien sekä haplotyyppien yhteys CRP tasoihin, hemodynamiikkaan, kaulasuonten ultraäänilöydöksiin ja sepelvaltimotaudin riskitekijöihin**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.037 C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja tulehdusta säätelevien geenivaihtelujen, näiden yhdistelmien sekä haplotyyppien yhteys CRP tasoihin,

hemodynamiikkaan, kaulasuonten ultraäänilöydöksiin (intima-mediapaksuus ja komplianssi) ja sepelvaltimotaudin riskitekijöihin (03.11.2004)

**Tavoite:** Selvittää CRP:n ja tulehdusta säätelevien geenivaihtelujen, näiden yhdistelmien sekä haplotyyppien yhteys CRP tasoihin, hemodynamiikkaan, kaulasuonten ultraäänilöydöksiin ja sepelvaltimotaudin riskitekijöihin.

**Aineisto:** Koko aineisto, SVT+D täydentävään tutkimukseen osallistuneet

**Tekijät:** Mika Kähönen, Salla Höyssä, Jussi Hernesniemi, Sahenuul Islam, YueMei Fan, Meng Fan, Riikka Rontu, Terho Lehtimäki

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** 1 mikrogramma DNA:ta laimennettuna veteen vakiotavalla 20 ng/mikrolitra ja pipetoituna valmiiksi 96-kuoppalevyille. Käytämme TagMann teknologiaa 384 formaatissa ja Tecan EVO100 robottia pipetoinnissa. Tecan pipetoi n 0.5 µl litraa/genotyyppaus, joten näyte määrä per genotyyppi menee annettuun vaatimustasoon DNA:n käytön suhteen.

**Tehtävät analyysit:** 50-60 genotyyppausta. Tämän lisäksi valitaan tarkempaan haplotyyppi analyysiin alustavien tulosten perusteella 3-5 geeniä joista tutkitaan n. 5-10 SNP.

**Analyysitekniikat:** Kandidaattigeenien kartoitus: Tutkimus on tullut mahdolliseksi uusien entistä halvempien reaaliaikaiseen PCR:n perustuvien genotyyppausmenetelmien tultua käyttöön (ABI Prism 7900HT TagMan laitteistot) laboratoriossamme. Käytössämme on kaksi laitteistoa. Olemme moninkertaistaneet ABI Prism 7900HT laitteistomme genotyyppauskapasiteetin tekemällä ensin geenin monistuksen (PCR) erillisellä käytössämme olevalla 4-blokkisella geenimonistuslaitteella (MJ Research DNA Engine Tetrad, PTC-225), jossa voidaan monistaa kerralla (4x384) 1536 ja ABI Prism 7900HT laitteella itsellään samanaikaisesti 384 näytettä/2h (yhteensä 1920 näytettä/2h). Toinen laite toimii varalaitteistona ja/tai genotyyppauksen lisäkapasiteettina. Tämän jälkeen monistettujen näytteiden genotyypit määritetään tekemällä muutamia minuutteja kestävä genotyyppien tunnistusmittaus ABI Prism-laitteistolla. Olemme hankkineet laboratoriomme pipetointiautomaatin (TECAN Freedom EVO-100-malli), joka kykenee hyvin pipetoimaan em. näytemäärän päivässä. Uusi laite on asennettu käyttöön vuoden 2004-2005 vaihteessa. Näillä laitteella voidaan ajaa ja mitata noin 6000 näytettä päivässä. Geenien sisäinen hieno seulonta haplotyyppianalyysiä varten: Uskomme taulukossa 1. mainittujen geenien joukosta löytyvän muutamia geenejä, joilla todetaan merkitsevä tilastollinen yhteys tutkittavaan sydän- ja verisuonivasteeseen. Nämä geenit tutkitaan tarkemmin analysoimalla geenin sisäisten SNP:ien (noin 10 SNPs/geeni) muodostama yhdistelmä eli haplotyyppi.

**Tapausten valinta:** SVT+D täydentävään tutkimukseen osallistuneet (n=1500) iältään 45-74-vuotiaat henkilöt

**Verrokkit:**

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Poimintatiedosto muodostettu ja lähetetty MLO:on

**Putket:** DNA12 / DNA15

**Tulokset:** Näytteet luovutettu, ensimmäinen erä tuloksista valmistunut

#### **14.8.012 (T2\_027) Perinnöllisten tekijöiden yhteys kaulavaltimon ateroskleroosin kehitykseen - Ateroskleroosiin liittyvät DNA –tutkimukset T2000:ssa**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.039 Perinnöllisten tekijöiden yhteys kaulavaltimon ateroskleroosin kehitykseen - Ateroskleroosiin liittyvät DNA –tutkimukset T2000:ssa



**Verrokkit:**

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Poimintatiedosto muodostettu ja lähetetty MLO:on

**Putket:** DNA12 / DNA15

**Tulokset:** Näytteet luovutettu Genomikeskukseen

#### **14.8.014 (T2\_ 030) Geenit ja suolistotulehdus**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.3.003 Geenit ja suolistotulehdus. Väestötutkimus Terveys 2000-aineistossa. (03.11.2004 / DNA-ryhmä 21.06.2005)

**Tavoite:** Selvitetään sairastuvatko kaikki homotsygotit IBD:hen (ja /tai johonkin muuhun tulehdustautiin) ja aiheuttaako yhden mutantin alleelin kantajuus lisääntyneen sairauden vaaran.

**Aineisto:** Koko T2000-aineisto

**Tekijät:** Kimmo Kontula, Maarit Lappalainen (väitöskirjatyöntekijä), Paulina Paavola-Sakki, Antti Reunanen ja muut Terveys 2000 -tutkijat, joiden asiantuntemus on olennainen IBD:n ja kroonisten sairauksien tunnistamisessa.

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** Näytteistä määritetään kolme genotyyppiä. Tarve on siten luokkaa 25-100 nanogrammaa/näyte.

**Tehtävät analyysit:** NOD2-geenin kolme koodittavaa SNP-polymorfismia (R792W, G908R tai 1007fs).

**Analyysitekniikat:** Suomen Genomikeskuksen Sequenom-analysaattori.

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:**

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Poimintatiedosto muodostettu ja lähetetty MLO:on

**Putket:** DNA12 / DNA15

**Tulokset:** Näytteet luovutettu Genomikeskukseen

#### **14.8.015 (T2\_ 043) DNA-saanto ja verenkiertoelinsairaudet**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.030 DNA-saanto ja verenkiertoelinsairaudet (13.2.2003, DNA-ryhmää ei vielä ollut olemassa)

**Tavoite:** Täsmentää uutta FINRISKI-aineistossa ensi kertaa havaittua DNA-eristyksen saannon ja verenkiertoelinsairastavuuden välistä yhteyttä

**Aineisto:** T2000 (30+)

**Tekijät:** Mervi Alanen, Markus Perola, Veikko Salomaa

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Tehtävät analyysit:**

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** T2000 perustutkimukseen osallistuneet, joilta otettu näyte DNA-eristystä varten.

**Verrokkit:**

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** MLO:ssa olleet näytteet

**Tulokset:** Artikkelijulkaistu (Analyysituloksia ei tästä muodostunut)

#### **14.8.016 (T2\_024) Ruokavaliotyypin yhteys fenolihdisteiden seerumipitoisuuksiin sekä endoteelifunktioon ja kaulavaltimon ateroskleroosiin**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.038 Ruokavaliotyypin yhteys fenolihdisteiden seerumipitoisuuksiin sekä endoteelifunktioon ja kaulavaltimon ateroskleroosiin

**Tavoite:** 1. Validoidaan ravinnon fenolihdisteiden (kversetiini, enterolaktoni, fenolihapot) sekä paraksantiinin ja tokoferolien seerumipitoisuudet saannin biomarkkereina. Tutkitaan eroavatko biomarkkereiden seerumipitoisuudet eri ruokavaliotyypeillä (länsimainen vs. runsaasti kasviksia sisältävä ruokavalio) ja korreloivatko ne kasvisten tai kasvisperäisten ruokien käytön kanssa.

2. Tutkitaan eroavatko endoteelifunktiota kuvaavien biomarkkereiden seerumipitoisuudet eri ruokavaliotyypeillä. Määritettäviä biomarkkereita ovat asymmetrinen dimetyyliarginiini (ADMA) ja adheesiomolekyylit (soluble intercellular adhesion molecule 1 eli sICAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule 1 eli VCAM-1 ja von Willebrand factor eli vWF).

3. Tutkitaan ovatko edellämainitut biomarkkerit ja eri ruokavaliotyypit yhteydessä kaulavaltimon seinämän intimamediakerroksen (IMT) paksuuteen ja endoteelifunktioon.

**Aineisto:** Aineistona käytetään SVT+D aineiston seeruminäytteitä (n=800). Ensisijaisesti näytteet valitaan henkilöiltä, joille on tehty yksityiskohtainen ravintokysely, joilta on IMT arvo ja joille on tehty endoteelifunktio tutkimus. Viimeksi mainittu löytyy noin puolelta tutkittavista.

**Tekijät:** Iris Erlund, Georg Alfthan, Paul Knekt, Antti Reunanen, Jukka Montonen ym.

**Näytelaji:** seerumi

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Tehtävät analyysit:** : Seerumin fenolihdisteiden pitoisuudet määritetään GC-MS ja HPLC menetelmillä. ADMA määritetään HPLC:llä ja adheesiomolekyylit ELISA kiteillä.

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:**

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Tehty ja lähetetty

**Putket:** P146, P145, P144, P143

**Tulokset:** Analysointi meneillään, uusintamääritykset kesken

#### **14.8.017 (T2\_033 ) Genetic vulnerability to metabolic syndrome**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.041 Genetic vulnerability to metabolic syndrome (14.09.2005 / DNA-ryhmä 22.11.2005)

**Background and aims:** Our recent data on Finnish dyslipidemia families have shown that some critical genes contribute significantly to trait components of metabolic syndrome (Pajukanta et al. Nature Genetics 2004, Suviolahti et al., J.Clin Invest, 2003). We would like to pursue these findings at the population level and here we are applying for permission to use the Health-2000 sample to verify the role of these genes among Finns.

**Aim:** To identify critical genes behind trait components of the metabolic syndrome

**Sample:** Up to 400 extreme dyslipidemic and obese individuals (200 males, 200 females for both traits) and 1000 male population controls (Finnish Health 2000) in initial analyses, to be later supplemented for follow-up genotyping of the entire Health 2000 panel.

**Genotyping and analyses:** Initial analyses will be based on dense SNP genotyping (250 SNPs) of 10 candidate genes ( usf 1, usf 2, ABCT1, lipin, lactase regulatory SNP, ApoE, nuclear factor 4 alfa, AGT1, CRP, insulin receptor genes ) on which we have found evidence for the effect on trait components in family-based (and for some also in Finrisk 92 and 97 ) samples, in the full cohort. Next round of analysis would include 300 000 SNPs in the extreme ends of the traits (genome-wide association), selected from the cohort for males and females. Genotyping will be conducted either locally or by subcontract by Perlegen Sciences or Illumina, such that anonymously coded DNA samples will be sent from the National Public Health Institute (KTL) to subcontract site for genotyping, and genotypes and all excess DNA will be returned to Finland. KTL will store the data in the research database and analyze all the data.

Follow-up analyses of the genome-wide association for the best SNPs (some 500-100 of them) will be carried out in the full cohort. Follow-up genotyping will be conducted in the laboratory of Leena Peltonen (KTL/MLO). Total amount of DNA required for all these DNA analyses will be 2.5-4 ug.

Statistical analyses will be carried out primarily in Helsinki in collaboration with investigators from MLO, ETEO and TTO. Any data shared with investigators outside KTL will be fully anonymised. Should other investigators wish to study the data set, it will be accessible through a data enclave procedure setting up a secure database within KTL for access by outside investigators (without the possibility of data downloading).

**Investigators:** Responsible investigators are Leena Peltonen and Markus Perola (KTL/MAO), Veikko Salomaa (KTL/ETEO), Jarmo Virtamo (KTL/ETEO) and Arpo Aromaa (KTL/TTO)

**Collaborators:** US collaborator is Dr David Altshuler at MIT.

**Publications:** Results will be published in high-impact international journals

**Resources:** All the required resources for sample identification, aliquotting, mailing, genotyping and phenotype data extraction will be covered by EU and NIH grants.

**DNA quantity:** 2.5 ug for the full cohort, 4 ug for extreme ends of selected phenotypes

**Intellectual property rights:** All DNA, genotype and phenotype information will remain the exclusive property of KTL .

**Timetable:** 2005-2008

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:**

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Poimittu

**Putket:** DNA12/DNA15

**Tulokset:** Näytteet luovutettu Genomikeskukseen

## **14.8.018 (T2\_035) LDL-hapetusta estävän paraoksonaasi entsyymin aktiivisuuden (antioksidatiivinen potentiaali) ja HDL-tasojen välinen yhteys suomalaisessa väestössä**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.047 LDL-hapetusta estävän paraoksonaasi entsyymin aktiivisuuden (antioksidatiivinen potentiaali) ja HDL-tasojen välinen yhteys suomalaisessa väestössä (23.11.2005)

**Tavoite:** Työn tarkoituksena on selvittää HDL:ään liittyneen paraoksonaasin potentiaalinen hapettumista estävä vaikutus kattavassa suomalaisessa väestössä sekä mitata LDL:n hapetusparametrejä ja verrata niiden yhteyttä tekijöihin, jotka altistavat sydän- ja verisuonitaudeille. Tutkimuksessa pyritään erityisesti löytämään HDL-tasojen ja paraoksonaasi entsyymin toiminnan (aktiivisuuden) välinen yhteys

**Aineisto:** Terveys 2000. Tutkimusaineisto käsittää alaotoksen Terveys 2000-tutkimukseen osallistuvien henkilöiden seerumi näytteistä. Alaotokseen valitaan 200 henkilöä, HDL-kolesteroli tason mukaisesti :

- alhainen HDL-kolesteroli < 5 percentiiliä (50 miestä ja 50 naista)
- korkea HDL-kolesteroli > 95 " (50 miestä ja 50 naista)

Tutkimusaineistosta muuttujiksi valitaan HDL:n lisäksi mm. seuraavat parametrit : lipidi- ja lipoproteiini määrät ( HDL-, LDL-kol, tot-kol, TG, apoB, apoA-I, apoAII, apoE), BMI, WHR, ikä, herkkä CRP, glukoosi ja insuliini-tasot, antioksidantti-vitamiinit, sytokiinit : interleukiini-1 ja -6, TNF-alfa.

**Tekijät:** Raija Pahlman, Matti Jauhiainen, Maija Badeau, Jouko Sundvall (?), Marja-Riitta Taskinen, Hiroshi Watanabe

**Näytelaji:** Seerumi (SVT+D –lipidit)

**Sulatus:**

**Määrä:**

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Tehtävät analyysit**

**Poiminta:** Poimittu

**Putket:** SVTD S131-S136

**Tulokset:** Analyysit valmistuneet

## **14.8.019 (T2\_034) EKG-parametrien sekä kaulavaltimoiden muutosten yhteys IL-1 -geenin vaihteluun Terveys 2000 -tutkimusaineistossa**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.3.008 EKG-parametrien sekä kaulavaltimoiden muutosten yhteys IL-1 -geenin vaihteluun Terveys 2000 –tutkimusaineistossa (07.12.2005, DNA-ryhmä 02.12.2005)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tiettyjen IL-1 geenien (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ja IL-1ra) vaihtelu assosioituu, kroonisiin tulehdussairauksiin, sydän- ja verisuonisairauksiin sekä ateroskleroosiin sekä

ultraäänitutkimuksella todettuun kaulavaltimoiden ateroskleroosiin. Interleukiini-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) on multipotentti proinflammatorinen sytokiini, jonka vaikutukset välittyvät usean mekanismin välityksellä. IL-1 geenien vaihtelu assosioituu IL-1 $\beta$  synteesiin. Kohonnut sydämen syketaso on itsenäinen riskitekijä kuolleisuuden sekä sairastavuuden suhteen. IL-1 $\beta$  pidentää koe-eläimistä eristettyjen sydänlihassolujen aktiopotentiaalın kestoa sekä pidentää refraktääriaikaa; vaikutus välittyy solukalvojen L-tyypin kalsiumkanavien inhibition välityksellä. Lisäksi IL-1 $\beta$  kiihdyttää sydämen sykenopeutta. Vaikutusmekanismin on oletettu välittyvän lisääntyneen typpioksidin tuotannon kautta sen vaikuttaessa sydänlihassolujen sarkolemman L-tyypin kalsiumkanavien toimintaan. Muista proinflammatorisista sytokiineistä poiketen näyttää siltä, että IL-1 $\beta$  vaikutus sykkeen tihenemiseen on typpioksidista riippumatonta. Osa vaikutuksesta välittyy muutoksina  $\beta$ -adrenergisten reseptoreiden toiminnassa.

IL-1 geenialue analysoidaan 3-5 kB tarkkuudella. Tulosten perusteella estimoidaan tilastollisella menetelmällä populaation alleelien ja haplotyyppien frekvenssejä, kytKentäepätasapainoa sekä rekombinaation suhteen aktiivinen suhteellinen sijainti. Tuloksia verrataan digitaaliseen EKG aineiston syketasoon, intervaleihin ja amplitudiin. Selvitetään IL-1 geenien vaihtelun vaikutusta kaulavaltimoiden muutoksiin sekä yleensä kardiovaskulaariseen sairastavuuteen ja riskitekijöihin erityisesti. Alentuneen glukoosin siedon sekä diabeteksen hoitotasapainon vuorovaikutus IL-1 aktiivisuuden kanssa on syytä huomioida.

**Aineisto:** Terveys 2000 tutkimusaineisto (6000) sisältäen alaryhmän, joille on tehty kaulavaltimoiden UÄ-tutkimus (1500).

**Tekijät:** Julkaistavien artikkelien ensimmäinen kirjoittaja on LL Kari Luotola. EKG:tä käsittelevässä artikkelissa kirjoittajina lisäksi HYKS kardiologian klinikan edustajina LT Lasse Oikarinen ja dos Lauri Toivonen. KTL puolesta kirjoittajaluetteloissa: LT Anna Kattainen, prof Antti Reunanen, dos Markus Perola ja prof Veikko Salomaa. Lisäksi kaulavaltimoiden ultraäänitutkimusten tuloksia käsittelevässä julkaisussa kirjoittajina ovat myös dos Leena Moilanen, dos Terho Lehtimäki sekä dos Mika Kähönen (corresponding author).

**Aikataulu:** 2005-2007

**Julkaisumuoto:** väitöskirja, tieteellisiä artikkeleita kansainvälisissä julkaisuissa

**Osajulkaisut:**

1. IL-1 geenialue ja EKG-muutokset
2. IL-1 geenialue ja kaulavaltimoiden ultraäänimuutokset
3. IL-1 geenien Yhteys sydän- ja verisuonitauteihin ja riskitekijöihin

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Osin apurahoilla ja EVO-rahoilla. Tarvittaessa virkatyönä.

**Yhteistyö:** Kyseessä on HYKS kardiologian klinikan, TAYS:n ja KTL:n yhteistyö.

**Näytelaji:** DNA

**Tehtävät DNA-analyysit:** IL-1 alueen genotyyppitys, yht. n. 20 SNP:tä + 1 VNTR IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ja IL-1ra geeneistä, tehdään KTL molekyyliiläketieteen osastolla.

**DNA-analyyseissä käytettävät tekniikat:** Massaspektrometria (Sequenom)

**Tarvittavan DNA:n määrä:** n. 150 ng

**Kustannukset:** ”märkälabra” 35 000 -52 000 euroa

**Sulatus:**

**Tapausten valinta:** T2000 (30+) sekä SVT+D syventävän otoksen kaulavaltimoiden UÄ-tutkitut

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** Poimittu

**Putket:** DNA 12 / DNA 15

**Tulokset:** Näytteet luovutettu Genomikeskukseen

### **14.8.020 (T2\_042 ) Indoliamiini 2,3-dioksigenaasi (IDO) –välitteinen immuuniregulaatio ateroskleroosissa**

**Julkaisusuunnitelma:** 8.2.1.048 Indoliamiini 2,3-dioksigenaasi (IDO) –välitteinen immuuniregulaatio ateroskleroosissa (25.01.2006, DNA-ryhmä 08.03.2006)

**Tarkoitus:** Soluvälitteinen immunitetti on osallisena ateroskleroosin patogeneesissä, mutta sen tarkka merkitys on vielä avoin. Koe-eläinmallit ovat osoittaneet, että T solujen tuottamat sytokiinit IL-10 ja TGF- $\beta$ 1 ovat keskeisiä ateroskleroosin kehittymisen hidastumisessa. Näitä sytokiinejä erittää uusi, vielä puutteellisesti karakterisoitu T solualaryhmä, regulaattori T solut (Treg). Treg solujen induktioon ja toimintaan vaikuttaa keskeisesti tryptofaanikatabolia. Antigeeniä esittelevissä soluissa (APC) oleva entsyymi, indoliamiini 2,3-dioksigenaasi (IDO), hajottaa tryptofaania ja sen tason paikallinen lasku johtaa T soluproliferaation inhibitioon. IDO:n aktivaattoreina in vivo ovat todennäköisesti Treg solut. TGF- $\beta$  ja IL-10 voisivat toimia sekä IDO:a tuottavien solujen kypsyttäjinä että myös Treg solujen toiminnan välittäjinä. Työryhmämme on äskettäin osoittanut, että verestä mitattu IDO-aktiiviteetti korreloi merkittävästi alkavaan ateroskleroosiin (M. Pertovaara, A. Raitala, M. Juonala, T. Lehtimäki, H. Huhtala, SS Oja, E. Jokinen, JSA Viikari, OT Raitakari, M. Hurme: Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme is a more potent predictor of atherosclerosis than C-reactive protein in young female adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study, käsikirjoitus lähetetty). Tämä löydös viittaa siihen, että Treg solut ovat osallisena ateroskleroosin patogeneesissä. Nyt tutkimuksemme tarkoituksena on analysoida sama asia iäkkäämpien aikuisten kohortissa sekä tutkia tunnettujen T solu/APC –interaktiossa toimivien geenien toiminta tässä mekanismissa. Geenejä, joiden voidaan olettaa vaikuttavan Treg solujen syntyyn tai funktioon ovat esim. CTLA4, CD28, ICOS, TGFB1, IL10, IL2, AIRE, T-bet. Tämä geneettinen analyysi suoritetaan käyttäen tavanomaista funktionaalinen polymorfia/assosiaatioanalyysiä.

**Aineisto ja menetelmät:** Terveys 2000 tutkimuksen SVT+D täydentävään tutkimukseen osallistuneet iältään 45-74 vuotiaat henkilöt (n=1500). Analysoimme siis IDO-aktiiviteetin korrelaation poikkileikkaustutkimuksessa kaulasuonten intima-paksuuteen, elastisuuteen ja endoteelin toimintaan sekä seurannassa ateroskleroosin kliinisiin manifestaatioihin. Tutkimme myös IDO-aktiiviteetin yhteyden ateroskleroosin klassisiin riskitekijöihin. IDO:n säätelyyn osallistuvien geenien polymorfiat (tarve 1-3 SNP/geeni) analysoidaan käytössämme olevalla ”high throughput” –teknologialla.

**Tekijät:** Prof. Mikko Hurme työryhmineen (dos. Marja Pertovaara, FM Annika Raitala). Yhteistyökumppaneina prof. (ma) Mika Kähönen ja prof. Terho Lehtimäki työryhmineen sekä SVT+D otoksen tutkijat.

**Aikataulu:** 2006-2008

**Julkaisumuoto:** Tieteellisiä alkuperäisartikkeleita kansainvälisissä sarjoissa

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Suoritettavista lisäanalyyseistä (IDO-aktiiviteetti, genotyyppaukset) vastaa M. Hurme ulkopuolisin apurahoin. Henkilömenot varmistettu jo vuodeksi 2006.

**Näytelaji:** DNA

**Tehtävät DNA-analyysit:**

**DNA-analyyseissä käytettävät tekniikat:**

**Tarvittavan DNA:n määrä:**

**Kustannukset:**

**Sulatus:**

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit: -**

**Verrokkien valintakriteerit: -**

**Poiminta:** Suurimmalta osin poimittu

**Putket:** S135-S136, DNA

**Tulokset:** Näytteistä 925 lähetetty, loppu odottaa jämäputkien paluuta, DNA-poimintaa ei ole suoritettu

#### **14.8.021 (T2\_050 )**

**8.2.1.053 Viimeaikaisissa Genome-wide association (GWA) tutkimuksissa löytyneiden sepelvaltimotautiin voimakkaasti assosioituvien uusien geenivarianttien yhteys kaulavaltimon varhaisiin ateroskleroottisiin muutoksiin (intima-media paksuus, elastisuus ja plakit) sekä ateroskleroosin vaaratekijöihin (08.07.2007)**

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkia poikkileikkaustutkimuksessa sekä myöhemmin arvioida etenevässä asetelmassa uusien GWA-tutkimuksissa (mm The Wellcome Trust Case Control Consortium; Nature 2007; 447:661-678; Samani NJ ym, New Engl J Med 2007, in press; McPherenson ym. Science 2007; 316: 1488-1491; Helgadottir A ym Science 2007; 316: 1491-1493 ) löytyneiden sepelvaltimotautiin assosioituvien geenipolymorfismien yhteyttä kaulavaltimon varhaisiin ateroskleroottisiin muutoksiin (intima-media paksuus, elastisuus ja plakit) sekä ateroskleroosin vaaratekijöihin. Tarkoituksena on tutkia noin 15-20 sepelvaltimotautiin vahvimmin assosioituneen polymorfismin (ainakin: SNP rs1333049, rs10757274 , rs2383206, rs10757278 ja rs2383207 kromosomista 9p21; SNP rs6922269, kromosomi 6q25.1; SNP rs4402960 kromosomi 3; SNP rs2943634, kromosomi 2q36.3; SNP rs599839, rs17465637, rs17672135, rs2516839; rs2073658, rs2774279; rs3737787, rs2516838 kromosomista 1; SNP rs17228212, kromosomi 15q22.33; SNP rs1994016 kromosomi 15q25; SNP rs501120, kromosomi 10q11.21; SNP rs7903146 ja rs4506565 kromosomi 10q25; SNP rs8050136 kromosomi 16) merkitystä varhaisten ateroskleroottisten muutosten synnyssä.

**Aineisto:** SVT täydentävään tutkimukseen osallistuneet, joille tehty kaulavaltimon ultraäänitutkimus. Esitämme, että geneettisiin analyysiin käytettäisiin ajan säästämiseksi pientä osaa tutkimussuunnitelman 8.2.1.037 DNA-näytettä (näyte jo Tampereella, ei haittaa oleellisesti suunnitelman 8.2.1.037 toteutusta).

**Tekijät:** prof Mika Kähönen, prof Terho Lehtimäki, prof Nilesh Samani, Ph.D. Martin Tobin ym.

**Aikataulu:** 2007 –

**Julkaisumuoto:** Erillisiä artikkeleita kansainvälisiin julkaisusarjoihin. Tulokset julkaistaan joko omana raporttinaan/raportteinaan tai yhdistämällä tulokset samaan raporttiin toisen populaation tulosten kanssa, riippuen löydöksistä ja hankkeen etenemisnopeudesta.

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Ulkopuolisella rahoituksella, PSHP:n EVO ym.

## **14.8.022 (T2\_052 )**

### **8.2.1.054 FKH ja LCT sydän- ja verisuonitaudeissa**

( )

**Tavoite:** . Selvittää familiaaliseen kombintoituun hyperlipidemiaan ja laktoosi-intoleranssiin yhdistettyjen SNPien yhteyttä sydän- ja verisuonisairauksiin ja niiden riskitekijöihin T2000-aineistossa.

**Aineisto:** Kaikki Suomen genomikeskuksessa jo olevat näytteet (n= noin 5200)

**Tekijät:** Kaisa Silander, Markus Perola, Leena Palotie, Veikko Salomaa, Kati Kristiansson

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Määrä:** : n. 5-10ng

**Tehtävät analyysit:** :

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:**

**Verrokkit:**

**Verrokkien valintakriteerit:**

**Poiminta:** Poiminta suoritettu

**Putket:** DNA12/DNA15

**Tulokset:** Analysoitu

## **14.9 Terveyskäyttäytyminen**

Ei pakastetutkimuksia vaativia julkaisusuunnitelmia

## **14.10 Toimintakyky**

Ei pakastetutkimuksia vaativia julkaisusuunnitelmia

## **14.11 Tules**

**14.11.001 (T2\_008) Reumatekijän (RF) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) määrittäminen Terveys 2000 -otoksen ja Mini-Suomi kohortin uusintatutkimuksen pakastetuista seeruminäytteistä.**

**Julkaisusuunnitelmat:** 11.2.001-11.2.004 (13.02.2003)

**Julkaisusuunnitelma 1:** 11.2.001 Seroposiivisen ja -negatiivisen nivelreuman esiintyvyyden ja niistä aiheutuvan haitan muutokset väestössä

**Tavoite:** Kuvataan reuman ja reumafaktorin prevalenssin muutoksia väestössä ja väestöryhmissä ja analysoidaan muutokseen vaikuttavia tekijöitä

**Aineisto:** T2000 (30+), terveystarkastukseen osallistuneet

**Tekijät:** Markku Heliövaara (KTL), Tuula Korpilähde (projektitutkija), Kimmo Aho

**Julkaisusuunnitelma 2:** 11.2.002 Reumatekijän determinantit väestössä (13.2.2003)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkitaan tupakan, kahvin, allergian, erilaisten työhön liittyvien altisteiden yhteyttä reumatekijän esiintyvyyteen

**Aineisto:** T2000 (30+), terveystarkastukseen osallistuneet (6300+400), Mini-Suomi –kohortin uusintatutkitut (900 seeruminäytettä)

**Tekijät:** Markku Heliövaara (KTL), Tuula Korpilähde (projektitutkija), Kimmo Aho, Timo Palosuo

**Julkaisusuunnitelma 3:** 11.2.003 Reumatekijän esiintyvyyden alue-erot Suomessa (13.2.2003)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkitaan itä-länsieroa ja sen syitä

**Aineisto:** T2000 (30+), terveystarkastukseen osallistuneet (6300+400), Mini-Suomi –kohortin uusintatutkitut (900 seeruminäytettä)

**Tekijät:** Markku Heliövaara (KTL), Tuula Korpilähde (projektitutkija), Kimmo Aho, Timo Palosuo

**Julkaisusuunnitelma 4:** 11.2.004 Reumatekijän ennustearvo (Mini-Suomi –kohortin uusintatutkituilla) (13.2.2003)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkitaan reumatekijän pysyvyyttä/muuttumista yli 20 vuoden seurannassa, sitä määrittäviä tekijöitä ja siihen yhteydessä olevaa sairastuvuutta

**Aineisto:** Mini-Suomi –kohortin uusintatutkitut (900 seeruminäytettä)

**Tekijät:** Markku Heliövaara (KTL), Tuula Korpilähde (projektitutkija), Kimmo Aho, Timo Palosuo

**Näytelaji:** Seerumi

**Sulatus:** sulattamaton

**Määrä:** 1,0 ml

**Tehtävät analyysit:** S-reumafaktori, CRP

**Analyysitekniikat:**

**Tapausten valinta:** Terveystarkastukseen osallistuneet

**Verrokkit:** -

**Verrokkien valintakriteerit:** -

**Poiminta:** Tehty ja lähetetty

**Putket:** S34

**Tulokset:** Analyysit ovat valmistuneet

**14.11.002 (T2\_039 ) Liikuntaelinsairauksiin liittyviä geneettis-epidemiologisia tutkimuksia**

**Julkaisusuunnitelma:** 11.2.028 Liikuntaelinsairauksiin liittyviä geneettis-epidemiologisia tutkimuksia (01.06.2005, päivitetty versio 08.03.2006 / DNA-ryhmä 13.01.2005, päivitetty versio 08.03.2006)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkia polymorfisten kandidaattigeenien yhteyksiä liikuntaelinsairauksien eri fenotyyppeihin (selkärangan ja nivelten oireisiin, klinisiin syndroomiin ja sairaalahoitoon johtaneisiin sairauksiin). Tutkia, muovaako yksilöllinen geneettinen alttius fyysisen työkuormituksen, työstressin ja depression, elintapojen sekä verenkiertoelinsairauksien fysiologisten riskitekijöiden liikuntaelimistöön kohdistuvia vaikutuksia. Tutkia liikuntaelimistön monisairastavuuden geneettistä taustaa.

**Aineisto:** Erityisesti sytokiinigeenien osalta pyritään analysoimaan koko aineisto ja siinä tarkastelemaan geenimuotojen yhteyksiä yllä mainittuihin fenotyypiryhmiin. Muiden geenien osalta muodostetaan lisäksi tapaus-verrokki -asetelmia, esimerkiksi:  
1. Tapaukset: kliinisesti todettu varma iskias (n = 170), verrokkit (2-3 per tapaus): ei klinisiä löydöksiä selässä, ei merkittävää selkäoirehistoriaa tai todettuja selkäsairauksia. Verrokkit valitaan kaltaistettuna iän, sukupuolen ja mahdollisesti asuinalueen mukaan.  
2. Aineiston seuranta sairaaloiden hoitoilmoitusrekisterin avulla. Tapaukset: selkäsairaudesta takia sairaalahoitoon joutuneet (jako välilevyperäisiin ja muihin diagnooseihin), verrokkit (samat kuin kohdassa 1).

**Tekijät:** Työterveyslaitos: Päivi Leino-Arjas, LT, dos., Svetlana Solovieva, FT, Hilka Riihimäki, LKT, prof., Leena Kaila-Kangas, VTM, Ari Hirvonen, FT, dos., projektitutkija NN  
Kansanterveyslaitos: Markku Heliövaara, LKT, dos.

**Aikataulu:** 2006-2010

**Julkaisumuoto:** Kansainvälisiä tieteellisiä artikkeleja. Mahdollisesti myös väitöskirja.

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Ulkopuolista rahoitusta on haettu Suomen Akatemialta ja Signe ja Ane Gyllenbergin Säätiöltä 1/06 geenianalyysiin (laboratoriohenkilöstön palkkaukseen, reagensseihin) ja projektitutkijalle (tohtoriopiskelijalle). Virkatyönä suunnittelu-, ohjaus- ja kirjoitustyötä.

**Yhteistyö:** T2000 TULES-tutkimusryhmä, T2000 verenkiertoelinsairauksien tutkimusryhmä (LL Kari Luotola, prof. Veikko Salomaa, prof. Antti Reunanen), Prof. Leena Ala-Kokko ja FT Minna Männikkö, Lääketieteellisen biokemian ja molekyylibiologian laitos, Oulun yliopisto

**Tehtävät DNA-analyysit:** Noin 30 SNP-tyyppistä polymorfiaa geeneissä IL-1, IL-6, IL-10, TNF-alfa, TGF-beta, MMP-3, COL2A1, COL9A2 ja COL9A3, COL11A2, asporiini, CILP, VDR, ER

**DNA-analyyseissä käytettävät tekniikat:** PCR (TaqMan)

**Tarvittavan DNA:n määrä:** 300 ng/näyte

**Kustannukset:** laboratoriotyöntekijän palkkaus (3 v), reagenssikulut n. 35 000 €

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Poiminta:** Tilaus on tullut. Tehdään, kun MLO:n työtilanne sallii

**Putket:** DNA 12, DNA 15

**Tulokset:**

## 14.12 Syöpä

Ei pakastetutkimuksia vaativia julkaisusuunnitelmia

## 14.13 Ruoan käyttö ja ravinnon saanti

Ei pakastetutkimuksia vaativia julkaisusuunnitelmia

## 14.14 Muut

### 14.14.001 (T2\_047) Ihmisen pituuskasvun geneettinen tausta

(11.1.2007)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Pituuskasvun geneettisen tutkimisen taustana on pyrkiä kehittämään menetelmä monitekijäisten sairauksien ja ominaisuuksien geenien löytämiseksi. Olemme onnistuneet löytämään pituuskasvuun assosioituvan geenin isossa perheaineistossa. Tutkimuksen tarkoituksena on replikoida assosiaatio sekä tarkastella löydöksen populaatioimpaktia T2000 aineistossa. Alleelifrekvenssien ja genotyypin tuottaman pituuseron mukaan arvioitu tutkimusasetelman voima T2000 aineistossa on yli 0.90.

**Aineisto:** aikuiset yli 20-vuotiaat

Tutkimusta varten tarvitaan T2000 aineistosta pituus, ikä, sukupuoli ja kyselylomakkeista taustatietoja mahdollista kovariaattianalyysiä ja/tai mahdollista stratifikaatiota varten seuraavista kohdista: BA. Koettu terveys ja pitkäaikaissairastavuus, BB. Sairauksien hoito. CB. Lapsuuden elinolot, FB. Tupakka

**Tekijät:** KTL:n molekyyli lääketieteen osastolta Johannes Kettunen, Markus Perola ja Leena Palotie.

**Aikataulu:** 1.1.2007-1.6.2007.

**Julkaisumuoto:** Tuloksia käytetään tieteellisen artikkelin kirjoittamiseen joka kuuluu osatyönä Kettusen väitöskirjaan, jossa ohjaajina ovat Markus Perola ja Leena Palotie.

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** EU-rahoitus

**Yhteistyö:** Suomen genomikeskus/Aarno Palotie

**Tehtävät DNA-analyysit:** 5 SNP genotyyppiä Sequenomilla

**Tarvittava DNA:n määrä:** 5ng, tarkoituksena on käyttää jo olemassa olevia laimennoksia.

**Kustannukset:** Ei kustannuksia T2000

**Näytelaji:** DNA

**Sulatus:**

**Poiminta:** Tilaus ei ole tullut

**Putket:**

**Tulokset:**