

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion Faculty		Laitos Institution Department
Matemaattis-luonnontieteellinen		Biotieteiden laitos, perinnöllisyyst. os.
Tekijä Författare Author		
Arvas, Mikko		
Työn nimi Arbetets titel Title		
6p23- ja 2q33-alueet keliakiassa - kytKentä- ja assosiaatioanalyysi		
Oppiaine Läroämne Subject		
Perinnöllisyystiede		
Työn laji Arbetets art Level	Aika Datum Month and year	Sivumäärä Sidoantal Number of pages
Pro gradu-tutkielma	kesäkuu 2000	68, liitteet 6
Tiivistelmä Referat Abstract		
<p>Tutkimuksen tarkoitus oli paikallistaa keliakialle altistavia riskigenejä ja testata eri kartoittamisen menetelmiä SPR Veripalvelussa.</p> <p>Keliakia on yksi tavallisimpia perinnöllisiä sairauksia. Siinä viljojen gluteiiniproteiineihin kuuluva gliadiini laukaisee immunologisen reaktion. Reaktio tapahtuu yleensä ohutsuolessa, jossa se johtaa suolen pintanukan tasoittumiseen. Vaurio aiheuttaa ruoansulatus- ja imeytymishäiriöitä. Hoitamattomana se nostaa huomattavasti ohutsuolensyövän riskiä ja voi pahimmillaan johtaa kuolemaan.</p> <p>T-solut tunnistavat gliadiinin spesifisesti. Tunnistus johtaa T- ja B-solu vasteeseen, jossa B-solut tuottavat vasta-aineita gliadiiniä ja kehon omaa kudostransglutaminaasyntyyä vastaan. T-solujen aktivoituminen riippuu myös muun muassa CTLA-4 ja CD28 molekyyleistä. Nämä molekyylit sijaitsevat 2q33-kromosomialueella ja ovat hyviä ehdokkaita keliakian riskigeneiksi.</p> <p>Tiettyjen HLA-alueen DQ- ja DR-geenien alleelien tiedetään altistavan keliakialle. Tämä selittää kuitenkin vain osan keliakian periytyvyydestä. Keliakia on hyvä esimerkki perinnöllisestä monitekijätaudista, jonka periytyvyys ei selity Mendelin sääntöjen kautta. Muita keliakialle altistavia genejä on yritetty löytää koko genomien kartoituksilla. Ensimmäinen kartoitusyritys viittasi 6p23-kromosomialueella aivan HLA-kromosomialueen vieressä sijaitsevaan riskigeeniin.</p> <p>Tässä työssä 2q33- ja 6p23-alueille tehtiin PCR-pohjainen kytKentä- ja assosiaatioanalyysi käyttäen mikrosatelliittimarkkereita. 6p23-alueelta analysoitiin 16 markkeria ja 2q33 alueelta seitsemän. KytKentäanalyysi tehtiin keliakiaa sairastaville sisaruspareille GENEHUNTER-ohjelmalla. 2q33-alueella analyysissä tutkittiin myös sisarusten vanhemmat. Assosiaatioanalyysi tehtiin satunnaisille keliakiapotilaille lähinnä Sib-pair-ohjelmalla. Lisäksi 6p23-alueella tehtiin ekspressioanalyysi alueellisesti löytyneille lupaaville Expressed Sequence Tag (EST) -sekvensseille. Analyysi tehtiin potilas- ja verrokinäytteille ja normaalin ohutsuolen cDNA-kirjastolle.</p> <p>6p23-alueen analyysit eivät tukeneet väitettä alueen merkityksestä keliakissa. Sekä assosiaatio- että kytKentä analyysissä havaittiin heikko piikki lokuksen D6S443 kohdalla, mutta sen vaikutusta ei voi erottaa HLA-alueesta.</p> <p>Ekpressioanalyysiä potilas- ja verrokinäytteille ei saatettu loppuun. Sen sijaan cDNA kirjaston perusteella joidenkin tutkituista EST:tä vastaavista geneistä voidaan olettaa ekspressoituvan ohutsuolessa.</p> <p>2q33-alueen analyysit tukevat väitettä alueen merkityksestä keliakiassa. Molemmissa analyyseissä lokus D2S116 sai lähes merkittäviä arvoja.</p> <p>Työn kartoittamisosuus onnistui teknisesti erinomaisesti. Saadut tulokset tukevat johdonmukaisesti toisiaan. Suurin osa ennen työn tekemistä ja sen jälkeen julkaistusta rinnakkaistutkimuksista tukee myös saamiamme tuloksia. Vertailu julkaistuihin muiden monitekijätautien kartoittamisprojekteihin osoittaa, että tällaisten tulosten saaminen on hyvin vaikeaa. 6p23-alueen lopullisten tulosten valossa ekspressioanalyysin loppuun saattaminen ei ollut järkevää.</p>		
Avainsanat Nyckelord Keywords		
Keliakia, geenikartoitus, kytKentä, assosiaatio, ekspressio		
Säilytyspaikka Förvaringsställe Where deposited		
Perinnöllisyystieteen osasto		