

Ihmisgenetiikka

Luento 1

Mietintään (1. luento)

1. Miksi alkuvaiheen raskaudet usein päättyvät keskenmenoon?
 - a. Kromosomipoikkeumat
2. Miksi G-raidoituksen keksiminen oli tärkeää?
 - a. Uniikit raidat, kromosomit tunnistettavissa raitojen perusteella
3. Miten meioosi ja mitoosi eroavat toisistaan?
 - a. Mitoosi = normaali solun jakautuminen, Meioosi = sukusolut
4. Mitä eroa on naisen ja miehen meioosilla?
 - a. Naisen sukusolujen meioosi alkaa jo sikiövaiheessa, pysähtyy ja menee loppuun vasta kun munasolu hedelmöittyy. Miehen spermatogeneesi jatkuu puberteetistä eteenpäin.
5. Ovatko toiset trisomiat yleisempiä kuin toiset?
 - a. Ei, mutta muut kuin 13, 18 ja 21 trisomiat johtavat kuolemaan ennen syntymistä.
6. Mitä tarkoittaa balansoitu translokaatio? Miten se vaikuttaa kantajaansa?
 - a. Tapahtuu katkeama kromosimissa ja kahden kromosomin välillä vaihdetaan geneejä menettämättä informaatiota.
7. Miksi henkilö jonka tietyn kromosomin molemmat kopiot ovat isältä/äidiltä on sairas?
 - a. Koska geenialue on metyloitunut naisella ja toimiva miehellä, jos lapsi saa kaksi metyloitunutta tai kaksi toimivaa on lapsella poikkeava fenotyyppi.

Kromosomistomutaatiot

Polyploidia: haploidisen kromosomiston kerrannainen. $3n = 69$, triploidia.

Autoploidia: sama kromosomisto moninkertaistuu (syöpä)

Alloploidia: kromosomisto peräisin eri lajeista.

Kromosomimutaatiot

Aneuploidia: yksittäisten kromosomien lukumäärämuutokset, syntyy meioosin 1. tai 2. jakautumisessa -> **nondisjunktio**. Kromosomipoikkeuksien todennäköisyys lisääntyy äidin iän myötä.

1. **monosomia** (yksi kromosomi puuttuu)
2. **trisomia** (yksi ylimääräinen kromosomi, suurin osa syntyy oogeneesin aikana, M1) Sukupuolikromosomien aneuploidiat yleisiä verrattuna autosomioiden aneuploidioihin.
 - a. **Trisomia 13, Patauin oireyhtymä.** Huuli-suulakihalko, vaikea kehitysvammaisuus, vaikea sydänvika, aivojen poikkeavaisuus.
 - b. **Trisomia 18, Edwardsin oireyhtymä.** Kehitysvammaisuus, kehityshäiriöt (sydänvika), yli 90% kuolee ensimmäisen elinvuotensa aikana.
 - c. **Trisomia 21, Downin oireyhtymä.** Kehitysvammaisuus, kehityshäiriöt, tyypilliset kasvonpiirteet (leveä pää, pyöreät kasvot), synnynnäiset sydänvikat.
 - d. **45, X, Turnerin oireyhtymä.** Matala hiusraja, ei puberteettia, surkastuneet munasarjat, lyhyt.
 - e. **47, XXX, naiset.** Normaaleja, ei periytyvää.
 - f. **47, XXY, Klinefelterin oireyhtymä,** ylimääräinen X-kromosomi inaktivoituu somaattisissa soluissa. Kivesten kehittyminen häiriintynyt, murrosikä viivästynyt ja jää vaillinaiseksi. Hedelmätön.
 - g. **47, XYY, mies,** normaalia pitempi, normaali.

Kromosomien rakennemuutokset

Translokaatio: Kahdessa kromosomissa syntyy katkos ja kromosomit vaihtavat osia, vastavuoroinen.

- Balansoitu (Robertsonin) translokaatio: kromosomimateriaalia ei tule lisää, eikä sitä katoa. Tapahtuu sentromeerin kohdalta.

Deleetio: Kromosomin sisältä tai sen päästä puuttuu pala.

- Cri du chat (kissanhuuto) –oireyhtymä: Itku kuulostaa kissan ääntelyltä, pieni kurkunpää/lyhyet äänijänteet, psyykkinen kehitys hidastunut, livästä vaikea kehitysvammaisuus. Deleetio kromosomissa 5p13.
- CATCH22-oireyhtymä. Synnynnäinen sydänvika, suulakihalkio, kalsiumvajausta, kateenkorva puuttuu, kasvopiirteet.
- Williamsin oireyhtymä: (MAD) Pienikasvuisuus, oppimisvaikeudet, kehitysvammaisuus. Sydän-/verisuoniongelmat, täydellinen sävelkorva

Duplikaatio: Pala kromosomia on kahdentunut.

Inversio: Kromosomin sisällä tapahtuu kaksi katkosta ja välissä oleva pala kääntyy.

Amplifikaatio: Geenijaksojen monistuminen. -> Peräkkäiset kopiot kromosomissa.

- Fragile X –oireyhtymä. Korkeataajuuksinen monistuminen Xq27 alueella. -> Katkos X-kromosomissa. Yleisempi pojilla kun tytöillä. Vaikea kehitysvammaisuus. Ylivilkkaita, autistisia piirteitä. Pitkänomaiset kasvot, isot korvat.
- Myös Huntington (huntingtin)

Uniparentaalinen disomia ja Imprinting

UPD: Molemmat vastikromosomit samalta vanhemmalta. Syntyy esim. kun trisomia korjautuu nondisjunktiolla tsygootin mitoosissa tai hedelmöityksessä. Aiheuttaa kehityshäiriöitä.

Imprinting: Geenin ilmentyminen riippuu siitä onko se periytynyt isän vai äidin kautta. Leimaantumalla säädellyt geenit ovat inaktiivisia.

- Kromosomin 15 maternaalinen -> **Prader-Willin oireyhtymä**
 - o Kehitysvammaisuus, liikalihavuus, lyhyt.
- Kromosomin 15 paternaalinen -> **Angelmanin oireyhtymä**
 - o Vaikea kehitysvammaisuus, ylaktiivinen, iloinen.

Luento 2

Mietintään (Luento 2.):

1. Miksi X- ja Y-kromosomit parituvat meioosissa?
 - a. Kummankin kärjessä on pseudoautosomaalinen alue, jossa konjugaatio/crossover tapahtuu.
2. Voiko ihmisellä olla kaksi Y-kromosomia?
 - a. Ei, X-kromosomi sisältää suuren osan ihmisen kehitykseen tarvittavista geeneistä. Y-geenissä vain kivesten kehittymiseen tarvittava tieto ja SRY-alue joka määrittää miessukupuolen.
3. Miten naisella voi olla XY-karyotyyppi?
 - a. Jos Y-kromosomista puuttuu SRY-alue.
4. Mitä tarkoittaa hemafridiitti?
 - a. SRY deletoitunut osasta soluja tai solut kimeerasia 46 XY/XX.
5. Miten ei-koodattavan DNA:n mutaatio voi aiheuttaa muutoksen ilmiösuun?
 - a. Jos mutaatio säätelyalueella: geenin ilmenevyys, jos intronissa: voi muuttaa silmukointia.
6. Miksi yhden emäksen deleetio on vakavampi kuin kuuden emäksen deleetio?
 - a. Lukuraami siirtyy. Kaikki siitä seuraava tieto on luettu vääräksi aminohapoiksi.
7. Mikä on yleisin kääpiökasvuisuutta aiheuttava oireyhtymä?
 - a. Akondroplastia.
8. Mikä vaikuttaa Huntingtonin taudin sairastumisikään?
 - a. Hermoston progressiivinen rappeutuminen.

Ihmisen sukupuolen määräytyminen

X- ja Y-kromosomeissa on pseudoautosomaalinen alue konjugaatio ja crossover.

Y-kromosomissa on TDF-alue ja SRY-geeni. Muut miehen fenotyyppistä kehitystä ohjaavat geenit sijaitsevat X-kromosomeissa ja autosomeissa.

X-kromosomin inaktivaatio

Joka solussa toinen X-kromosomi inaktivoituu -> Barr kappale. Inaktivoituminen on satunnaista, nainen on toimivien X-kromosomien suhteen mosaiikkimainen jolloin X-kromosomin geenivirheet ovat naisella lievempiä kuin pojilla.

Inaktivoituminen = Histoniin deasetyloivat -> Metyloituvat.

XIST-geeni on toiminnassa inaktivoituneessa X-kromosomissa ja toimimaton aktiivisessa X-kromosomissa. XIST-geeni käynnistää inaktivoitumisprosessin!

Sukupuolikromosomien poikkeavuudet

Joskus X:n ja Y:n välinen crossin over osuu yhtäläisosan sijasta erilaisosan alueelle niin, että SRY-geeni joutuu X-kromosomin puolelle. Tällöin syntyy XX-mies (tai XY-nainen).

- **46, XX miehet.** Y-kromosomin geenit siirtyneet X-kromosomiin. Klinefelterin miesten kaltaisia (hedelmätön, myöhästynyt puberteetti, kivesten kehitys keskeytynyt)
- **46, XY naiset.** SRY-alue deletoitunut tai X-kromosomissa resessivisesti periytyvä androgeenireseptorin puute. Keskimäärin pitempiä naisia, munasarjat puuttuvat.
- **46 XX, 46 XY** –hermafrodiitti. Infertiliteetti, sukupuolten epämuodostuma. SRY deletoitunut osasta soluja TAI Chimera 46 XX, 46 XY (molemmat läsnä).
- **Pseudohermafrodiitti:** Virheitä hormoniviestintää koodaavissa geeneissä. Esim. Mies: testosteronisynteesi häiriintynyt. Nainen: Adrenaliiniylituotanto.

Mutaatiotyypit

Säteily (Röntgen, Radioaktiivinen), Kemialliset mutageenit, Kopiointivirheet, Reaktiiviset molekyylit (happiradikaalit)

Pistemutaatio

- Missense mutaatio: aminohappokodoni vaihtuu toiseksi. esim. AGT -> ATT.
- Nonsense mutaatio: aminohappokodoni muuttuu lopetuskodoniksi.
- Sense (silent) mutaatio, kodonissa vaihtuu yksi nukleinihappo, mutta koodattava aminohappo ei muutu.
- Splice site mutaatio: konservoitunut silmukointisignaali muuttuu.

Deleetio: Häviämä, DNA-jakso puuttuu. Geeni puuttuu, proteiini vääristynyt, säätelyalue puuttuu, väärä silmukointi.

Duplikaatio: Kahdentuma, DNA-jakso on kahdentunut. Liikaa geenituotetta.

Insertio: Sekvenssiin on liittynyt ylimääräinen DNA-jakso. Geenin luenta muuttuu virheelliseksi, aminohappo vääristynyt.

Amplifikaatio: Monistunut DNA-jakso, Koodaavalla alueella/Säätelyalueella.

Periytymisestä

Monogeeninen ominaisuus = yhdestä geenistä johtuva.

Dominantti periytyminen

Yksi viallinen alleeli aiheuttaa sairauden, riski sairastua 50%.

- **Dominantti negatiivinen:** Mutatoitunut proteiini haittaa/estää normaalin proteiinin toimintaa.
- **Haploinsuffiensi.** Vain toinen alleeli tuottaa toimivaa proteiinia, ei riitä solun toimintaan. (CATCH22)

Dominantisti periytyvät taudit

Marfanin oireyhtymä: Sidekudossairaus, sidekudos haurasta ja venyvää. Nivelet yliliikkuvia, likinäköisyys yleistä. Aortan seinämä on heikko. Mutaatio fibrillin-geenissä. "Dominantti negatiivinen" = mutatoitunut estää normaalin proteiinin toimintaa.

Akondroplastia: Ei ruston muodostusta, pitkien luiden rustojen kasvu- ja luutumishäiriö. Iso pää, korkea otsa, lyhyet raajat. (De Novo)

Hutchinson-Gilfordin progeriaoireyhtymä: Ennenaikainen vanheneminen. Vanheneminen etenee noin 7 kertaa nopeammin kun terveillä henkilöillä. Potilaille kehittyy vaikea valtimoverikovettumistauti, etenkin sepelvaltimoihin ja aivojen valtimoihin. (De novo)

- Tautimutaatiot LMNA-geenissä, joka koodaa tumalevyproteiinia. 90% Pistemutaatio LMNA-geenissä (sytosiini -> tymiini) -> silmukointikohdan aktivoituminen -> 150 nt puuttuminen mRNA:sta.
- o Syntyntä proteiinia ei voida käsitellä kunnolla ja kerääntyy solutumaan.

Toistojaksosairaudet

Trinukleotiditoistojaksojen amplifikaatiosta johtuvat taudit:

Amplifikaatio koodaavalla alueella:

- **Huntington (AD).** Neurologisia oireita, liikehäiriöitä, dementiaa. oireet alkavat kesi-iässä ja johtavat kuolemaan noin kymmenessä vuodessa.
- o Toistojakson laajentuma Huntingtin-geenissä. Mutaation seurauksena syntynyt pitkä polyglutamiini jakso aiheuttaa proteiinin aggregoitumista, joka hajoitetaan toksiseksi tuotteeksi -> hermosolujen kuolema.
- **Spinobulbaarinen lihasatrofia, SBMA (Kennedyn tauti)**
- o X-kromosomissa resessiivisesti periytyvä liikehermoja rappeuttava sairaus. Puhkeaa yleensä aikuisiässä, useimmiten 40-50 vuoden jälkeen ja esiintyy lähinnä miehillä.
- Etenevä lihasheikkous, surkastuminen. Kasvojen ja suun alueen lihasten nykiminen.

Amplifikaatio intronissa:

- **Myotoninen dystrofia (DM).** Liiallinen lihasjännitys, distaalisten lihasten surkastuminen. Rytmihäiriötaipumus.
- o DM1: vaikeutuu siirtyessä sukupolvesta toisen (antisipaatio). Toistojakson laajentuma 50-4000. Toistojaksot mRNA:ssa, mutta ei transloida proteiiniksi -> kertyy tumaan, interaktoi geenejä negatiivisesti säätelevän RNA:n sitoutuvan proteiinin (CUG-BP) kanssa (???)
- o DM2: Ei antisipaatiota, lievempi kuin DM1. Toistojaksojen lukumäärä 75-11000 (yleensä ~5000). Toistojaksot silmukoidaan pois.

Amplifikaatio säätelyalueella:

- **Fragile X.** Autismi, yleisempi pojilla kun tytöillä. Oireet ovat voimakkaammat pojilla kun tytöillä. Suuret korvat, hallitseva leuka, siniset silmät. Henkistä jälkeensä jääneisyttä. Johtuu trinukleotidimonistumasta X-kromosomissa, joka johtaa siihen että FMR1 geenin koodaama proteiini ei ekspressoitu.

Toistojakson kutistuma:

- **Fasio-Skapuo-humeraalinen-lihasdystrofia (FSHD)** Dominantti. Ensioireet lapsuudessa/varhaisessa aikuisiässä. Lapaluiden siirtymä, lihasheikkous painottuu kasvojen lihaksiin. Sairaus lievä, hitaasti etenevä, ei vaikuta eliniän pituuteen.
- o Toistojakson kutistuminen johtaa geenialueen hypometylatioon ja kromatiinirakenteen muutokseen. Monen eri geenin transkription säätely häiriintyy.

"(Tentti) Amplifikaatioiden aiheuttamat monogeeniset taudit"

Amplifikaatioiden aiheuttamat taudit voidaan jakaa eri osiin. Amplifikaatio voi olla koodaavalla alueella, kuten Huntingtonin taudissa. Toistojakson laajentuma tapahtuu huntingtin-geenissä, sen seurauksena syntyy pitkä polyglutamiinijakso, joka aiheuttaa proteiinin aggregoitumista soluihin. Kun proteiinia

hajoitetaan syntyy toksista tuotetta, joka johtaa hermosolujen kuolemaan. Huntingtonin tyypilliset oireet ovat neurologisia, liikehäiriöitä, dementiaa. Tauti puhkeaa keski-ikässä ja johtaa kuolemaan n. 10 vuodessa. Huntington-tautigeeni on dominantti.

Amplifikaatio voi tapahtua intronissa, kuten Myotonisessa dystrofiassa. eli etenevä lihasten surkastumistauti. Toistojaksojen lukumäärä määrittää taudin vakavuutta, lievemmissä tautitapauksissa toistoja on n.50-100 ja vakavissa 100-1000. Tauti jaetaan kahteen DM1 ja DM2, joiden mutatoitunut kohdegeeni ja kromosomi ovat eri, mutta johtavat samankaltaiseen tautiin.

Amplifikaatio voi tapahtua säätelyalueella. Fragile X.

Toisjakso voi kutistua...

Luento 3

Autosomaalinen resessiivinen tauti

Tauti ilmenee vain kun molemmat alleelit kantavat tautimutaattoria. Tauti esiintyy samanlaisena molemmilla sukupuolilla.

Kystinen fibroosi (yhden kodonin deleetio -> yksi aminohappo vähemmän)

Yleisin tappava perinnällinen tauti länsimaissa.

Kloridi-ionikanavat ovat vialliset tai puuttuvat potilailla. Kloorin kuljetus soluun/ulos häiriintynyt: osmoottinen tasapaino epänormaali -> sitkeää limaa muodostuu keuhkoihin, haimaan, ruuansulatuskanavaan. -> Herkkyys bakteeritulehdukselle.

- Jatkuva antibioottihoito.
- Rinnan taputtaminen saa lapsen yksimään.

Fenyyliketouria (PKU)

Synnyynnäinen entsyymihäiriö, hoitamattomana johtaa vaikeaan älylliseen kehitysvammaisuuteen. Fenyylialaniinia ei hajoiteta oikein -> lisääntynyt fenyylialaniinipitoisuus veressä. -> Suuri pitoisuus fenyylialaniinia aivoissa, estää muiden proteiinien sisäänottoa -> hermovälittäjäaineiden synteesi estyy (dopamiini, serotoniini).

- Fenyylialaniininiukka ruokavalio.

Tay-Sachs tauti (Voi johtua mikroleetiosta)

Viallinen entsyymi ei pilko tiettyjä lipidejä aivoissa -> keertymä lysosomeihin -> aivorappeuma. Kuolevat muutaman kk ikäisinä.

Sirppisolanemia

- Punasolujen hemoglobiinin muoto muutunut -> punasolut sirppimäisiä -> aiheuttavat helpommin veritulppia, kerääntyvät pernaan.
- Lisääntynyt vastustuskyky malariaa kohtaan.

X-kromosomaalisesti periytyvät sairaudet

Resessiiviset:

Puna-vihersokeus (XR)

Punasokeus: Punaherkkien tappilajien vajaatoiminta, kyvyttömyys erottaa punainen väri vihreästä.

A-hemofilia (XR)

Hyytymistekijän vajaavuudesta johtuva verenvuototauti.

"Yksi geeni, kaksi sairautta."

Duchennen ja Beckerin lihasdystrofiat (XR)

Tautimutaatiot dystrofiinigeenissä (X).

- Duchennen lihasdystrofia on vaikea lihastauti, jossa dystrofiini puuttuu kokonaan.
- Beckerin lihasdystrofia on lievempi, dystrofiini on viallinen potilaan lihaksistossa.

Dystrofiini on osa lihaksen solukalvolle sijoittuvaa dystrofiini-glykoproteiini-kompleksia, jonka tehtävä on lujittaa solukalvoa ja suojata lihassäitettä vahingoilta/nekroosilta. Toimii myös signaalinvälittäjänä.

Dystrofiinigeeni on suurin tunnettu ihmisgeeni.

Duchenne

- Ensimmäiset oireet leikkiiässä: Paksut pohkeet, notkoselkä, skolioosi, lihasheikkous eteen -> pyörätuoliin n. 10 vuotiaana. -> Hengityslihakset heikkenevät.
- Johtuu frameshiftistä.

Becker

- Lihasten heikkous/surkastuminen alkaa n. 12 vuotiaana. Lievempi taudinkuva kun Duchennessä.
- In-frame mutaatio.

"(Tentti) Kuivaile kaksi X-kromosomaalista tautia ja niiden molekyyligenetiikkaa"

Duchennen ja Beckerin lihasdystrofiat. Duchennessä frameshift mutaatio koodaavassa geenissä tekee koko proteiinista hyödyttömän, toimimattoman. Lihaksistossa ei ole dystrofiinia laisinkaan. Beckerissä on kyseessä in-frame mutaatio, tauti on huomattavasti lievempi ym.

Dominantit:

Harvinaisia, tytöt ja pojat sairastavat. Ei koskaan periydy sairaan miehen pojalle.

X-kromosomaalinen hypofosfateminen riisitauti

- X-kromosomaalinen dominantti. D-vitamiinin aineenvaihduntahäiriö. Fosforin puutostila.

Yhteenveto / monogeeniset ominaisuudet:

Autosomaalinen dominantti tauti

- ☐ Marfanin oireyhtymä; fibrillin-1-geeni (15q21)
- ☐ Akondroplasia; *FGFR3*-geeni (4p16)
- ☐ Hutchinson-Gilfordin progeria; lamin A (1q21)
- ☐ Huntingtinin tauti; huntingtin-geeni (4p16)

- Myotoninen dystrofia, DM1 & DM2 (*DMPK* & *ZNF9*)
- Fasio-skapulo-humeraalinen lihasdystrofia, FSHD (4q35)

Autosomaalinen resessiivinen tauti

- Kystinen fibroosi; *CFTR*-geeni (7q31)
- Fenyyliketonuria; *PAH*-geeni (12q22)
- Tay-Sachin tauti; *HEXA*-geeni (15q23)
- Sirppisoluanemia; beta-globiini-geeni (11p15)

X-kromosomaalinen tauti

- Puna-vihersokeus
- A-Hemofilia
- SBMA (Kennedyn tauti); AR1
- Duchenne/Becker; dystrofiinigeeni (Xp21)
- X-kromosomaalinen hypofosfateminen riisitauti; *PHEX*-geeni (Xp22)

Mitokondriaalinen periytyminen

Mitokondrioiden geenit siirtyvät vain munasolun mukana, äidiltä -> lapselle. Mitokondrionaalisesti periytyviä tauteja tunnetaan suht. vähän.

Hereoplasmia: Normaali solu on homoplasminen, mutta kun solun mitokondrio mutatioituu siitä tulee heteroplasminen
-> 70% mutanttimitokondrioita = sairas

Mitokondriaaliset taudit: Aivot & Lihakset

Farmakogenetiikka

Sama lääke – eri ihmisillä eri vaste. Syy usein geneettinen.

Farmakogenetiikka = geenien vaikutus lääkkeiden tehoon ja sivuvaikutuksiin.

Farmakogenomiikka = lääkkeiden ja genomin yhteisvaikutus.

Farmakokinetiikka = lääkkeiden metabolia

Farmakodynamiikka = lääkkeiden ja vastaanottajamolkeylien interaktio

Lääkkeiden metabolia

Imeytyminen suolistossa -> verisuoniin -> hajoitus (maksa)

Poistuminen: Keuhkot, munuaiset, sappi

Kinetiikka: Lääkevasteissa eroja, erot jatkuvia tai epäjatkuvia

Lääkevaste vs. genotyyppi, esimerkkejä.

Isoniatsidi, tuberkuloosi, NAT2-genotyyppi

- ”Hidas” genotyyppi. Normaalisti Isoniatsidi imeytyy suolistoon nopeasti, mutta NAT2-genotyypillä korkea isoniatsidipitoisuus säilyy veressä -> ääreishermoston tulehdusreaktio, maksavaurio.

Sukkinyylikoliini, lihasrentoutus, CHE1

- Sukkinyylikoliini: 2-3min lihasrelaksaatio, käytetään intuboinnin aikana anestesia-aineena. CHE1-genotyypillä relaksaatio jatkuu yli tunnin, koska CHE1 koodaa hajottavaa entsyymiä jota on liian vähän -> hengittämättömyys eli apnea.

Primakiini, malaria, G6PD

- Pentoosifosfaattireitti -> G6PD katalysoi NADPH. NADPH mm. suojaaa oksidatiiviselta stressiltä. Punasoluilla ei mitokondrioita -> pentoosifosfaattireitti välttämätön. Malarialääke Primakiini aiheuttaa apunasolujen hajoamista.
- G6PD-defisienssi yleistä malaria-alueilla.

Kumariini, antikoagulantti, eg. warfarin, CYP2C9

- Kumariinipohjaiset veren hyytymisen estäjät esim warfarin = K-vitamiinin antagonisti. (K-vitamiinia tarvitaan veren hyytymiseen) – CYP2C9 on maksan entsyymi, hajottaa n. 15% lääkkeitä. Mutaatioilla alentunut entsyymiaktiivisuus. -> annostelun pitää olla erilaista, jottei keräydy

Anestesia-lääkkeet, RYR1

Tiopuriini, leukemia, TPMT

- Tiopuriineja käytetään leukemian hoitoon, autoimmuunisairauksissa ja elinsiirtojen immuunivasteen alentamiseen. TPMT: katalysoi tiopuriinien inaktivaation verisoluissa. -> defisienssi johtaa keräytymiseen veressä.

Syöpähoidon tehokkuus

n.1/3 rintayövistä: yliekspressoitu HER2/neu geeniä (amplifikaatio)

- HER2 on solukalvon pinnan reseptori, joka säätelee solun jakaantumista. Yliekspressio vaarallista. Herception vasta-aine sitoutuu HER2-reseptoriin ja estää jakautumista.

Epidemal Growth factor receptor (EGFR) usein yliekspressoitu syöpäsoluissa, esim 40-80% tietystä keuhkosyövästä (non-small cell lung cancer)

- Hoito tehokkaita vain EGFR positiivisissa kasvaimissa.

Yksilöllinen syöpäterapia

- kasvaimen geenieskpressioprofiilin analysointi, sensitiivinen/resistentti tietyille syöpälääkkeille?

Luento 4

Suomalainen tautiperimä

Mikondrionaalinen DNA, Y-kromosomi sopivat geneettisten erojen etsintään, koska vanhempien geenit eivät niissä sekoitu keskenään vaan siirtyvät muuttumattomina jälkeläisille.

- Muodostavat pitkiä perimälinjoja joita voidaan seurata tuhansien vuosien taakse.
- Populaatiot joilla tavataan sama geenimuunnos ovat joskus olleet tekemisissä toisiinsa tai niillä on ollut yhteinen alkuperä.
- Suomalaisten mtDNA lähes identtinen muiden eurooppalaisten kanssa. Y-kromosomien yksityiskohtainen vaihtelu on paljon vähäisempää kun ulkomaisilla ryhmillä. -> pullonkaula.
- suom. Y-kromosomi on itäistä perimää. (Yhdellä geenipoikkeamalla kaksi muotoa). C-mutaatio kuuluu laajempaan geenien kokonaisuuteen, josta käytetään nimeä HG16. Yleinen myös suomalais-ugrilaisilla kansoilla (painoittuu itäsuomeen) Länsisuomessa on länsieurooppalaista HG2-tyyppiä.

Suomalaisessa tautiperimässä

- Harvinainen valikoima geenejä
- Kansallinen, alueellinen eristyneisyys. Paikkauskollisuus.
- Lasketaan perinnölliset taudit joita Suomessa on paljon ja maailmalla vähän.
- Muualla maailmalla yleiset taudit kuten Huntington, kystinen fibroosi ovat erittäin harvinaisia suomessa.

36 perinnöllistä sairautta, johtuvat yhden geenin mutaatiosta

- 32 autosomaalisesti resessiivistä tautia
- Kaksi autosomaalisesti dominanttia tautia
- Kaksi X-kromosomaalisesti periytyvää tautia
- Suurin osa tulee näkyviin lapsuusiässä, jopa vastasyntyneillä.

- 3-4 epämuodostumaoireyhtyä, 2 luustosairautta
- 10 sairautta aiheuttaa näkövammaisuutta
- 10 sairautta aiheuttaa kehitysvammaisuutta
- 2 aiheuttaa kuulovammaisuutta

Haplotyyppit ja mutaation ikä (haplotyyppi = kahden lokuksen geenien ryhmä, joka peritään yhdessä)

- Haplotyypeistä voidaan arvioida mutaation ikä, eli monta sukupolvea on kulunut siitä kun mutaatio tuli perustajaväestöön
- Haplotyyppi lyhenee sukupolvesta toiseen
- Kuinka pitkä alue kromosomista geenin kantajilla on yhteistä

Synnynnäinen nefroosi

Lapsi syntyy ennenaikaisena, pienipainoisena, suuri istukka. Runsaasti valkuaisaineita virtsassa. Hoidetaan munuaisensiirrolla.

- Autosomaalinen resessiivinen.
- Proteiinit pääsevät alkuvirtsaan, koska Nefriiniproteiini on häiriöitynyt.

Ennen syntymää tai heti sen jälkeen kuolemaan johtavat epämuodostumaoireyhtymät:

Hervan tauti (letaali synnynnäinen kotraktuurioireyhtymä) 9q34

- o Resessiivinen motoneuronitauti: Sikiö täysin liikkumaton kohdussa, kyynärnivelet koukussa, polvet yliojentuneet. Selkäytimen etuosan liikehermosolut puuttuvat melkein kokonaan -> surkastuneet lihakset. Menehtyy viimeistään 32. raskausviikolla.

Vuopalan tauti (letaali selkäytimen etusarvitauti) 9q34

- o Resessiivinen motoneuronitauti: Samankaltainen kun Herva, lievempi. Nivelten jäykistymät, pieni leuka. Liikehermosolut ja lihakset surkastuneet, ei yhtä laajasti kun Hervassa. Elinikä hiukan alle 2kk hengityskoneessa.

Hydroletalus-oireyhtymä

Meckelin oireyhtymä

Kehitysvammaisuutta aiheuttavat taudit (lysosomaalisia kertymäsairauksia)

AGU, Aspartyyli-glukosaminiurea 4q32

- o Oireet leikki-iässä, vähitellen pahenevaan kehitysvammaisuuteen johtava aineenvaihduntasairaus. Elinikä tavallista lyhyempi. AG-hajottajaensyymien puutos jonka seurauksena lysosomeihin kertyy niiden toimintaa haittaavia proteiineja.

INCL, Infantiilinen Neuronaalinen Seroidilipofuskinoosi 1p32

- o Ensimmäisen ikävuoden jälkeen ilmenevä ja erittäin syvään kehitysvammaisuuteen johtava keskushermoston sairaus joka johtaa varhaiseen kuolemaan. Lysosomaattista PPT-entsyymiä ei muodostu. Lysosomeihin kertyy proteiineja.

Lyhytkasvuisuutta aiheuttavat taudit

Rusto-hiushyppoplasia 9p13

- o Aikuispituus 100-140cm. Soluvälitteistä immuunipuutosta, kohonnut syöpäriski. Mutaatio RMRP-geenissä. Koodaa RNA:ta jota ei transloida proteiiniksi vaan on komponentti mitokondriaalisessa RNA prosessoinnilla, osallinen solusyklin säätelyyn.

Diastrofinen dysplasia 5q21-22

- o 100-160cm, luustomuutoksia, nivelten jäykkyyttä. Häiriö sulfaatin kuljettamisessa soluihin -> rustojen proteoglykaanit jäävät vaille riittävää sulfaattimäärää -> rusto/luu kasvaa virheellisesti

Epilepsiaoireyhtymät

Progressiivinen myoklonusepilepsia

- Epileptisiä kohtauksia alk. 6-15v, lihasnykimistä, liikkumisvaikeuksia. Mutaatio kystatiini B-geenissä.

Pohjoinen epilepsia

- Epilepsiakohtauksia 5-10v >.

Dominoivasti periintyvät taudit

Meretojan tauti

- Hitaasti etenevä, monioireinen. Hitaasti vaikeutuvaa näkövammaisuutta, aivohermohalvauksia, munuaisoireita. Johtuu solun amyloidoosista, (väärin laskostuneiden proteiinien keertymä)

Tibiaalinen lihasdystrofia

- Lievä, hitaasti etenevä tauti joka alkaa 35 ikävuoden jälkeen. Lihashäikkoutta säären etuosan lihaksissa. Potilaat eivät voi kävellä kantapäillä. Mutaatio titiinigeenissä 2q31.

X-kromosomaaliset taudit (silmäsairauksia)

Korioideremia

- Aikusiällä näkövammaisuuteen johtava silmän verkko- ja suonikalvon rappeutumasairaus.

Retinoskiisi

- Näkövammaisuus, lievä. Stabiilin vaiheen jälkeen näköongelmat lisääntyvät.

Helposti hoidettavissa olevat taudit

Synnynnäinen laktaasinpuutos

- LCT-geeni, laktoosiproteiini, laktoosin hajotus. Laktoositon ruokavalio -> ei oireita.

Lysinuurinen proteiini-intoleranssi

- proteiinipitoinen ruoka aiheuttaa oksentelua ja ripulua, luut/lihakset hienot. Sitrulliini-aminohappo imeytyy normaalisti.

Tautiperinnön taustalla

- Perustajavaikutus. Geenin rikastuminen väestöön harvalukuisista perustajista
- Sattuman sysäisy.
- Isolaatit. Eristyneet asuinyksiköt.
- Geneettiset pullonkaulat.

Luento 5

Fenotyypit

Kvantitatiivinen (määrällinen fenotyyppi)

- verenpaine, pituus, paino

Kvalitatiivinen (laadullinen fenotyyppi)

- sairas/terve, pitkä/lyhyt, lihava/laiha

Fenotyyppi voi olla vaikea määrittää ja vaihtua maittain. Fenotyyppi muuttuu elämän aikana.

Ilmiasun määrittäminen

Tuokittavan taudin/ominaisuuden määrittäykseen useita eri menetelmiä:

Diagnostiset kriteerit

- a. ICD-10. WHO:n kehittämä kansainvälinen tautiluokitusjärjestelmä.
- b. DSM-IV. Yhdysvaltain psykiatriyhdistyksen (APA) kehittämä diagnoosijärjestelmä psykiatrisille taudeille.
- Tuloksena laadullinen ilmiasu (kyllä/ei).

Erilaiset mittaukset

- c. Pituus, paino, BMI, kolesterolit, Verenpaine, MRI.
- Tuloksena määrällinen ilmiasu (esim. ylipainoinen BMI 28)

Testit.

- d. Oppimista ja muistia käsittelevät testit: Annetaan sanat jotka pitää muistaa ym.
- Tuloksena määrällinen ilmiasu (suurempi pistemäärä = parempi suoritus)

Kyselylomakkeet ja haastattelut

- e. Koulutettu haastattelija haastattelee joko puhelimitse, kasvotusten tai lomakkeella. e. Persoonallisuuskartoitus
- Tuloksena määrällinen ilmiasu.

Nikotiiniriippuvuuden määrittäminen

Nikotiiniriippuvuus on yleisin riippuvuuden muoto ja tärkein tupakointia ylläpitävä tekijä.

- Fysiologinen, psykologinen ja sosiaalinen ulottuvuus
- Monitekijäinen ominaisuus, perintötekijät jopa 60-75%

Nikotiinireseptorit

- Keskushermostossa, lihaksissa.
- Lisää dopamiinin erityistä – mielihyvän tunnetta

Kriteereillä

1. DSM-IV (diagnostinen kriteeri)
 - a. Laadullinen ilmaisu (kyllä/ei). Psykiatrinen diagnostinen haastattelu.
2. FTND (Fagerströmin testi nikotiiniriippuvuudelle)
 - a. Itsetäytettävä lomake. Määrällinen tai laadullinen ilmiasu.
3. NDSS (nikotiiniriippuvuusoireyhtymän mittari)

Mittaaminen

- Kotiinimääritys (nikotiinin aineenvaihduntatuote)
- Häkämittaustulos hengitysilmaasta

Kyselylomakkeet

Haastattelut

Erityispiireet

- Voidaan hyödyntää monia erilaisia määrittämismenetelmiä (diagnostiikka, mittaukset)
- Voidaan kerätä monenlaisia laadullisia ilmiasuja (niukasti tupakoiva – runsaasti tupakoiva)
- Voidaan kerätä monenlaisia määrällisiä ilmiasuja (savukemäärä/päivä, testipisteet)

- Tieteellisessä tutkimuksessa käytetty hyvin monenlaisia ilmiä
- Laadullisen ilmaisun osalta haasteellista määrittää ”terveet” (Kuinka määritetään ei-nikotiiniriippuvainen tupakoija)
- Tupakointii liittyvät lukuisat komorbiditeetit otettava huomioon)
 - Alkoholismi, masennus ym.
- Ympäristötekijät (sosiaalinen paine yms)

Geeniterapia

Geeninsiirron avulla annettavaa hoitoa.

1. Taudin aiheuttavaa geenoa ei voida korjata, vaan soluihin lisätään terve geeni.
2. Siirrettävää geeniä voidaan muokata.
 - a. Toimintaa voidaan tehostaa siirtämällä siihen muusta geenistä eristetty säätelyalue.
 - i. Parantaa geenin toimintaa hoidon kannalta oikeissa soluissa.
 - ii. Estetään siirtogeenin aktiivisuus väärissä kohdissa
3. Eristetty ja koeputkessa muokattu geeni viedään potilaan soluihin vektorin avulla
 - a. Retrovirus, adenovirus.
 - b. Voidaan siirtää myös lipidirakkuloilla.
4. Siirtogeeni toimii kohdesoluissa normaalin geenin tavoin, tuottaa mRNA -> prot.

Ex vivo geeniterapia

1. Otetaan potilaan verestä tai luuytimestä soluja.
2. Viljellään solut laboratoriossa.
3. Altistetaan solut virukselle, joka kantaa haluttua geeniä.
4. Virus infektoi solut, ja viruksen kantama geeni integroituu solun DNA:n
5. Solut palautetaan takaisin elimistöön

In vivo geeniterapia

1. Virusvektorit tai lipidirakkulat kuljettavat siirtogeenin suoraan potilaan elimistöön.
2. Vektorin sisältämä geeni integroituu solun DNA:n.

Somaattinen geeniterapia

- Ei vaikuta tulevaan sukupolveen

Ituradan geeniterapia

- Kielletty ihmisillä. Periytyvä.

Geeniterapian riskit

Geenisiirto viruksen välityksellä tehokasta, turvallista. Virukset muunnettu niin, etteivät ne voi levitä ja lisääntyä potilaan elimistössä, eivätkä siirry muihin ihmisiin.

Mahdollisia riskejä ovat

- Onkogeenin aktivoituminen
- Geenien normaalin toiminnan häiriintyminen
- Siirretyn geenin säätely voi häiriintyä (e. yliekspressoitua)
- Virusvektori voi aiheuttaa immuunireaktion
- In vivo terapiassa siirtogeeni voi päätyä ituradan soluihin.
- **Pieni onnistumisprosentti.**

”(Tentti) Miksi geeniterapia ei ole rutiinikäytössä geneettisten tautien hoidossa?”

Geeniterapia on toimiva hoitomuoto vain monogeenisille taudeille joiden säätely on yksinkertaista ja lopputuotteen konsentraatio solussa ei ole kriittinen. Geeniterapialla ei voida muokata ituradan soluja koska se on laissa kielletty. Geeniterapiassa on mahdollisia riskejä kuten onkogeenin aktivoituminen, geenien normaalin toiminnan häiriintyminen, geenin säätelyn häiriintyminen, vektorin aiheuttama immuunireaktio. Geneettisen sairauden pitää olla hyvin vaikea oikeuttakseen geeniterapian. Lisäksi geeniterapialla on pieni onnistumisprosentti.

ADA

ADA-entsyymin perinnöllinen virhe johtuu ADA-geenissä sattuneesta mutaatiosta, joka aiheuttaa potilaalle vakavan immuuniteetin puutoksen ("bubble boy"). Hoidettiin ennen eristämällä lapset täysin steriiliin ympäristöön, nykyisin hyvin kalliilla suonensisäisellä lääkkeellä.

Geeniterapia:

- Retrovirus kantaa plasmidia jossa normaali ihmis-ADA-geeni. Retrovirus tartuttaa T-solut, siirtää toimivan entsyymin geenit. Soluja kasvatetaan ja siirretään lapseen.

ADA-puutostauti soveltuu hyvin geeniterapiaan:

- Taudin aiheuttaja on yhden geenin virhe.
- ADA-geenin säätely on yksinkertainen, se on aina aktiivinen.
- ADA-entsyymin konsentraatio solussa ei ole kriittinen.
- o Pienetkin määrät hyödyllisiä, korkeat määrät hyvin siedettyjä.

Duchennen lihasdystrofia ja Beckerin lihasdystrofia (sama geeni, X-krom.)

Dystrofiini-geenin deleetiot, duplikaatiot, pistemutaatiot.

DMD: Lukuraamin muutos (frameshift) ja ennenaikainen lopetus.

Antisense-ologonukleotiditerapia.

- Yhden eksonin jättäminen pois -> lukuraami palautuu -> lyhyempi proteiini (BMD)

Geeniterapia syövän hoidossa

1. Voi kohdistua terveisiin soluihin. (Vahvistetaan kykyä torjua syöpää)
2. Voi kohdistua syöpäsoluihin. (Tuotaan syöpäsolut, estetään kasvua)

Menetelmiä:

1. Puuttuvan tai muuttuneen geenin rinnalle viedään terve geeni. (e. puuttuva/mutatoitunut geeni voi johtaa syövän syntyyn)
2. Vahvistetaan potilaan immuunipuolustusta. (stimuloidaan immuunipuolustuksen soluja hyökkäämään syöpäsoluja vastaan, e. antamalla T-soluille syöpäsolun pinta-antigeeni)
3. Injektoidaan syöpäsoluihin geenejä jotka tekevät niistä herkempiä esim. solumyrkkyhoidolle tai säteilyterapialle.
4. Viedään terveisiin verisolujen kantasoluihin geeni joka tekee ne vastustuskykyisemmäksi (väh. syöpälääkityksen sivuoireita)
5. Viedään syöpäsoluihin itsemurhageenejä, joiden avulla solu tuhoutuu.
6. Estetään syöpäsoluja muodostamasta verisuonia (kasvain ei voi kasvaa)

Luento 6

Tautigeenien kartoitus

- Pyritään identifioimaan geenejä, joissa olevat mutaatiot aiheuttavat taudin tai lisäävät sairastumisriskiä.

- Mutaatio (prot. rakenne/ilmentyminen. Segregoi = kulkee suvussa.)
- Variaatio (Ihmisten välinen vaihtelu DNA-sekvenssissä, terveillä ja sairaila)

Genotyyppi = Tietystä DNA-sekvenssistä tutkittavalla henkilöllä esiintyviä alleeleita eli erilaisia muotoja (isä+äiti).
Polymorfiset kohdat = markkereissa, eli genomin kohdissa joissa esiintyy ihmisten välillä vaihtelua.

Mikrosatelliittimarkkerit

- Di-, tri-, tetranukleotidijaksoja (di= CA(n) -> TGCATTACACACACACA...)
- Toistojaksossa eri ihmisillä eri määrä toistoja. (Monistetaan PCR:llä, määritetään fragmentin pituus)
- Isältä peritty 19 toistoa, äidiltä 20 -> alleelit 19 ja 20. Genotyyppi=19/20

SNP-markkerit

- Single Nucleotide Polymorphism

Haplotyyppi

- Vierekkäisten alleelien paikka.

Penetranssi

- Kuvaa todennäköisyyttä, jolla genotyypin kantaja on sairas.

Tautigeenin etsintä

- Diagnoosi (fenotyyppi)
- Periytymismalli (D, R, ...)
- Perherakenteet ja sukulaissuhteet
- Taudin esiintyvyys

Kytkenäanalyysi

- Lapsi perii toisen vastinkromosomin isältä, toisen äidiltä. Geneettinen materiaali periytyy segmentteinä.
- Jos kaksi läheistä kohtaa on periytynyt samalta esivanhemmalta, on myös niiden välinen alue todennäköisesti periytynyt samalta esivanhemmalta.
- Kytkenäanalyysi: Koko genomin kartoitus, jossa etsitään tutkittuun fenotyyppiin kytkeytyviä kromosomaalisia alueita. Koko kromosomiston genotyyppäys n. 400:lla mikrosat. markkerilla n. 10cM välein.
- Tautien "yhteiset" kromosomialueet. Voidaan löytää geenejä, joilla on suuri vaikutus tutkittuun fenotyyppiin. (0 hypoteesi = ei kytkenä)
- o Seurataan markkerialleelien kulkua sukupuussa.
- o Jos useat sairaat perheessä jakavat tietyllä kromosomialueella saman alleelin kromosomialueella voi olla jotain tekemistä taudin kanssa.
- o Kun kytkeytynyt alue löydetään, seuraava vaihe on lueen hienokartoitus.

Assosiaatioanalyysi

- Tietty kromosomialue/kandidaattigeeni. Käytetään SNP-markkereita.
- Selvitetään onko jossakin markkereissa alleelifrekvensseissä eroa sairaiden ja terveiden välillä. (esim. A->C, kandidaattigeenissä X)

Geneettisen tutkimuksen asetelma

1. Tapaus-verrokkiasetelma.
 - a. Assosiaatiotutkimukset (onko eroa? onko ero tilastollisesti merkitsevä?)
2. Sisaruspariasetelma
 - a. Jaetut alleelit, assosiaatio/kytkenätutkimukset
3. Triot (isä-äiti-lapsi)
 - a. Assosiaatio/kytkenätutkimukset.
4. Perhetutkimukset

Lähestymistavat tautigeenin tunnistamiseksi

1. Funktionaalinen kloonauk
 - a. Tieto/arvaus viallisen geenituotteen toiminnasta. Tunnistaa prot -> geeni -> mut.
2. Kandidaattigeenit
 - a. Hiirimallit, geeniperheet, esim. metabolisen reitin jäsenet.

3. Kromosomaaliset muutokset
4. Positionaalinen kloonauus
- a. Ei tietoa biokemiallisesta funktiosta. Löydettävä ensin geenin paikka kromosomistossa. Paikantaminen (kriittinen alue välillä x-y). Hienokartoitus, kytkeytyneiltä alueilta identifioidaan sairaiden kesken jaettu haplotyyppi, joka määrittää yheisen alueen.

Monitekijäiset taudit

Syntyy usean perintötekijän ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksesta. Mikään tekijä ei yksin riitä selittämään sairauden syntymekanismia. Yleensä paljon tuntemattomia tekijöitä, kuten vaikuttavien geenien lukumäärä, sijainti, yksittäisten geenien vaikutuksen voimakkuus.

- Lähtökohta: Etsitään yhtä geeniä kerrallaan.
- Tauti esiintyy suvuittain, mutta sen periytyminen ei noudata mitään tunnettua sääntöä. Vanhempien keskinäinen sukulaisuus lisää myös monitekijäisten tautien riskiä.
- Monitekijäiset taudit ovat usein osoittautuneet heterogeenisiksi.
 - o Lokusheterogenia (samaa sairauteen usea eri geeni)
 - o Alleeliheterogenia (saman geenin eri variantit vaikuttavat sairauteen)
 - o Geneettinen heterogenia (yleisnimitys edelliselle)

Monitekijäinen periytyminen

1. Jatkuvat ominaisuudet. Muutujat noudattavat väestössä normaalijakauman mukaista hajontaa.
2. Kynnysominaisuudet. Useat synnynnäiset epämuodostumat ovat jossain suvuissa tavallisempia kun väestössä keskimäärin. Tekijöiden yhteisvaikutuksen on ylitettävä tietty kynnysarvo ennenkuin kehityshäiriö muodostuu.
3. Aikuisiän yleiset sairaukset.

Tukimalla monitekijäisesti periytyvien ominaisuuksien esiintymistä identtisillä ja ei-identtisillä kaksosilla voidaan selvittää perintötekijöiden suhteellista osuutta kyseisen ominaisuuden määräytymisessä.

- Jos ominaisuus on pelkästään perintötekijöiden määräämä, ovet MZ-pareista kaikki ja DZ-pareista puolet ominaisuuden suhteen samanlaisia

Yleisten tautien genetiikka

- Kompleksinen geneettinen tausta.
 - o Pyritään vähentämään käyttämällä isoja perheitä joissa paljon sairaita, eristyneitä populaatioita, määrittelemällä fenotyyppi todella tarkasti.
 - o Yleinen tautialleeli: hieman kohonnut riski sairastua, ei rikastu, selittää suuren osan populaation tautiriskiä
 - o Harvinainen tautialleeli: korkea riski sairastua, rikastuu, pieni osa
 - o Täysi penetranssi = monogeeninen tauti (koodaavalla alueella)
 - o Osittainen penetranssi = monitekijäinen tauti (ei koodaava, tai säätelyalue)

Syöpägenetiikka

- 5-15% syövästä on perinnöllisiä, perinnölliset syövät puhkeavat varhaammin.
- Syöpä iskee vanhalla iällä, 3. yleisin kuolinsyy länsimaista.
- Syövän kehittyminen vie 5-10 vuotta. Kehittyessään kasvaimen koko kasvaa ja siitä tulee yhä pahalaatuisempi.
- Syöpä on monitekijäinen tauti.
- Syöpägeneejiä on kolmea pääluokkaa
 - o Proto-onkogeeneit eli esisyöpägeneit
 - Epänormaali aktivoituminen syövässä, lisäävät solun jakautumista. Dominantti.
 - Mutaatio säätelyalueella tai monistunut DNA-alue: yliekspressio. Liikaa reseptoreja solun pinnassa.
 - Mutaatio reseptorissa tai signaaliv. ketjussa: Lähettää jakautumissignaalin silloinkin ku ligandi ei ole sitoutunut.
 - o Tuumorsuppressorit eli kasvunrajoitegeneit
 - Inaktivoivat mutaatiot syövässä, mutatoituneina eivät kykene säätelyalueeseen solun jakautumista/DNA:n korjausta. Resessiivinen.
 - o DNA:n korjausgeneit

- Mutatoituneina eivät kykene havaitsemaan ja/tai korjaamaan DNA:ssa olevia virheitä -> mutaatiofrekvenssi kasvaa, ennenpitkään mutaatio osuu proto-onkogeneeniin tai tuumorsuppressorigeeniin.

Syövän synty solutasolla

- Monivaiheinen prosessi
- o Menettää kyvyn kontrolloida kasvua ja voi jakautua lähes rajattomasti
- o Pystyy indusoimaan verisuonten uudelleenmuodostumista
- o Ei reagoi ohjelmoidun solukuoleman signaaleihin
- o Saavuttaa lopulta kyvyn irtaantua alkupreäisistä kasvupaikastaa, kulkee veri- ja imusuonia pitkin muualle elimistöön (metastaasi).
- o Syöpä usein kloniaalinen = lähtöisin yhdestä pahalaatuista solusta
- o Tarvitaan n. 10n eri geenin mutaatio. Perinnöllisessä syövässä yksi mutaatio peritty, muut tapahtuvan elinaikana. Sporadisessa (ei perinn.) kaikki mutaatiot tapahtuvat elinaikana.
- Syövät kategorisoidaan alkukudoksen perusteella
- o Leukemia = verisolu
- o Sarkooma = pehmeä kudos/luu
- o Karsinooma = epiteelikudos
- Yleisin syöpämuoto
- Initiaatio: Hyvälaatuinen kasvain -> Promootio: Pahalaatuinen kasvain -> Progressio: tunkeutuu ympäröivään kudokseen -> Metastointikykyinen kasvain.

Syövän ehkäisy: Altistuksen välttäminen, Seulonta, Kasvainten poist, Geenitestit

Diagnoosi: Tarkastus, Analyysit, Perhehistoria, Geenitestit

Hoito: Leikkaus, Säteilyterapia, Kemoterapia, Immunoterapia ...

Sikiödiagnostiikka

Tarkoitus joko todeta tai sulkea pois sikiön mahdollinen sairaus tai kehityshäiriö jo alkuraskaudessa.

Indikaatiot tutkimukselle

- Rakennepoikkeavuudet UÄ tutkimuksessa
- Niskaturvotus + seerumiseula + äidin ikä
- Vanhemman/Perheen tunnettu monogeeninen tauti
- Aiemmallalla lapsella monitekijäinen tauti
- Vanhemman balansoitu translokaatio

Tutkimukset

1. Seulontaultraäänitutkimus (vk 10-12, seuraava 18-21)
 - a. Raskauden keson määrittäminen, sikiöiden määrän tarkistus, rakenteellisten kehityshäiriöiden havaitseminen, niskaturvotusmittaus.
- i. Jos niskaturvotusta on normaalia enemmän todetaan jatkotutkimuksissa joka neljännellä sikiöllä kromosomihäiriö.
 1. Seerumiseula. Valkuaisaine pieni + Raskaushormoni suuri = kasvanut Down tn. -> istukkanäyte/lapsivesitutkimus.
 2. Istukkanäyte (11. rv)
 - a. Vatsapeitteen läpi ohuella neulalla, soluviljely, tulokset n. viikossa. 0,5% keskenmenoriski. Tutkitaan kromosomiston poikkeavuuksia, aineenvaihdunnan sairauksia, kertymätäuteja.
- i. Istukkamosaikismi 1-2% näytteissä saadaan kromosomistolta erilaisia linjoja. Tulkintavaikeuksia.
3. Lapsivesinäyte (15-16 rv)
 - a. Vatsapeitteen läpi ohuella neulalla 20ml nestettä, 1-4vk. 0.5% keskenmenoriski. Vesi sisältää sikiöstä irronneita soluja. Voidaan tutkia AFP-pitoisuutta. Kohoa esim. kun sikiöllä on selkäydinkohju tai vatsapeitteen sulkeutumishäiriö.
4. Napasuoniverinäyte (18 ->)
 - a. Tarpeen erikoistapauksissa kun halutaan varmistaa aiempien testien tutkimustuloksia.

Kehitteillä olevia menetelmiä

- Preimplantaatiidiagnostiikka (alkion ollessa 6-8 soluasteella, irrotetaan yksi tai kaksi solua tutkittavaksi). Mahdollista vai koeputkihedelmöityksessä.
- Sikiön solut äidin verenkierrossa.

Geenitestit

Geenivirheiden diagnostiikka

Epäsuora diagnostiikka

- Tautigeenin olemassaolo osoitetaan seuraamalla tautigeenin läheisesti kytkeytyneen geenimerkin periytymistä tutkittavan perheessä.
- Tautigeenin sijainti oltava tunnettu, oltava olemassa geenimerkkejä -> Tutkittavan perheessä oltava aikaisemmin joku tautia sairastava, jonka DNA-näyte on käytettävissä.
- Tärkein käyttöalue: Sikiödiagnostiikka kun tietoa geenin tai geenivirheen rakenteesta ei ole.

Suora diagnostiikka

- Onko geenivirhettä vai ei, positiivinen tulos hyvin luotettava.
- Taudin tiedetään lähes aina aiheutuvan samasta geenivirheestä. Geenivirhe on yhteistä alkuperää. Geenivirhe tunnetaan aiempien tutkimusten perusteella.

Laktoosi-intoleranssi

- Laktaasientsyymiaktiivisuus vähentynyt/loppunut aikuisiällä.
- Resessiivinen geenimuoto, muuttaa geenin säätelyaluetta.

Laktoosirasitusko

- Nautitaan yöpaaston jälkeen laktoosia – jos veren glukoosipitoisuus nousee vain vähän laktoosi ei ole hajonnut.
- Huom. Lehmänmaitoallergia.

Geenitesti

- Laktaasientsyymiä koodaava geeni sijaitsee 2q21-22. Testataan laktaasigeenissä sijaitsevaa geenivariaatiota. Genotyyppi C/C on intolerantti.