

## MUUT TUTKIMUKSET

|                                                                                                                                                         |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>MUUT TUTKIMUKSET</b> .....                                                                                                                           | <b>1</b> |
| 15.001 Hammashuollon kokonaisuudistuksen arviointitutkimus .....                                                                                        | 4        |
| 15.002 Forecasting Health, diseases, disabilities and need for care to 2010, 2020 and 2030 .....                                                        | 4        |
| 15.003 Ihmisen pituuskasvun geneettinen tausta .....                                                                                                    | 5        |
| 15.004 Vasta-aine seulonnalla löydettyyn oireettomaan keliakiaan liittyvät riskit – elämänlaatu .....                                                   | 5        |
| 15.005 Normitietojen keruu psykoterapiatutkimuksen keskeisistä kyselymenetelmistä. Pilottitutkimus. ....                                                | 6        |
| 15.006 Mini-Suomi-seurantatutkimuksen genominlaajuinen kartoitus .....                                                                                  | 7        |
| 15.007 Infektiotautien ehkäisyn taloustieteellistä tarkastelua. ....                                                                                    | 8        |
| Influenssarokotteen ulkoisvaikutukset, markkinavääritymät, taloudellinen .....                                                                          | 8        |
| arviointi sekä tasa-arvoisuus kysynnässä.....                                                                                                           | 8        |
| 15.008 Keliakian genomin kattava assosiaatioanalyysi Terveys 2000-aineiston kontrolleja käyttäen.....                                                   | 8        |
| 15.009 Uudet biomarkerit kliinisesti insidentin diabeteksen ennustajina.....                                                                            | 9        |
| 15.010 Bioimpedanssi-suureiden genominlaajuiset analyysit T2000- ja Sokras – aineistossa .....                                                          | 10       |
| 15.011 Health2000 GenMets-subsample .....                                                                                                               | 11       |
| 15.012 Nikotiiniriippuvuuden periytyvyys (NAG).....                                                                                                     | 12       |
| 15.013 Kognitiivisen heikentymisen ehkäisy tutkimus suomalaisessa ikääntyvässä väestössä (FINGER) .....                                                 | 13       |
| 15.014 Terveys 2000-aineistosta analysoidun genominlaajuisen genotyyppitiedon käyttö kontrolliaineistona migreenin alttiusgeenien tunnistamisessa ..... | 15       |
| 15.015 Laitosväestö T2000 tutkimuksessa – tiedonkeruu ja vaikutus tutkimustuloksiin? .....                                                              | 17       |
| 15.016 Permission Letter for Health 2000 samples.....                                                                                                   | 17       |
| 15.017 Terveys 2000-aineistosta analysoidun genominlaajuisen genotyyppitiedon käyttö kontrolliaineistona MS-taudin alttiusgeenien tunnistamisessa ..... | 18       |
| 15.018 Ennustaako vyötärön ympärys senioreilla kuolleisuutta riippumattomasti lihavuusindeksistä? .....                                                 | 18       |
| 15.019 Ihmisen infektiopuolustus voi tehostua D-vitamiinista – osatekijä influenssan kausiluonteisuuteen?.....                                          | 19       |
| 15.020 World-wide Genome-wide Association Study for Restless Legs Syndrome WW-GWA-RLS.....                                                              | 19       |
| 15.021 Gene-lifestyle interactions and their relation to metabolic traits.....                                                                          | 21       |
| 15.022 CRP:n ja muiden inflammatiomarkkereiden genominlaajuiset analyysit Terveys 2000-aineistossa.....                                                 | 21       |
| 15.023 Participation in the Entrepreneur Consortium.....                                                                                                | 22       |
| 15.024 Geneettisen isolaatin perimänvaihtelun selvitys koko perimän sekvensoinnilla .....                                                               | 23       |
| 15.024 Ehdotus Terveys 2000 tutkimusryhmälle (saatavuustiedot) .....                                                                                    | 24       |
| 15.026 500 exome resequencing project: Deep sequencing of the exome of metabolic and cardiovascular diseases .....                                      | 25       |
| 15.027 GWAS of Leptin & Leptin-to-Adiponectin Ratio .....                                                                                               | 26       |
| 15.028 D-vitamiiniin assosioituvien geenialueiden yhteys sydäntaudin riskitekijöihin .....                                                              | 26       |
| 15.029 Research proposal using FINRISK and Health 2000 data: Replication analyses for GEHA study (Genetics of Healthy Aging).....                       | 27       |
| 15.030 Research proposal using FINRISK and Health 2000 data: Meta-analysis for the role of gender-associated autosomal SNPs .....                       | 27       |

|                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 15.031 Kehityshäiriöön liittyvien kopiolukumuutosalueiden vertailu Terveys 2000 – aineiston kopiolukumuutoksiin.....                                       | 28 |
| 15.032 Interaction between genome-wide SNP data and physical activity.....                                                                                 | 28 |
| 15.033 Interaction between genome-wide SNP data and physical activity.....                                                                                 | 29 |
| 15.034 Polygenic prediction of future CHD using genome-wide marker data.....                                                                               | 29 |
| 15.035 Re-analysis of SGENE schizophrenia GWAS genotype data.....                                                                                          | 30 |
| 15.036 Ahdistuneisuusalttiuteen vaikuttavat geenisäätelyverkot.....                                                                                        | 31 |
| 15.037 Advanced computational approaches for selecting predictive genetic variants from GWAS.....                                                          | 31 |
| 15.038 Dietary index, fish, obesity and geenit.....                                                                                                        | 32 |
| 15.038 Dietary index, fish, obesity and genes /20.9.2013.....                                                                                              | 34 |
| 15.039 Väestöpohjainen kontrolliaineisto projektille "antisosiaalisen persoonallisuuden ja impulsiivisuuden geneettinen alttius".....                      | 38 |
| 15.039_1 Väestöpohjainen kontrolliaineisto projektille "antisosiaalisen persoonallisuuden ja impulsiivisuuden geneettinen alttius" (täydennys 15.3.039).38 |    |
| 15.040 Genetic background for the major psychiatric disorders in the general Finnish population.....                                                       | 39 |
| 15.041 Large scale meta-analysis of GWAS on educational attainment.....                                                                                    | 40 |
| 15.041_1 Phase II of Educational Attainment GWAS.....                                                                                                      | 41 |
| 15.042 Interleukiini-1 reseptoriantagonistin (IL-1Ra) ja IL-1betan assosiaatio kromosomien telomeeripituuksiin.....                                        | 42 |
| 15.043 Psychomotor slowness T2000 study proposal.....                                                                                                      | 43 |
| 15.044 Application for targeted genotyping of low frequency, loss of function (LOF) mutations in the Finrisk and Health 2000 cohorts.....                  | 43 |
| 15.045 Terve lihavuus; totta vai harhaa?.....                                                                                                              | 45 |
| 15.046 Replication of association of specific single nucleotide polymorphisms in DRD3 in the Health2000 sample.....                                        | 46 |
| 15.047 Kromosomialueen 11q13-14 yhteys eturauhassyöpäalttiuteen suomalaisilla.....                                                                         | 47 |
| 15.048 Population genetics of Finland and Northern Europe.....                                                                                             | 48 |
| 15.049 Using GWAS data to dissect the ancestral information of individuals.....                                                                            | 49 |
| 15.050 Meta-analysis of genome-wide association studies on psychotic disorders in Finland.....                                                             | 50 |
| 15.051 Candidate gene analysis on low back disorders.....                                                                                                  | 50 |
| 15.052 Genome-Wide Studies of Colorectal Cancer, Uterine Leiomyoma and other tumor types in an isolated founder population.....                            | 52 |
| 15.053 Anomus Terveys 2000 aineiston käytöstä kontrollimateriaalina suomalaisten autismiperheiden molekyylogeneettisissä tutkimuksissa.....                | 52 |
| 15.054 Maahanmuuttajien ja Suomen kantaväestön lipidien ja apolipoproteiinien vertailu.....                                                                | 53 |
| 15.055 15D-arvot väestössä Terveys 2011-tutkimuksessa.....                                                                                                 | 53 |
| 15.056 Laatupainotteisten elinvuosien muutokset suomalaisessa väestössä vuosina 1992-2011.....                                                             | 54 |
| 15.057 Geneettisen laktoosi-intoleranssi markkerin käyttö arkeologisen tutkimuksen tukena.....                                                             | 54 |
| 15.058 Terveys 2011-aineistosta kerättyjen migreenifenotyyppien analysointi Terveys2000-tutkimuksesta tuotettua genomilaajuista genotyyppitietoa vastaan   | 55 |
| 15.059 Identification and characterization of risk genes for dyslexia through a genom-wide association study.....                                          | 55 |
| 15.060 Do ROH influence complex disease risk? Can we detect inbreeding depression on risk factors for cardiometabolic diseases?.....                       | 56 |

|                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 15.061 Sekvenssivarianttien yhteys kardiometabolisiin riskitekijöihin ja tautitapahtumiin Finriski ja Terveys2000-hankkeissa sekä UK10K-tutkimusten assosiaatiotulosten replikoiminen .....                       | 56 |
| 15.062 Sekvenssivarianttien yhteys spontaaniin ennenaikaiseen synnytykseen FinRiski ja Terveys 2000 tutkimusaineistoissa .....                                                                                    | 58 |
| 15.063 Genetic variant of the nicotinic receptor gene and the long term prognosis of smokers.....                                                                                                                 | 59 |
| 15.064 Onko filaggrinin tai muiden ihon läpäisykykyyn vaikuttavien geenien varianteilla kliinistä merkitystä atooppisen ekseeman hoitotuloksessa?.....                                                            | 60 |
| 15.065 Migreenin ja muiden päänsärkyjen yhteys sydän- ja verisuonisairauksiin sekä aivoinfarktiin .....                                                                                                           | 65 |
| 15.066 Perintö- ja ympäristötekijät hengitysteiden ahtauman synnyssä - seurantatutkimus .....                                                                                                                     | 66 |
| 15.067 Terveys 2011-aineiston 25(OH)-pitoisuuksien standardointi Pohjoismaisessa ministerineuvoston rahoittamassa hankkeessa -"Vitamin D standardization – a Nordic collaboration with our neighbours in the..... | 68 |
| 15.068 Research proposal using FINRISK and Health 2000 data: Replication analyses for T2DGENES - GoT2D study.....                                                                                                 | 69 |
| 15.069 Verenpaineen kohoamista ennustavat geneettiset tekijät suomalaisessa väestössä .....                                                                                                                       | 70 |
| 15.070 A joint Nordic study on the etiology and diagnosis of colorectal cancer ....                                                                                                                               | 71 |
| 15.071 Mutation Identification in the DISC1 Network in Finnish Cohorts for Mental Illness .....                                                                                                                   | 73 |
| 15.072 Genetic background of intellectual disability in Finland .....                                                                                                                                             | 75 |
| 15.073 Genetic variants of Hp-CD163-HO1 pathway in cerebrovascular diseases .....                                                                                                                                 | 77 |
| 15.074 Replication study of candidate genes for the white-coat effect.....                                                                                                                                        | 79 |
| 15.075 Genome-wide CNV association meta-analysis.....                                                                                                                                                             | 79 |
| 15.076 Lisääkö kohonnut epigeneettinen ikä maligniteettiriskiä? .....                                                                                                                                             | 81 |
| 15.077 Biomarkers of ischemic stroke in prospective cohorts (BiStroke) .....                                                                                                                                      | 81 |
| 15.078 Biomarkers of human papillomavirus (HPV) infection and risk of two increasing cancers.....                                                                                                                 | 82 |
| 15.079 Alzheimerin tautiin ja vanhenemiseen liittyvä sekvensointiprojekti .....                                                                                                                                   | 82 |
| 15.080 PR interval Analysis Plan 1000 Genomes .....                                                                                                                                                               | 82 |

## 15.001 Hammashuollon kokonaisuudistuksen arviointitutkimus

(13.2.2003)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää uudistuksen vaikutuksia palvelujen käyttöön sekä myös laajemmin aikuisväestön suunterveyteen. Tutkimuksella haetaan vastauksia seuraaviin kysymyksiin:

- 1) Muuttuuko vuonna 1955 ja sitä ennen syntyneiden hammashuoltopalveluiden käyttö?
- 2) Kuinka käyttäjien oletettu lisäys jakautuu yksityisen ja julkisen sektorin kesken?
- 3) Miten käyttö ja käytön muutokset jakautuvat väestöryhmittäin ja alueittain?
- 4) Mitkä ovat uudistuksen vaikutukset kohdeväestön suun terveyteen lyhyellä aikavälillä?
- 5) Kuinka uudistus vaikuttaa subventoitujen palveluiden piiriin jo aikaisemmin kuuluneen väestönosan hoitopalvelujen käyttöön?
- 6) Miten hoidon käytön ja kustannusten voidaan ennakoida kehittyvän?

**Aineisto:** Kokonaisaineisto muodostuu kahdesta rinnakkaisesta väestötoksesta, joita seurataan uudistuksen vaiheiden läpi. Tutkimusta varten kerätään postikyselyllä tietoja vuonna 1970 ja sitä ennen syntyneitä väestöä edustavalta otokselta. Pitkittäisaineiston keruu suoritetaan kolmessa vaiheessa: 1) ennen uudistuksen alkua helmi-maaliskuussa 2001, 2) ennen uudistuksen toisen vaiheen alkua syys-lokakuussa 2002 ja 3) helmi-maaliskuussa 2004 kun uudistus on ollut kokonaisuudessaan voimassa runsaan vuoden. Otoskoko on 4029 ja otantakehikko on sama kuin Terveys 2000 tutkimuksessa, poislukien T2000 otokseen valitut.

Uudistuksen vaikutusten mallintamisen kannalta on tärkeää että klinisiä tietoja suunterveyden tilasta voidaan yksilötasolla yhdistää hammashoitopalvelujen käytön seurantatietoihin. Tätä tarkoitusta varten **Terveys 2000 tutkimuksen** yhteydessä **suuntutkimukseen osallistuneista valitaan seurantatutkimukseen satunnaisesti 2000**, joilta kerätään tietoja postikyselyillä syksyllä 2002 ja keväällä 2004. Lisäksi lopputilanteessa osa tutkittavista kutsutaan, voimavarojen salliessa, uudelleen suun kliiniseen tutkimukseen.

Suuntutkimukseen osallistujilla tarkoitetaan niitä vuonna 1970 tai aikaisemmin syntyneitä, joilta on olemassa tutkimuksen kliininen data tai röntgenkuvat. Osallistujat määritellään 6.8.2002 mennessä päivitetyn tiedon perusteella. Otoksen poimimista varten henkilöistä tarvitaan myös ikä poimintahetkellä (1.7.2000). Lisäksi KTL:ssä olevan viimeisimmän tiedon perusteella kuolleet poistetaan.

**Tekijät:** Tutkijoina toimivat Urpo Kiiskinen ja Liisa Suominen-Taipale.

**Aikataulu:** 2002-2004

**Julkaisumuoto:** Artikkeleita, loppuraportti

**Kieli:** Suomi, englanti

**Voimavarat:** Tutkimus toteutetaan Kelan rahoittamana KTL:n terveyden ja toimintakyvyn osaston resursseilla.

**Yhteistyö:** Kela ja Kansanterveyslaitos tekevät tutkimusyhteistyötä hammashuoltopalvelujen subventiouudistuksen arvioimiseksi. Osoitetietojen haku, kyselyn postitus ja tekninen käsittely suoritetaan Kela:ssa, jonka jälkeen tutkimustiedosto ja lomakkeet toimitetaan KTL:een analysointia ja arkistointia varten.

**Julkaistu:**

Urpo Kiiskinen, Liisa Suominen-Taipale, Arpo Aromaa ja Sisko Arinen.

Koettu suunterveys ja hammashoitopalvelujen käyttö hammashoitouudistuksen aikana.

Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B 22/2005

## 15.002 Forecasting Health, diseases, disabilities and need for care to 2010, 2020 and 2030

(28.1.2004)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkimuksessa pyritään ennustamaan suomalaisten terveydentilaa ja hoidontarvetta vuoteen 2030 saakka ja arvioidaan, kuinka tätä tietoa voidaan hyödyntää terveydenhuollon suunnittelussa. Tarkoituksena on lisäksi kehittää menetelmiä väestön sairastavuuden ja hoidontarpeen ennustamiseen. Menetelmissä pyritään huomioimaan aikaisempaa tarkemmin riskitekijöissä tapahtuneita muutoksia ja niiden vaikutusta väestön sairastavuuteen ja terveyteen tulevaisuudessa.

**Tekijät:** Elisa Huovinen, Tommi Härkönen, Arpo Aromaa, ym.

**Aineisto:** Aineistona käytetään Terveys 2000 – ja Mini-Suomi –aineiston lisäksi rekisteritietoja: hoitoilmoitusrekisteriä, kuolinsyyrekisteriä ja Kelan rekisteriä erityiskorvattavia lääkkeitä saavista henkilöistä. Väestöennusteina käytetään tilastokeskuksen ennusteita.

**Aikataulu:** Tutkimus on käynnissä

**Julkaisumuoto:** Tulokset julkaistaan kotimaisissa tieteellisissä aikakauskirjoissa ja kansainvälisessä julkaisusarjassa.

**Kieli:** Suomi/Englanti

**Voimavarat:**

### 15.003 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 projektille.

### 15.004 Vasta-aine seulonnalla löydettyyn oireettomaan keliakiaan liittyvät riskit – elämänlaatu

(22.5.2007)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Oireettomien keliakikkojen elämänlaatu on aiemman pieneen otokseen perustuvan tutkimuksen mukaan yhtä hyvä kuin kontrolliväestönkin. Tässä materiaalissa aiempaa havaintoa voidaan testata suuremmassa joukossa seulonnan perusteella diagnosoituja aikuiskeliakikoita.

**Aineisto:** Suunnitteilla oleva tutkimus perustuu Kansanterveyslaitoksen Terveys 2000 projektin yhteydessä kerättyyn suomalaista aikuisväestöä edustavaan 6500 tutkittavan keliakia vasta-aine seulottuun materiaaliin.

**Tekijät:** Minna Hällström, LT, Kirsi Mustalahti, LT ja Markku Mäki, prof., Samuli Saarni

**Aikataulu:** 1.5.2007–31.12.2007

**Julkaisumuoto:** Tieteellinen artikkeli

**Kieli:** suomi, englanti

**Voimavarat:** apurahat, EVO-rahoitus

**Yhteistyö:** Tutkimus toteutetaan Tampereen yliopiston lastentautien tutkimuskeskuksen keliakiatutkimusryhmän toimesta yhteistyössä KTL:n kanssa.

### **15.005 Normitietojen keruu psykoterapiatutkimuksen keskeisistä kyselymenetelmistä. Pilottitutkimus.**

(17.1.2008, Helsingin Psykoterapiatutkimus)

#### **Tutkimuksen tausta**

Psykoterapian on osoitettu olevan vaikuttava psyykkisten häiriöiden hoitomuoto (Konsensuskokous 2006). Lyhytkestoisten terapioiden välillä ei yleensä ole havaittu merkittäviä vaikuttavuuseroja (Crits-Christoph 1991, Wampold ym. 2002, Knekt ym. 2004). Lyhyt- ja pitkäkestoisten terapioiden vaikuttavuuden eroja on tutkittu vain niukasti. Helsingin Psykoterapiatutkimuksen 3 vuoden seurannassa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja näiden terapiamuotojen vaikutusten välillä, kun tarkasteltavana olivat oire- ja työkykymuutokset (Knekt ym. 2007a, 2007b). Tilastollisen merkittävyyden lisäksi on olennaista selvittää hoitomuotojen ja muiden vaikuttavuuteen yhteydessä olevien ennustekijöiden kliinistä merkitystä: palautuuko hoidetun henkilön toimintakyky terapian jälkeen normaalille tasolle. Tässä voidaan käyttää apuna aineistokohtaisia, yksittäisen henkilön muutoksen määrään ja aineiston luonteeseen perustuvia tilastollisia sovelluksia (Jacobson & Truax 1991) tai luotettavien, vakiintuneiden tulosmittareiden kansainvälisiin ja kansallisiin normitietoihin perustuvia katkaisurajoja (Kendall ja Sheldrick 2000). Vain väestönormeihin perustuvalla menettelyllä on mahdollista saada yleistettävissä olevaa tietoa kliinisesti merkittävästä muutoksesta.

Suuresta osasta kyselyyn perustuvia tulosmittareita ei ole olemassa tietoa siitä, miten niiden arvot jakautuvat väestötasolla, vaikka menetelmä olisi yleisesti käytetty. Puutteita on erityisesti psykologiseen ja sosiaaliseen toimintakykyyn liittyvien mittareiden normeista. Myös tietyistä psykiatrisista oirekyselyistä normitietoja on käytettävissä vain muissa kulttuureissa tehtyjen normitutkimusten pohjalta. Nämä saattavat olla vanhentuneita tai pohjautua valikoituneisiin, ei-satunnaisesti poimituihin ja pieniin aineistoihin tai epästandardeihin lomakeversioihin (Kendall ja Sheldrick 2000). Asianmukaisten normitietojen puute heikentää lomakkeiden käytettävyyttä, koska ei voida hyödyntää luotettavia katkaisupisterajoja normaalin ja kliinisesti merkityksellisen oireilun välisen eron arvioimiseksi.

**Tavoitteet:** Tutkimuksen tavoitteena on selvittää psykoterapiatutkimuksen keskeisimpien kyselymenetelmien normitietoja edustavassa suomalaisessa väestötöksessä. Hankkeen ensimmäisessä vaiheessa mukaan otettavien menetelmien määrää sekä tarvittavaa otoskokoa selvitetään pilottitutkimuksen avulla. Pilottitutkimuksen tavoitteena on saada arvio vastaamisen kadosta ja kysymysten määrän vaikutuksesta siihen.

#### **Pilottivaiheen menetelmät ja toteutus**

**Aineisto:** Otoksen muodostaa satunnaisesti poimittavat 40 miestä ja 40 naista Terveys 2000 -tutkimuksen aineistosta. Rajauksena on ikä 20–65 vuotta.

**Menetelmät:** Puolelle otokseen valituista (20 miestä, 20 naista) toimitetaan A-versio tutkimuslupakyselystä, 1-sivuinen peruskysely ja BDI-kysely (Beck Depression Inventory, 21 kysymystä), toiselle puolelle (20 miestä, 20 naista) B-versio tutkimuslupakyselystä, 1-

sivuinen peruskysely ja BDI-, IIP- (Inventory of Interpersonal Problems, 127 kysymystä) sekä SOC-kysely (Sense of Coherence, 114 kysymystä).

Keräyksen tulosten perusteella arvioidaan lomakkeiden määrän vaikutus vastaamiseen ja estimoidaan tarvittava otoskoko.

**Tutkimusryhmä:** Tutkimusryhmän muodostavat prof. Paul Knekt, FT Tommi Härkänen, pääsuunnittelija Esa Virtala, FM Maarit Laaksonen ja PSL Olavi Lindfors. Suunnittelija Sirkka Rinne on Terveys 2000 -tutkimuksen yhteyshenkilönä ja vastaa aineiston poiminnasta.

**Lähteet:**

**Crits-Christoph P.** The efficacy of brief dynamic psychotherapy: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1991; 149:151-8.

**Jacobson NS, Truax P.** Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991; 559:12-19.

**Kendall PC, Sheldrick RC.** Normative data for normative comparisons. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:767-773.

**Knekt, P. & Lindfors, O.** (eds.), A randomized trial of the effect of four forms of psychotherapy on depressive and anxiety disorders. Design, methods, and results on the effectiveness of short-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy during a one-year follow-up. *Studies in social security and health* 77, 2004. The Social Insurance Institution: Helsinki. (<http://www.ktl.fi/hps/pdf/effectiveness.pdf>). Accessed June 16, 2006.

**Knekt P, Lindfors O, Härkänen T, Välikoski M, Virtala E, Laaksonen MA, Marttunen M, Kaipainen M, Renlund C,** and the Helsinki Psychotherapy Study Group. Randomized trial on the effectiveness of long and short-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy on psychiatric symptoms during a 3-year follow-up. *Psychological Medicine* 2007a (In press).

**Knekt P, Lindfors O, Laaksonen MA, Raitasalo R, Haaramo P, Järvikoski A,** and the Helsinki Psychotherapy Study Group. Effectiveness of short-term and long-term psychotherapy on work ability and functional capacity – a randomized clinical trial on depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord* 2007b (In press).

**Wampold BE, Minami T, Baskin TW, Callen TS.** A meta-(re)analysis of the effects of cognitive therapy versus 'other therapies' for depression. *J Affect Disord* 2002;68:159-65.

**15.006 Mini-Suomi-seurantatutkimuksen genomilaajuinen kartoitus**

(10.4.2008, ei tarvitse lähettää DNA -ryhmään)

(Suunnitelmat: 8.2.1.039\_1, 8.2.1.039\_2 ja 15.006 kuuluvat samaan yhteistyösopimukseen)

**Tarkoitus ja tavoitteet:**

Genotyytitetään Illumina Human1M BeadChip-menetelmällä Mini-Suomi-seurantatutkimukseen v. 2000 osallistuneet henkilöt joista DNA (n=807). Genotyyppitys suoritetaan Sanger-instituutissa vuoden 2008 aikana ja datan analyysi tehdään yhteistyössä Leena Palotien ryhmän kanssa Sangerissa (genotyyppitys QC, CNV-analyysit) ja Markus Perolan ryhmän kanssa MLOssa sekä Terveys 2000/Mini-Suomi-organisaation asiantuntijoiden kanssa. Tutkimuksen päätavoitteena on löytää koko perimän läpikartoitusmenetelmällä geenivariantteja, jotka assosioituvat yleisten kansantautien ilmaantuvuuteen seurantajakson aikana. Muuttujien analyyseja tuetaan relevanteilla kovariaateilla.

**Aineisto:** Mini-Suomi-uusintaotos

**Tekijät:** Leena Palotie, Markus Perola, Veikko Salomaa, Markku Heliövaara, Paul Knekt, Olli Impivaara, Arpo Aromaa

**Aikataulu:** genotyyppitys pyritään tekemään vuoden 2008 aikana. Analyyseja tehtäneen vv 2008–2009.

**Julkaisumuoto:** Lukuisia tieteellisiä artikkeleita

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:**

Genotyyppitys n. 320.000€, Leena Palotien Sanger-instituutin projektirahoitus

**DNA-laimennos:** MLO:n projektirahoitus

**Tutkijarahoitus:** virkapalkat, mahdolliset väitöskirjantekijät/post-docit hankitaan rahoitus koti- ja ulkomaisista säätiöistä

**Tehtävät DNA-analyysit:** Illumina Human 1M BeadChip

**Tekniikat:** Illumina

**Tarvittava DNA-määrä:** 3 mikrogrammaa

**Kustannukset:** ks. yllä

### **15.007 Infektiotautien ehkäisyn taloustieteellistä tarkastelua.**

**Influenssarokotteen ulkoisvaikutukset, markkinavääritymät, taloudellinen arviointi sekä tasa-arvoisuus kysynnässä.**

(23.10.2008)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Työn tarkoituksena on esitellä ja koota yhteen teoreettista kirjallisuutta ennaltaehkäisyn (erityisesti infektiotaudit) ominaispiirteistä taloustieteellisestä näkökulmasta. Teoreettisina viitekehyksinä toimivat yksityiseen ennaltaehkäisevän hoidon markkinavääritymät ja erityisesti ulkoisvaikutusten merkitys terveystaloustieteessä sekä eri teoriat preventatiivisen hoidon jakautumisen tasa-arvoisuudesta. Empiirisenä osiona on tarkoitus tutkia influenssarokotteen ottamisen todennäköisyyttä kontrolloiden erityisesti sosioekonomisia muuttujia ja influenssan alueellista ilmaantuvuutta. Terveys 2000 – hankkeessa on kerätty kansainvälisestäkin erittäin laaja ja monipuolinen yksilötason tietovaranto, joka mahdollistaisi, tutkimusasetelman empiirisistä puutteista huolimatta, mielenkiintoisen näkökulman terveystaloustieteelliseen tutkimukseen.

**Aineisto:** Terveys 2000 – tutkimuksen aikuiset

**Tekijä):** Kauppatiet. yo Mikko Tuovinen, ohjaaja Prof. Matti Liski Helsingin kauppakorkeakoulu / kansantaloustieteen laitos

**Aikataulu:** Tutkielma valmistuu vuoden 2008 loppuun mennessä

**Julkaisumuoto:** Pro Gradu – tutkielma

**Kieli:** Suomi

**Julkaistu:**

Tuovinen M. Infektiotautien ehkäisyn talusteoriaa - influenssarokotteen ottamiseen vaikuttavat tekijät Suomessa. Helsingin kauppakorkeakoulu, kansantaloustieteen laitos, 2009. <http://hsepubl.lib.hse.fi/Fl/ethesis/id/12051>

### **15.008 Keliakian genomin kattava assosiaatioanalyysi Terveys 2000-aineiston kontrolleja käyttäen**

(20.01.09/ 29.01.09)

**Tarkoitus ja tavoitteet:** Keliakian genominlaajuisessa assosiaatiotyössä (GWA) genotyyppitetään n. 700 suomalaiselta keliakiapotilaalta yli 600.000 polymorfiaa. Näille potilaille erinomainen verrokkipopulaatio olisi Terveys 2000 aineistosta jo genominlaajuisesti tyypitetyt 2000+ näytettä, jotka lisäksi on seulottu jo aiemmin myös keliakialle spesifisten autovasta-aineiden osalta (Lohi et al 2007). Näiden näytteiden genotyyppitys on suoritettu Sanger Centerissä (Hinxtton, UK) vuosina 2008 -9. Projektissa tutkitaan suomalaisten ohella myös englantilainen, hollantilainen sekä irlantilainen keliakia-aineisto ja kaikkien neljän populaation datan analyysi tehdään ensimmäistä, laajaa yhteisjulkaisua varten keskitetysti Lontoossa, päävastuullisena prof. David van Heelin ryhmä, jolla on WTCCC



rahoitusta myös tilastotieteilijän palkkaukseen tähän projektiin. Jatkoanalyysijä suoritetaan suomalaisaineiston osalta myös ryhmämme omasta toimesta Helsingin yliopistossa. Keliakiapotilaiden sekä Terveys 2000 näytteistä määritetyn keliakiastatuksen osalta analyysit suoritetaan yhteistyössä Markku Mäen ryhmän (Tampereen yliopisto) sekä Terveys 2000-organisaation asiantuntijoiden kanssa, ja genomidatan hallinnassa ja analysoinnissa yhteistyötä tehdään Leena Palotien ja Markus Perolan ryhmän kanssa. Tutkimuksen päätavoitteena on löytää keliakian uusia alttiusgeenejä ja varmistaa aiempia geenilöydöksiä eri populaatioista. Erittäin tiheä markkerikartta yhdistettynä laajoihin potilas-verrokki aineistoihin neljästä eri populaatiosta takaavat erittäin hyvän tilastollisen tehokkuuden.

**Aineisto:** Terveys 2000 -aineiston Genmets-otos, joista jo tehty genomien kattava genotyypitys.

**Tekijät:** Päivi Saavalainen, David van Heel, Cisca Wijmenga ja Ross McManus (keliakia GWA-konsortion PI:t) + työryhmät

**Aikataulu:** Genotyypit on Terveys 2000 aineistosta jo valmiina ja keliakian suhteen analyseja tehtäneen vv 2008-2009.

**Julkaisumuoto:** Lukuisia tieteellisiä artikkeleita.

**Kieli:** Englanti, suomi

**Voimavarat:** Genotyypit Terveys 2000 aineistosta (2000 näytteen osalta) on jo olemassa, joten ei lisäkustannuksia. Keliakiapotilaiden genotyypityksen ja löytyneiden alttiusgeenien tärkeimmät jatkotutkimukset kattaa Wellcome Trustin rahoitus, jossa päähakijana David van Heel (UK).

**DNA-laimennos:** DNA:ta ei tarvita, koska genotyyppidata on jo olemassa.

**Tutkijarahoitus:** EU Marie Curie, Suomen Akatemia (Saavalaisen ryhmä)

Tehtävät DNA-analyysit: ei tarvetta, koska genotyyppidata on jo olemassa.

**Tekniikat:** Terveys 2000 näytteet on jo tyytety Illumina Quad610 menetelmällä

Tarvittava DNA-määrä: ei tarvetta, genotyypit jo olemassa

Kustannukset: ks yllä

## 15.009 Uudet biomarkkerit kliinisesti insidentin diabeteksen ennustajina

(2.2.2009/päiv. 24.3.2011)

*Nyt Professori Claudia Langenberg (Cambridge, UK) on ottanut yhteyttä Veikko Salomaahan kyseisen julkaisun johdosta ja pyytänyt varsin lyhyellä toimitusajalla yksinkertaisia aggregaattitason numerotietoja artikkelin aineistoista (FINRISKI 1997 ja Terveys 2000) käytettäväksi apo B:tä ja insidenttiä diabetesta koskevassa meta-analyysissä.*

*Hänelle on toimitettu apo B:n beta-kerroin, sen hajonta ja p-arvo, jotka ovat siis jo julkaistua dataa, mutta esitettiin julkaisussa kuvana. Lisäksi on toimitettu vastaavat tiedot stratifioituna vyötärön ympäryksen tertiilien mukaan, erikseen naisille ja miehille.*

*Aikanaan ilmestyvän meta-analyysin kirjoittajaryhmään osallistuvat Suomesta Kennet Harald, Antti Jula ja Veikko Salomaa.*

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena on replikoida FINRISKI 1997:n kohortissa todettujen 'parhaiden' biomarkkerien (adiponektiini, ferritiini, IL-1ra, CRP ja apoB) assosiaatio kliinisesti insidenttiin diabetekseen prospektiivisessä asetelmassa.

Lisätavoitteena on käyttää tehtäviä biomarkkerimääryksiä myös

kardiovaskulaaritahtumien prediktoreina ja mahdollisesti MORGAM-projektin yhteisjulkaisuissa.

**Tausta ja toteutus:** MORGAM-projektin biomarkkeritutkimuksessa FINRISKI -97 kohortista on määritetty 30 uutta biomarkkeria. Niistä yllä mainitut assosioituvat vahvimmin insidenttiin diabetekseen. Löydöksen replikointi toisessa aineistossa (Terveys 2000) vahvistaisi suuresti tekeillä olevaa julkaisua. Terveys 2000 vahvistaisi tuloksia erityisesti myös sikäli, että siitä

on olemassa lähtötilanteessa mitattu veren sokeri ja HbA1c. CRP ja apoB ovat ennestään olemassa Terveys 2000 aineistossa, adiponektiini, ferritiini ja IL-1ra voitaisiin tehdä tutkimusyhteistyönä MORGAMin biomarkerilaboratoriossa Mainzissa, mikäli näytteet saadaan sinne viikolla 6, Diabeteksen lisäksi tuloksia voidaan käyttää myös kardiovaskulaaririskiä koskeissa analyyseissa ja MORGAMin yhteisjulkaisuissa mikäli Terveys 2000 päättää liittyä MORGAMiin, josta on ollut keskustelua. Laboratoriotulokset Toimitetaan Terveys 2000 tietokantaan heti niiden valmistuttua.

**Aineisto:** Terveys 2000 perustutkimuksen aineisto. Näytteeksi tarvitaan sulattamaton -70 C:ssä säilytetty aliquotti joko EDTA plasmaa tai seerumia, volyymiltään vähintään 200 µL. Mahdollinen yli jäävä näyte palautetaan. Tilastoanalyysejä varten tarvitaan seurantatiedot insidentin diabeteksen suhteen niin pitkälle kuin ne ovat saatavilla (tällä hetkellä ilmeisesti 2007 loppuun).

**Aikataulu:** Jos näytteet saadaan Mainziin viikolla 6, laboratorioanalyytit tulevat tehdyksi seuraavien n. kahden viikon aikana. Tilastoanalyytit ja artikkelin kirjoitus vienevät tämän jälkeen 1-2 kk. FINRISKIn vastaavat tulokset on jo analysoitu. Tavoitteena on lähettää käsikirjoitus korkeatasoiseen lehteen vielä alkukevään aikana.

**Tekijät:** Veikko Salomaa, Aki Havulinna, Olli Saarela, Kari Kuulasmaa, Stefan Blankenberg (University of Mainz), Tanja Zeller (University of Mainz), Antti Jula, muita Terveys 2000 tutkijoita sovittavalla tavalla.

**Julkaisumuoto:** Englanninkielinen tieteellinen artikkeli, jatkossa todennäköisesti useampiakin (kts kohta Tausta ja toteutus).

**Voimavarat ja kustannukset:** Laboratorioanalyytit tehdään Mainzissa tutkimusyhteistyönä. Aki Havulinna ja Veikko Salomaa huolehtivat tilastoanalyyseistä yhdessä muun työryhmän kanssa. VS kirjoittaa artikkelitekstin yhdessä muiden kanssa.

Tulokset julkaisiin hiljattain PloS One – lehdessä:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852424/pdf/pone.0010100.pdf?tool=pmcentrez>

## 15.010 Bioimpedanssi-suureiden genomilajuiset analyytit T2000- ja Sokras – aineistossa

(5.3.2009/ Genetiikkaryhmä 24.2.2009)

Antropometriset ominaisuudet ovat eräs heritabiliteeteiltaan suurimmista fenotyypiryhmistä. Aiemmat kytkentäanalyyssi-tutkimukset ovat myös puhuneet bioimpedanssisuureiden periytyvyyden puolesta. Niiden yhteys moniin kansanterveyden kannalta merkittäviin riskitekijöihin ja jopa lopputapahtumiin on myös huomattava. Yleisimmin käytetyt mittarit ovat pituus ja painoindeksi sekä erilaiset vyötärönmittausindeksit. Bioimpedanssi-mittaukset syventävät tätä fenotyypikategoriaa. Mittaukset on suoritettu sekä T2000- että Sokras-tutkimuksessa, joista molemmista on GWA-dataa käytössä ja pian myös transkriptomi-dataa Sokrasista ja tässä tutkimusesityksessä esitetään genomilajuisia analyyseja hyödyntäen molempia aineistoja. Olisi tärkeää selvittää ne genomilajuiset ja mahd. geenit jotka assosioituvat esim lihas- tai rasvamassaan, jo taustatekijöiksi niille tutkimuksille jotka mahdollisesti niitä käyttävät kovariaatteina, puhumattakaan siitä, miten merkittävää olisi näihin ominaisuuksiin vaikuttavien geenivarianttien identifiointi.

**Aineisto ja analyytit:** Tutkimuksessa käytetään T2000-datasta jo olemassa olevia GWA-tutkimuksia (Genmets, Psykiatriset kontrollit ja HDL-ääripäät (n= noin 2800) sekä Sokras-tutkimuksen otosta, josta tehdään GWA+transkriptomi keväen 2009 aikana (n=600). Primaarifenotyypinä ovat bioimpedanssimittaukset ja niistä johdettavat suureet, ja kovariaatteina/stratifikaatteina käytetään relevantteja muita muuttujia (esim ikä, sukupuoli, lääkitys, SES, tautistatus, lääkitys ym). Koska kyse on fenotyypiltään geneettisesti melko tutkimaton alue, hyödynnetään sopivimman fenotyypin löytämisessä myös klusteri-

analyysseja, joita on jo MBO-fenotyyppien suhteen mallinnettu Genmets-otoksessa. Näillä pyritään löytämään fenotyyppiotos, joka on biologisesti relevantin ja assosioituu johdonmukaisesti genomiin. Luonnollinen replikaatioaineisto on mainittujen otosten loput henkilöt joista ei ole GWA-dataa. Genotyyppianalyysseja tarkastellaan transkriptomi-tuloksia hyväksikäyttäen –nämä voidaan mahdollisesti myös sisällyttää klusterianalyysihin.

**Tutkimusryhmä:** PI: Markus Perola. Muut jäsenet: Leena Palotie, Veikko Salomaa, Katriina Heikkilä, Satu Männistö, Samuli Ripatti, Ida Lindqvist, Emmi Tikkanen, Kaisa Silander, Johannes Kettunen, Noora Kuosmanen.

**Aikataulu:** Replikaatiogenotyyppitys pyritään tekemään vuoden 2009 aikana. Analyysseja tehtäneen vv 2009-10.

**Julkaisumuoto:** Lukuisia tieteellisiä artikkeleita.

**Kieli:** Englanti, suomi

**Voimavarat:**

Genotyyppitys n. 8000€, Markus Perolan STS-apuraha

**DNA-laimennos:** MLO:n projektirahoitus

Tarvittava DNA-määrä 800ng (lopun osallistujat T2000-otoksesta joista ei ole jo tehty GWAta). Tähän tutkimukseen kuuluu vain 20ng DNAta mutta loput jäävät T2000-tutkijoiden käyttöön genomikeskukseen vastaavia replikaatiotutkimuksia ajatellen.

**Tutkijarahoitus:** virkapalkat, apurahat.

**Tehtävät DNA-analyysit:** Sequenom

**Tarvittava DNA-määrä:** 5 nanogrammaa (ei uusia pipetointeja)

Kustannukset: ks yllä

### 15.011 Health2000 GenMets-subsample

(5.3.2009/ Genetiikkaryhmä 3.3.2009)

Vesa Olkkonen, Leena Peltonen et al. ( ks. liite lopussa)

KATO/GETY/National Institute for Health and Welfare and FIMM, Institute for Molecular Medicine Finland

Biomedicum, P.O.Box 104, 00251 Helsinki

Tel. 020-6108286; GSM 045-6334065; e-mail vesa.olkkonen@thl.fi

#### Background

Families of proteins with homology to the carboxy-terminal ligand binding domain of oxysterol binding protein (OSBP) are present in eukaryotic organisms from *S. cerevisiae* to man, and are suggested to function in various cellular processes such as lipid metabolism, intracellular lipid transport, membrane trafficking, and cell signaling [1, 2]. In humans, the gene family consists of 12 members, which are denoted OSBP-like genes (OSBPL), while the encoded proteins are called either OSBP-like (OSBPL) or OSBP-related proteins (ORP).

In the present study we assessed whether allelic diversity of the OSBPL2, OSBPL9, or OSBPL10 genes contributes to extreme serum lipid levels in Finnish families ascertained for low HDL-cholesterol or familial combined hyperlipidemia (FCHL), common dyslipidemias associated with increased risk of premature coronary heart disease. Variants (SNPs) of OSBPL10 displayed suggestive linkage and association with HDL-cholesterol and triglyceride levels, indicating that variation in OSBPL10 may contribute to the low serum HDL-cholesterol and high triglyceride concentrations in these families. RNA interference experiments in cultured human hepatoma cells suggested action of the encoded protein, ORP10, as a regulator of cellular lipid biosyntheses and apolipoprotein B-100 (apoB100) secretion.

The work was submitted to the Journal of Molecular Medicine (JMM), the reviewers of which were not satisfied with the strength of the genetic evidence, the highest linkage LOD score being 2.4, for >90th percentile triglyceride levels in the combined low-HDL and FCHL families, a majority of the reported LOD scores being below 2. A reviewer suggested that we should study possible association of the OSBPL10 SNPs with extreme

end lipid traits in a general population sample. Ida Lindqvist did this for the NFBC study material, with no significant associations found.

### **Proposal**

We find it likely that, even though no association of OSBPL10 SNPs with extreme end lipid traits was found in the NFBC material, such positive findings could be achieved in the Health2000 GenMets subsample. This study sample is already selected and may contain some of the same genetic predisposition that is present in the Finnish dyslipidemia family materials mentioned above. This analysis would thus represent a replication of our initial findings in an independent study sample, and could very well become decisive for the acceptance of our publication in JMM. The OSBPL10 gene position in chr. 3p23 did not come up in the preliminary analysis of the GenMets genotype dataset, so use of the data in our candidate gene study would definitely not harm the goals of the actual GenMets study.

In this analysis we would like to sort the GenMets subjects into ones with extremely high triglyceride (>90th or 95th percentile) or low HDL (<5th or 10th percentile) levels and the rest, and carry out association analysis of the 102 SNPs in the OSBPL10 gene and its flanking regions with these dichotomized extreme end lipid traits. If positive findings are made, these would be included in our manuscript as a Figure or a Table depicting the association p values, to support our earlier weak genetic evidence.

1. Fairn GD, McMaster CR (2008) Emerging roles of the oxysterol-binding protein family in metabolism, transport, and signaling. *Cell Mol Life Sci* 65: 228-236
2. Yan D, Olkkonen VM (2008) Characteristics of oxysterol binding proteins. *Int Rev Cytol* 265: 253–285

**Liite** (täsmennys kirjoittajaluetteloon):

Julia Perttilä<sup>1,2\*</sup>, Krista Merikanto<sup>1\*</sup>, Jussi Naukkarinen<sup>1</sup>, Nicolas W. Martin<sup>1,3</sup>, Ida Lindqvist<sup>1</sup>, Kimmo Tanhuanpää<sup>4</sup>, Vinciane Grimard<sup>5</sup>, Marja-Riitta Taskinen<sup>6</sup>, Christoph Thiele<sup>3</sup>, Ismo Virtanen<sup>2</sup>, Vesa M. Olkkonen<sup>1,2</sup>, and Leena Peltonen<sup>1,7,8,9</sup>  
 ADDITIONAL AUTHORS FROM THE GENMETS GROUP: Veikko Salomaa, Markus Perola, Antti Jula (if permission to study the material is granted)

<sup>1</sup>National Public Health Institute and FIMM, Institute for Molecular Medicine Finland, Biomedicum, P.O.Box 104, FI-00251, Helsinki, Finland

<sup>2</sup>Institute of Biomedicine/Anatomy, P.O.Box 63, University of Helsinki, FI-00014, Helsinki, Finland

<sup>3</sup>Queensland Institute of Medical Research, 300 Herston Road, Brisbane 4029, Australia

<sup>4</sup>Light microscopy unit, Institute of Biotechnology, FI-00014 Univ. of Helsinki, Finland

<sup>5</sup>Max-Planck-Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Pfotenhauerstrasse 108, D-01307 Dresden, Germany

<sup>6</sup>Department of Medicine, Division of Cardiology, Helsinki University Hospital and Biomedicum, Haartmaninkatu 8, FI-00290, Helsinki, Finland

<sup>7</sup>The Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton CB10 1SA, UK

<sup>8</sup>Department of Medical Genetics, University of Helsinki, FI-00014, Helsinki, Finland

<sup>9</sup>The Broad Institute, Boston, Massachusetts 02142, USA

### **15.012 Nikotiiniriippuvuuden periytyvyys (NAG)**

(2005/ 30.3.2009), päivitys 11.2.2013

1. Tarkoituksena on osallistua kansainväliseen tutkimukseen, jossa genotyyppataan Sequenom 1500 SNP:iä, joka sijaitsevat pienellä alueella kromosomissa 22 paljon tupakoivilla miehillä (ATB, Virtamo) ja populaatiokontrollimiehillä (Terveys 2000, Koskinen).

Tutkimusta johtaa amerikkalainen Pam Madden, joka on saanut sitä varten merkittävän NIH-apurahan. Suomalaisena tutkimusjohtajana toimii Jaakko Kaprio.

Suomalaiset aineistot ovat ratkaisevan tärkeitä tutkimuksen toteuttamiseksi. Nikotiiniriippuvuuden geneettisen taustan selvittäminen auttaa ymmärtämään sen syitä ja torjuntamahdollisuuksia sekä edistää keinoja tupakoinnin lopetushoitojen kehittämiseksi.

2. Kohderyhmä on Terveys 2000 – tutkimuksen miehet, joista on tieto tupakoinnista. Heitä on 1107 (never-smokers), 2050 (current tai ex-smokers). Hanke toteutetaan kahdessa vaiheessa ja ensimmäiseen vaiheeseen tulisi valita 1000 miestä (joka kolmas) ja toiseen vaiheeseen 2000 miestä (kaksi kolmesta). Valinta tulisi tehdä ikäryhmittäin (30–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75+) niin, että joka ikäryhmästä valitaan ensin satunnaisesti 1/3 miehistä ja myöhemmin loput. Heistä toimitetaan DNA-näytteet (20 ng) analysoitaviksi ensimmäisessä vaiheessa CIDRIin Yhdysvaltioihin ja toisessa vaiheessa FIMMIin. Jaakko Kaprio on sopinut näytteiden käsittelystä.

3. Tutkijat ovat kansainvälinen ryhmä Pam Maddenin johdolla. Ryhmään kuuluvat Alison M. Goate, Grant Montgomery, John P. Rice, Scott Saccone, Arpo Aromaa/Seppo Koskinen T2000:sta, Jaakko Kaprio, Nicholas G. Martin, Anu Loukola, Olli Pietiläinen, Jarmo R.K. Virtamo/Satu Männistö SETTIstä. Suomessa hanketta johtaa Jaakko Kaprio. Näytteiden käsittelyä ja lähettämistä CIDRIin koordinoi aiemmin Kaisu Keskitalo ja nyt Anu Loukola.

4. Hankkeen ensimmäisen vaiheen DNA-määritykset toteutetaan kevään 2009 aikana. Toinen vaihe toteutetaan ensimmäisen vaiheen tulosten valmistuttua, keväällä 2013.

5. Julkaisut laatii sovittavalla tavalla kansainvälinen ryhmä ja niistä käy ilmi eri aineistojen osuus.

### **15.013 Kognitiivisen heikentymisen ehkäisy tutkimus suomalaisessa ikääntyvässä väestössä (FINGER)**

(20.4.2009)

Dementia on yksi suurimpia ikääntyneiden toimintakykyä heikentäviä sairauksia. Dementoituneiden määrä on voimakkaassa kasvussa ja sen ennustetaan nelinkertaistuvan vuoteen 2050 mennessä. Mikäli tehokasta keinoa lisääntyvän dementoitumisen hillitsemiseksi ei kehitetä, kohdistuu terveydenhuoltojärjestelmään ja yhteiskuntaan voimakasta painetta. Väestötasoiset pitkittäistutkimukset ovat osoittaneet, että sydän- ja verisuoniperäisten sairauksien riskitekijöinä tutut elintapasairaudet vaikuttavat myös dementian ja sen pääaiheuttajan, Alzheimerin taudin, riskiin. Suomalaiseen Kardiovaskulaariset riskitekijät, ikääntyminen ja dementia (CAIDE) –tutkimukseen pohjautuen on hiljattain laadittu mittari myöhemmän dementiariskin arvioimiseksi keski-ikä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin perustuen. Suomalaisen ikääntyvän väestön kognitiivisen heikentymisen ehkäisy tutkimus (FINGER) on monimuotoinen 2-vuotinen interventiotutkimus, jonka tavoitteena on pienentää riskiä kognitiivisen tason laskulle kohonneen riskin yksilöillä. Tutkimushenkilöt rekrytoidaan aiemmin väestötutkimuksiin (FINRISKI, D2D) osallistuneista henkilöistä, joilla dementian riskimittarin perusteella todetaan kohonnut riski kognitiivisen tason heikentymiselle. Heidät satunnaistetaan yhtä suuriin intensiivisen intervention ja tavanomaisen terveysneuvonnan ryhmiin. Interventio kohdistuu neljään elintapatekijään: 1) ravinto, 2) liikunta, 3) älyllinen harjoittelu ja

sosiaalinen aktiivisuus sekä 4) sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden tarkka seuranta ja hallinta. Kognitiivisen tason lasku on ensisijainen päätetapahtuma, ja sitä arvioidaan herkän testisarjan avulla. Toissijaisia päätetapahtumia ovat masennusoireet, toimintakyky, verisuonisairaudet ja niiden riskitekijät, elämänlaatu, terveyspalvelujen käyttö sekä alaryhmälle aivojen magneettikuvauksessa todetut muutokset. Tutkimushenkilöiden rekrytointi käynnistetään touko-kesäkuussa 2009 ja interventio-osuus käynnistetään syksyllä 2009 ja se päättyy loppuvuodesta 2011. Kognitiivinen heikentyminen on hidas prosessi, joten tämän kaksivuotisen tutkimuksen jatkoksi suunnittelemme jatkoseurantaa intervention pitempiaikaisten vaikutusten arvioimiseksi. Odotamme tämän useisiin tunnettuihin riskitekijöihin kohdistuvan intensiivisen intervention vähentävän merkittävästi kognitiivisen heikentymisen riskiä, myöhentävän dementian ilmaantumista sekä vaikuttavan suotuisasti toissijaisiin tapahtumiin. Tutkimuksemme on ainutlaatuinen yhdistäessään kansallisen asiantuntemuksemme seuranta- ja interventiotutkimusten saralla tavoitteena löytää ratkaisu merkittävän terveysuhkan hillitsemiseksi. Tulokset antavat arvokasta tietoa terveyskasvatukseen ja -palvelujen suunnittelemiseksi.

### **Pyyntö Terveys 2000 tutkimuksen tietojen käytöstä Finnish Geriatric Intervention Study to prevent cognitive impairment and disability (FINGER) tutkimuksen rekrytoinnissa**

Kognitiivisen heikentymisen ehkäisy tutkimus suomalaisessa ikääntyvässä väestössä (FINGER) –tutkimuksen tavoitteena on selvittää kaksivuotisen monimuotoisen elintapaintervention vaikutusta muisti- ja ajattelutoimintojen heikentymisen ehkäisyssä kohonneen riskin omaavilla henkilöillä. Tutkimusta koordinoidaan Terveiden ja hyvinvoinnin laitokselta ja se toteutetaan viidellä paikkakunnalla Suomessa (Helsinki, Kuopio, Oulu, Seinäjoki, Vantaa). Tutkimuksen eettinen hakemus on jätetty HUS:in koordinoivan eettisen toimikunnan käsiteltäväksi 7.4.2009.

Tutkimushenkilöt rekrytoidaan aiemmin väestötutkimuksiin (FINRISKI, D2D) osallistuneista henkilöistä suomalaisessa CAIDE-tutkimuksessa kehitetyn dementian riskimittarin tuloksen perusteella. Riskimittarin avulla voidaan arvioida henkilön myöhemmän iän dementoitumisriskiä keski-ikänsä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden perusteella. Kutsumme (kutsukirje liitteenä) kartoituskäynnille kaikki 60–74-vuotiaat, joilla riskimittarin tulos on 8 pistettä tai enemmän (kohonnut dementiariski). Kartoituskäynnin yhteydessä tehdään kognitiivinen tehtäväsarja (CERAD), jonka perusteella tutkimukseen kutsutaan soveltuvat henkilöt.

Tavoitteena on rekrytoida yhteensä 1200 henkilöä tasaisesti kunkin tutkimuskeskuksen alueelta. Heidät satunnaistetaan yhtä suuriin aktiivisen intervention ja tavanomaisen terveysneuvonnan ryhmiin. Tutkimuksen kesto on 2 vuotta.

Yllämainittuihin FINRISKI- ja D2D-väestötutkimuksiin osallistuneiden määrä Seinäjoen alueella on pieni. Pyydämme täten kohteliaimmin lupaa hyödyntää Terveys 2000 – tutkimukseen Etelä-Pohjanmaalla osallistuneiden tietoja seuraavien muuttujien osalta: ikä, sukupuoli, koulutus, systolinen verenpaine, kokonaiskolesteroli, painoindeksi ja liikuntatottumukset. Lisäksi pyydämme kohteliaimmin lupaa saada tutkimukseen riskimittarin mukaan soveltuvien henkilö- ja osoitetiedot yhteydenottoa varten.

Tutkimusryhmä: Tutkimuksesta vastaava henkilö, geriatrian erikoislääkäri, dosentti Miia Kivipelto, Tiina Laatikainen, Jaakko Tuomilehto, Rainer Rauramaa, Hilkka Soininen, Timo Strandberg, Raimo Sulkava.

Satu Ahtiluoto, LL  
Tutkimuksen koordinaattori  
KATO/DIAB

**Pyyntö Terveys 2000 tutkimuksen tietojen käytöstä Finnish Geriatric Intervention Study to prevent cognitive impairment and disability (FINGER) tutkimuksen rekrytoinnissa**  
(14.9.2009)

Kognitiivisen heikentymisen ehkäisy tutkimus suomalaisessa ikääntyvässä väestössä (FINGER) -tutkimuksen tavoitteena on selvittää kaksivuotisen monimuotoisen elintapaintervention vaikutusta muisti- ja ajattelutoimintojen heikentymisen ehkäisyssä kohonneen riskin omaavilla henkilöillä. Tutkimusta koordinoidaan Terveiden ja hyvinvoinnin laitokselta ja se toteutetaan viidellä paikkakunnalla Suomessa (Helsinki, Kuopio, Oulu, Seinäjoki, Vantaa). Tutkimuksen eettinen hakemus on käsitelty HUS:in koordinoivan eettisen toimikunnassa ja sillä on puoltava lausunto.

Tutkimushenkilöt rekrytoidaan aiemmin väestötutkimuksiin (FINRISKI, D2D) osallistuneista henkilöistä suomalaisessa CAIDE-tutkimuksessa kehitetyn dementiaan riskimittarin tuloksen perusteella. Riskimittarin avulla voidaan arvioida henkilön myöhemmän iän dementoitumisriskiä keski-ikäisen sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden perusteella. Kutsumme (kutsukirje liitteenä) kartoituskäynnille kaikki 60–75-vuotiaat, joilla riskimittarin tulos on 8 pistettä tai enemmän (kohonnut dementiariski). Kartoituskäynnin yhteydessä tehdään kognitiivinen tehtäväsarja (CERAD), jonka perusteella tutkimukseen kutsutaan soveltuvat henkilöt.

Tavoitteena on rekrytoida yhteensä 1200 henkilöä tasaisesti kunkin tutkimuskeskuksen alueelta. Heidät satunnaistetaan yhtä suuriin aktiivisen intervention ja tavanomaisen terveysneuvonnan ryhmiin. Tutkimuksen kesto on 2 vuotta.

Yllämainittuihin FINRISKI- ja D2D-väestötutkimuksiin osallistuneiden määrä Pohjois-Pohjanmaan alueella on pieni. Pyydämme täten kohteliaimmin lupaa hyödyntää Terveys 2000 -tutkimukseen Pohjois-Pohjanmaalla osallistuneiden tietoja seuraavien muuttujien osalta: ikä, sukupuoli, koulutus, systolinen verenpaine, kokonaiskolesteroli, painoindeksi ja liikuntatottumukset. Lisäksi pyydämme kohteliaimmin lupaa saada tutkimukseen riskimittarin mukaan soveltuvien henkilö- ja osoitetiedot yhteydenottoa varten.

Tutkimusryhmä: Tutkimuksesta vastaava henkilö, geriatrian erikoislääkäri, dosentti Miia Kivipelto, Tiina Laatikainen, Jaakko Tuomilehto, Rainer Rauramaa, Hilkka Soininen, Timo Strandberg, Raimo Sulkava.

Satu Ahtiluoto, LL  
Tutkimuksen koordinaattori  
KATO/DIAB

**15.014 Terveys 2000-aineistosta analysoidun genominlaajuisen genotyyppitiedon käyttö kontrolliaineistona migreenin alttiusgeenien tunnistamisessa**  
(27.4.2009/ DNA-ryhmä vuoden 2008 lopussa)

**Tarkoitus ja tavoitteet:**

Olemme tehneet kokoperimän assosiaatioanalyysin 2200 migreenikosta, joista noin puolet ovat suomalaisia. Tutkimuksessamme kartoitetaan migreenin taustalla olevien geneettisten tekijöiden merkitystä. Genotyypitys on toteutettu Wellcome Trust sanger Instituutissa, Cambridgessa. Haluaisimme käyttää Leena Palotien tutkimusryhmän Sangerissa genotyypaamaa n. 2300 henkilön Terveys 2000-aineistoa kontrollipopulaationa v. 2008 kesällä suorittamassamme migreenin kokogenomi-tutkimuksessa. Pyrimme aineiston avulla kuvaamaan tavallisen suomalaisen alleelivaihtelun tunnistaaksemme migreenidiagnoosiin korreloivia muutoksia. Datan analyysi suoritetaan migreenitutkimusryhmän toimesta HY:n Molekyylilääketieteen ohjelman (MLO) puitteissa. Genotyyppejä ei tulla käyttämään yksilötunnistukseen, eikä muihin projekteihin ilman projektiryhmän lupaa. Terveys 2000 kontrolliaineiston käytöstä mainitaan mahdollisen julkaisun **kiitoksissa** Terveys 2000 haluamien käytäntöjen mukaisesti.

**Aineisto:** Health 2000MET-aineisto

**Tekijät:** Aarno Palotie, Kirsi Alakurtti, Verner Anttila, Pirkko Alha (Terveys 2000).

**Aikataulu:** Analysointi tehtäen vv 2008–2009.

**Julkaisumuoto:** Lukuisia tieteellisiä artikkeleita.

**Kieli:** Englanti, suomi

**Voimavarat:** Migreeniprojektin olemassa oleva rahoitus

**Kustannukset:** ks. yllä

**Julkaistu:*****Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.***

Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS, Nyholt DR, Dimas AS, Freilinger T, Müller-Myhsok B, Arto V, Inouye M, Alakurtti K, Kaunisto MA, Hämäläinen E, de Vries B, Stam AH, Weller CM, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Goebel I, Borck G, Göbel H, Steinberg S, Wolf C, Björnsson A, Gudmundsson G, Kirchmann M, Hauge A, Werge T, Schoenen J, Eriksson JG, Hagen K, Stovner L, Wichmann HE, Meitinger T, Alexander M, Moebus S, Schreiber S, Aulchenko YS, Breteler MM, Uitterlinden AG, Hofman A, van Duijn CM, Tikka-Kleemola P, Vepsäläinen S, Lucae S, Tozzi F, Muglia P, Barrett J, Kaprio J, Färkkilä M, Peltonen L, Stefansson K, Zwart JA, Ferrari MD, Olesen J, Daly M, Wessman M, van den Maagdenberg AM, Dichgans M, Kubisch C, Dermitzakis ET, Frants RR, Palotie A; International Headache Genetics Consortium. **Nat Genet.** 2010 Oct;42(10):869-73. PMID 20802479.

***Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population.***

Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Fendrich K, Völzke H, Ernst F, Griffiths LR, Buring JE, Kallela M, Freilinger T, Kubisch C, Ridker PM, Palotie A, Ferrari MD, Hoffmann W, Zee RY, Kurth T. **Nat Genet.** 2011 Jun 12;43(7):695-8. PMID 21666692.

***Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine.***

Verner Anttila, Bendik S Winsvold, Padhraig Gormley, Tobias Kurth, Francesco Bettella, George McMahon, Mikko Kallela, Rainer Malik, Boukje de Vries, Gisela Terwindt, Sarah E Medland, Unda Todt, Wendy L McArdle, Lydia Quaye, Markku Koiranen, M Arfan Ikram, Terho Lehtimäki, Anine H Stam, Lannie Ligthart, Juho Wedenoja, Ian Dunham, Benjamin M Neale, Priit Palta, Eija Hamalainen, Markus Schürks, Lynda M Rose, Julie E Buring, Paul M Ridker, Stacy Steinberg, Hreinn Stefansson, Finnbogi Jakobsson, Debbie A Lawlor, David M Evans, Susan M Ring, Markus Färkkilä, Ville Arto, Mari A Kaunisto, Tobias Freilinger, Jean Schoenen, Rune R Frants, Nadine Pelzer, Claudia M Weller, Ronald Zielman, Andrew C Heath, Pamela A F Madden, Grant W Montgomery, Nicholas G Martin, Guntram Borck, Hartmut Göbel, Axel Heinze, Katja Heinze-Kuhn, Frances M K Williams, Anna-Liisa Hartikainen, Anneli Pouta, Joyce van den Ende, Andre G Uitterlinden, Albert Hofman, Najaf Amin, Jouke-Jan Hottenga, Jacqueline M Vink, Kauko Heikkilä, Michael Alexander, Bertram Muller-Myhsok, Stefan Schreiber, Thomas Meitinger, Heinz Erich Wichmann, Arpo Aromaa, Johan G Eriksson, Bryan Traynor, Daniah Trabzuni, North American Brain Expression Consortium, UK Brain Expression Consortium, Elizabeth Rossin, Kasper Lage, Suzanne B R Jacobs, J Raphael Gibbs, Ewan Birney, Jaakko Kaprio, Brenda W Penninx, Dorret I Boomsma, Cornelia van Duijn, Olli Raitakari, Marjo-Riitta Jarvelin, John-Anker Zwart, Lynn Cherkas, David P Strachan, Christian Kubisch, Michel D Ferrari, Arn M J M van den Maagdenberg,



Martin Dichgans, Maija Wessman, George Davey Smith, Kari Stefansson, Mark J Daly, Dale R Nyholt, Daniel Chasman, & Aarno Palotie, for the International Headache Genetics Consortium.  
**Nat Genet.** In press.

### 15.015 Laitosväestö T2000 tutkimuksessa – tiedonkeruu ja vaikutus tutkimustuloksiin?

(12.5.2009)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää mitä erityiskysymyksiä liittyy väestötutkimusten tiedonkeruun toteuttamiseen laitoksissa ja millainen vaikutus laitosväestöllä on tutkimustuloksiin. Tavoitteena on selvittää a) millainen on laitosväestöltä saadun tiedon laatu (esim. puuttuvan tiedon määrä, sijaisvastaajien käytön yleisyys, haastattelijoiden ja tutkimushoitajien arviot) sekä b) millainen vaikutus laitosväestöllä on terveyden ja toimintakyvyn osoittimien väestöprevalensseihin (esim. liikkumiskyky, verenpaine, koettu terveys).

**Aineisto:** Terveys 2000 kotihaastattelun ja terveystarkastusten aineisto (analyysissä painopiste ikäryhmään 75+). Kelan ym. rekisteritieto laitossijoituksista.

**Tekijät:** Päivikki Koponen, Päivi Sainio, Hanna Tolonen

**Aikataulu:** 2009

**Julkaisumuoto:** Abstrakti EUPHA 2009 ja mahdollisesti myös kansainvälinen artikkeli

**Kieli:** suomi/englanti

**Voimavarat:** virkatyönä

### 15.016 Permission Letter for Health 2000 samples

(12.5.2009/Genetiikkaryhmä 2.4.2009)

We would like to gain the access to the genotypes of the 50 samples from the Health2000 cohort. The samples should be genotyped with Illumina 610k chip.

Currently the following analyses are performed:

1. Testing the imputation reliability in different European populations;
2. Measuring the influence of geographic distance between CEU and other European populations on the correctness of imputation
3. Checking the imputation applicability for the isolated populations compared to common outbreeds.

At the moment, about 4500 samples from 20 cohorts and 17 populations (including 100 Helsinki Finns and 86 Kuusamo Finns) are available, which are genotyped with Illumina 370CNV BeadChip and 200 samples (several isolated populations like Basques, Orcadians, Sardinians, Tuscans) from Human Genetic Diversity Panel (HGDP) that are genotyped with Illumina 650Y chip.

The data has been obtained from several collaborators: Prof Metspalu, Prof Peltonen, Prof Meitinger, Prof van Duijn, Prof Vellems, Prof Estivill, Prof Macek, Prof Lathrop, Prof Krawczak, Prof Gasparini, Prof Lubinski and HGDP database.

The preliminary analyzes should be finished by March and the paper ready for publication by the end of March.

The analyzes are performed by Tõnu Esko from Dept. of Biotechnology, University of Tartu and supported by Ida Lindqvist and Samuli Ripatti from Institute for Molecular Medicine, Finland.

### 15.017 Terveys 2000-aineistosta analysoidun genominlaajuisen genotyypitiedon käyttö kontrolliaineistona MS-taudin alttiusgeenien tunnistamisessa

(26.8.2009/Genetiikkaryhmä 19.8.2009 )

**Tarkoitus/tavoitteet:** Olemme tehneet kokoperimän assosiaatioanalyysin ensin pilottivaiheessa 72 MS-potilaasta, jotka ovat kotoisin Etelä-Pohjanmaalta. Tutkimuksessamme pyrimme löytämään MS-taudille altistavia geneettisiä riskitekijöitä. Potilaiden genotyypitys on tehty jo aiemmin Broad Instituutissa (Cambridge, MA, USA). Haluaisimme käyttää Leena Palotien tutkimusryhmän Sangerissa genotyypaamaa n. 2300 henkilön Terveys 2000-aineistoa kontrollipopulaationa, josta pyrimme valitsemaan kontrollit MS-potilaille. Datan analysointi suoritetaan Leena Palotien MS-tutkimusryhmän toimesta Helsingissä (FIMM, THL). Genotyyppejä ei tulla käyttämään yksilötunnistukseen, eikä muihin projekteihin ilman projektiryhmän lupaa. Terveys 2000 kontrolliaineiston käytöstä mainitaan mahdollisen julkaisun kiitoksissa Terveys 2000 haluamien käytäntöjen mukaisesti. Tämä osaotos on jo genotyypattu, joten ei kustannuksia Terveys2000-hankkeelle. Varsinaisia fenotyypimuuttujia emme käytä, mutta näytteiden sukupuoli- ja syntymäpaikkatietoja pyritään hyödyntämään sopivia kontrolleja valittaessa.

**Aineisto:** Health 2000MET-aineisto

**Tekijät:** Eveliina Jakkula, Virpi Leppä, Anna-Maija Sulonen, Aarno Palotie, Janna Saarela, Leena Palotie

**Aikataulu:** Valmistuu v 2009 aikana

**Julkaisumuoto:** Tieteellinen artikkeli (artikkeleita)

**Kieli:** Englanti, suomi

**Voimavarat:** MS-tautiprojektin jo olemassa oleva rahoitus

**Kustannukset:** ks yllä

**Julkaistu:**

Jakkula E, Leppä V, Sulonen A-M, Varilo T ym. Genome-wide association study in a high-risk isolate for multiple sclerosis reveals associated variants in STAT3 gene. *The American Journal of Human Genetics* 2010; 86: 285-291.

### 15.018 Ennustaako vyötärön ympärysen senioreilla kuolleisuutta riippumattomasti lihavuusindeksistä?

(26.8.2009)

**Tarkoitus/Tavoite:** Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, ennustaako vyötärön ympärysen (WC) kuolleisuutta riippumatta painoindeksistä (BMI) ja lisäksi arvioida mikä suhteellinen kuolinriski on eri WC ja BMI kombinaatioilla.

Tutkimus tehdään meta-analyysinä, jossa yhdistetään useita kohortteja. Kohorttikohtaiset analyysit tehdään ko. laitoksissa ja itse meta-analyysi tehdään toimitettujen taulukoiden perusteella National Institute for Public Health and the Environment:llä Bilthovenissa.

**Aineisto:** Terveys 2000 tutkimuksen 65-75-vuotiaat.

**Muuttujat:** BMI, WC, terveystyötyminen, demografiset tekijät, eräät biologiset vaaratekijät, sairastavuus (sepelvaltimotauti, syöpä ja hengityselinten taudit) sekä kuolinsyyt 7 vuoden seurannassa.

**Tekijät:** Paul Knekt (HTL), Maarit Laaksonen (HTL), Markku Heliövaara (HTL), Ellen de Hollander, Rik Bogers, Wanda Bemelmans ja muiden kohorttien edustajat.

**Aikataulu:** Lokakuusta 2009 vuoden 2010 loppuun asti.

**Julkaisumuoto:** 1 julkaisu kansainvälisessä, vertaisarvioituissa lehdessä

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Tutkimus tehdään THL:n osuuden osalta virkatyönä

### **15.019 Ihmisen infektiopuolustus voi tehostua D-vitamiinista – osatekijä influenssan kausiluonteisuuteen?**

(07/2009)

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkimuksella pyritään selvittämään voidaanko suomalaisilla havaita samanlaista D-vitamiinipitoisuuksien kausittaista vaihtelua kuin on havaittu esimerkiksi Iso-Britanniassa tehdyssä väestötutkimuksessa. Lisäksi samalla on tarkoitus tarkastella influenssan esiintyvyyttä eri vuodenaikoina. Toisaalla on kuvattu, että influenssaepidemioiden kausittaisuus selittyisi D-vitamiinipitoisuuksien vuodenaikavaihtelulla. Tarkoituksena on testata tätä hypoteesia käytetyllä aineistolla. Lisäksi tavoitteena on mahdollisen vaikean influenssan riskitekijän havaitseminen ja kuvaaminen.

**Aineisto:** Terveys 2000, Ei erityisiä ikäryhmiä.

**Tekijä(t):** Antti Alitalo, Outi Lyytikäinen ohjannut. Tämän lisäksi kirjoittajiksi haluavat/kuuluvat lisätään. Analysoidun aineiston toimittanut P. Knekt.

**Aikataulu:** Kesä 2009

**Julkaisumuoto/-muodot:** Duodecim-katsaus

**Kieli/kielet:** Suomen kieli

**Voimavarat:** Aiheesta on valmistunut vedos, josta saatu lukuisia kommentteja.

Ensimmäinen kirjoittaja toiminut epidemiologisessa koulutuksessa tartuntatautilääkärinä.

**Yhteistyö:** Aiheesta konsultoitu mm. Paul Knektia, Olli Impivaaraa

**Vapaata tekstiä:** Käsikirjoituksen vedos kuvineen saatavissa. Ulkopuolisina asiantuntijoina konsultoitu Professori Hallikaista ja Pentti Tuohimaata.

### **15.020 World-wide Genome-wide Association Study for Restless Legs Syndrome WW-GWA-RLS**

(14.10.2009/ Genetiikkaryhmä 7.10.2009/nimilisäys 3.11.2009)

#### **Background and aims:**

Restless legs syndrome (RLS, OMIM\*102300) is a sensomotor disorder characterized by an irresistible urge to move the legs accompanied by disagreeable, often painful sensation in the lower limbs at night. Moving the affected legs or walking brings a prompt but only temporary relief. As a consequence patients suffer from insomnia and need medical treatment. RLS is a common disorder with lifetime prevalence up to 5%.

In the year 2007 and 2008 for the first time genetic risk variants in four loci have been identified (Winkelmann et al 2007, Stefanson et al 2007, Schormair et al 2008).

However, only a small fraction of the genetic components of RLS have as yet been identified (Winkelmann et al 2007, Schormair et al 2008). Two immediate issues that arise include the need to study larger collections with greater population diversity to identify the entire spectrum of common RLS associated variants, and an extension of the analysis to a wider range of endophenotypes.

This will be achieved by a concerted international effort of RLS groups within the World wide genome wide association study of RLS (WW-GWA-RLS). The project will provide information of additional genetic risk factors and pathways involved in the pathogenesis of RLS.

GWAs using the array genotyping platforms available at the Helmholtz Center Munich increased the sample numbers of the previous studies of up to 1,000 individuals. These

have been genotyped using the 5.0 Affymetrix Array. Controls have been used from the KORA population. This is a large cohort study conducted in Germany.

Within the scope of the WW-GWA-RLS consortium, we are currently performing the replication phase. This includes RLS patients and controls from various European countries as well as from the US and Canada.

**Finnish sample:**

RLS cases from Finland have been collected by Olli Pollo of the Department of Medical Physiology, University of Turku. We would like to use ~1000 individuals from Health 2000, which have been included as controls for metabolic syndrome in the GenMets GWAS, as the control population for the Finnish RLS cases. We would use the 610K SNP data generated as part of the GenMets study for this purpose.

Study design and further Control samples of the WW-GWA-RLS:

A two stage design: first stage (exploratory phase) 1000 cases and 1644 controls genome-wide (Affymetrix 5.0 and 6.0) and second stage (Sequenom, 100 SNPs).

**Second stage Cases and Controls:**

Table 1: RLS samples already genotyped or available for this GWA and replication

| <i>Sample</i>                   | <i>Cases</i> | <i>Controls</i>               |
|---------------------------------|--------------|-------------------------------|
| German <i>RLS</i> -Study        | 1500         | 1200                          |
| German/Austrian                 | 100          | KORAS3/F3                     |
| <i>GWA</i> 1/2-Rep-Sample (GER) | 500          | KORAS3/F3                     |
| <i>Tsekki (Praha)</i>           | 340          | 781                           |
| <i>France</i>                   | 120          | 500                           |
| <i>Canada</i>                   | 285          | 285                           |
| <i>USA</i>                      | 500          | 1000                          |
| <i>Finland (Turku)</i>          | 143          | ~1000 <i>GenMets</i> controls |

**Analysis:**

Association analysis will be performed for each case-control set separately, and the data will be combined by meta-analysis. For association analysis, we will use unselected controls, adjusted only for age, gender and geographic region.

**Investigators:**

Kaisa Silander (GETY, THL)

Leena Peltonen (GETY, THL & Sanger)

Other investigators from the GenMets study

**Collaborators:**

Juliane Winkelmann (Technical University of Munich, Germany)

Other investigators from the WW-GWA-RLS consortium

Olli Polo (University of Turku)

Markku Heliövaara (VETH, THL)

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

**Resources:** All the genotype data is already available at GETY, THL. There are no expenses.

**DNA quantity:** No DNA is requested

**Timetable:** Data analysis during October 2009, manuscript writing during winter 2009.

**References:**

1. Schormair B., Kemlink D., Roeske D., et al....Winkelmann J (2008). Protein-tyrosine Phosphatase Receptor Type Delta (PTPRD) is Associated with Restless Legs Syndrome. *Nat. Genet.* 40, 946-948.
2. Winkelmann J., Schormair B., Lichtner P., et al. (2007). Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat. Genet.* 39, 1000-1006.

### 15.021 Gene-lifestyle interactions and their relation to metabolic traits

(14.10.2009/2.11.2009)

**Background and aims:** Three SNPs have been recently genotyped in the Health 2000 and FinRisk 2007 cohorts alongside an unrelated project: rs10811661 in CDKN2A/B, rs108282 in PPARG and rs8050136 in FTO. These SNPs are part of metabolically interesting pathways and may have important gene-lifestyle interactions that are yet to be elucidated or have yet to be studied in large samples. We propose to study the role of these SNPs and their possible interactions with environmental factors, namely nutrition and exercise, in metabolic traits.

**Aim:** To identify gene-lifestyle interactions in deeply-phenotyped Finnish population cohorts.

**Sample:** FinRisk 2007 Dilgom and Health 2000 cohorts. With such a large population sample, we hope to attain the high sample sizes needed for determining gene-environment interactions.

**Genotyping and analyses:** The three SNPs have been genotyped at GETY with Sequenom iPLEX chemistry using 20-30 ng of DNA. Analyses will be performed one SNP at a time following appropriate leads from literature as well as speculation on the possible functions of the SNPs' genes. We will need to study, and possibly develop, appropriate analytical methods that will allow us to maximize the use of quantitative and prospective phenotypic data as well as lifestyle data. We plan to begin study with the deeply phenotyped FinRisk 2007 Dilgom and Health 2000 cohorts. Specific leads may be followed up in the other cohorts.

**Investigators:** Leena Palotie (GETY, Sanger), Peter Wagner (GETY), Kaisa Silander (GETY), Satu Männistö (KAHY), Samuli Ripatti (GETY), Veikko Salomaa (KAHY), Tomi Mäkinen (VETH) and others who have something to offer may join the project.

**Collaborators:** None at the moment

**Publications:** Results will be published in international journals in English.

**Resources:** As genotyping is complete, we have no further large expenses for this project.

**DNA quantity:** 20-30 ng

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

**Timetable:** October 2008 to August 2009

### 15.022 CRP:n ja muiden inflammaatiomarkkereiden genomilaajuiset analyysit

#### Terveys 2000-aineistossa

(14.10.2009/2.11.2009/24.3.2011)

**Tarkoitus ja tavoitteet:** Genmets-aineistoa on pyydetty mukaan konsortioon, jossa analysoidaan noin 80.000 eurooppalaisperäisen henkilön kokogenomiassosiaatio-kartoitus-tieto CRP:n, TNF alphan, interleukiini 10:n ja mahdollisten muiden inflammaatiomarkkereiden tasoihin vaikuttavien geenialueiden löytämiseksi. Kyseessä on suurin kyseistä asiaa tutkiva aineisto maailmassa. Tarkoitus on myös tutkia inflammaatiomarkkereiden ja sukupuolen, iän ja tupakoinnin sekä geenivarianttien mahdollisia interaktioita. Terveys 2000 osalta ei ole tarpeen tehdä mitään uusia

laboratorioanalyysieja eikä datapyyntöjä, vaan käytämme meillä jo olemassaolevaa dataa. Konsortiota vetää professori Cornelia van Duijn Leidenin yliopistosta. Analyysit tehdään THL:ssä, vain tulokset toimitetaan konsortion käyttöön eli fenotyyppi- ja genotyypit eivät siirry ulos THL:stä.

**Aineisto:** Genmets-alaotos

**Tekijät:** Leena Palotie, Kaisa Silander, Niina Pellikka, Markus Perola, Jouko Sundvall ja Svetlana Solovieva, Efthymia Vlachopoulou sekä Juha Sinisalo.

**Aikataulu:** 2009

**Julkaisumuoto:** 1–2 tieteellistä artikkelia.

**Kieli:** Englanti, suomi

**Voimavarat:** Virkapalkkoja

**DNA-laimennos:** MLO:n projektirahoitus

**Tutkijarahoitukset:** virkapalkat

**Tehtävät DNA-analyysit:** Uusia ei tarvita

**Tekniikat:** Illumina

**Tarvittava DNA-määrä:** 0

**Kustannukset:** ks yllä

### 15.023 Participation in the Entrepreneur Consortium

(9.6.2010)

The Entrepreneur Consortium is a combination of the cohort studies participating in the Working Group (WG) on entrepreneurship within the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium and additional cohort studies are being recruited to increase the sample size (see Van der Loos et al., 2010, for an extended description of the consortium set-up). The aim of the consortium is to identify loci associated with self-employment by applying meta-analysis of GWAS of different cohort studies using imputed SNP data.

#### Trait definitions

Self-employment: At least once self-employed (0 = Never self-employed, 1 = At least once self-employed). Serial self-employment: More than once self-employed; meaning the individual had more than one spell of self-employment in her or his work-life history (0 = Never self-employed, 1 = At least twice self-employed). Only self-employment: Only self-employed; meaning the individual had possibly more than one spell of self-employment in her or his work-life history, but was nevertheless always self-employed in her or his work-life (0 = Never self-employed, 1 = Only self-employed).

Control group: The control group in the analyses should always be those individuals who were never self-employed in the past (and ideally will not be in the future), i.e. the control group should not contain individuals who have been self-employed at some point.

Incomplete work-life histories can lead to control groups that contain individuals who will or already have been self-employed, which will decrease the power of the statistical analysis and make the interpretation of results difficult.

**Study group:** Markus Perola, Samuli Ripatti, Niina Pellikka, CHARGE consortium (Philipp Koellinger et al), Maarit Laaksonen from Health 2000-group.

#### Material, Genotypes & imputation

1st stage: Genmets-GWA'd subgroup in H2000. All autosomal SNPs imputed from the HapMap Phase II CEU panel to allow analyses across different genotyping platforms, here Illumina Quad610

2nd stage (potential) 1 iPLEX in all H2000 participants who have the data in question.

**DNA usage:** 1st stage: none. 2nd stage: 20ng.

**Costs:** 1st stage: only salary costs, done on THL budgeted salaries. 2nd stage: Laboratory costs requested from the consortium.

**Language:** English

**Model used to test for association**

two sex-stratified analyses using an additive logit model with dummies for different age categories.

Age categories:- <=29 (reference);- 30-39;- 40-49;- >=50.

**Timeline for delivery of results**

1) Phenotype definition and descriptive statistics by June 1st 2010.

2) GWAS analyses by July 15th, 2010.

**15.024 Geneettisen isolaatin perimänvaihtelun selvitys koko perimän sekvensoinnilla**

(28.10.2010)

**Tarkoitus ja tavoitteet:**

Koko perimän emäsjärjestyksen määrittäminen useilta yksilöiltä on arkipäivää. Uuden sukupolven sekvensointilaitteet selvittävät ihmisen perimän koko emäsjärjestyksen noin viikossa, nopeamminkin. Maailmalla onkin isoja sekvensointiprojekteja, mm jo valmistumassa oleva 1000 Genomes-projekti joissa sekvensoidaan satoja, tuhansia ihmisgenomeja. Mm. koko Framingham-projektin osallistujat ollaan sekvensoimassa. Tilastollisin menetelmin on pystytty arvioimaan, että kun isoloidun populaation haplotyyppien määrä on rajallinen, on riittävää selvittää vain populaation alaotoksen sekvenssi (genotyypit) joka sitten auttaa muiden, rajallisemmin genotyyppitettyjen yksilöiden sekvenssin imputoinnissa (mm Kong ym Nat Genet 2008, Miniciello ja Durbin AJHG 2006). Suomessa mm. Kuusamo on tämänkaltaisen isolaatti.

Olemme neuvotteluissa Richard Durbinin kanssa päätyneet tulokseen, että Sanger-instituutissa olisi mahdollista sekvensoida yhteensä 200 suomalaista, joiden molemmat vanhemmat ovat syntyneet Kuusamossa tai sen vieruskunnissa. Tämä toisi erittäin tärkeää tietoa isolaatin haplotyyppien määrästä ja frekvensseistä ja auttaisi em. imputoinneissa. Tämä määrä löytyy THL:n aineistoista, kun yhdistetään Finrisk ja T2000-otokset. Sekvenssi tulee myös THL:n tutkijoiden käyttöön, jolloin sen merkitys tulee olemaan suuri THL:n strategian mukaisessa tautigeenien tarkemmassa karakterisoinnissa. Koska jokaiselta sekvensoitavalta yksilöltä tulee löytymään suuri joukko harvinaisia variantteja joilla saattaa olla suuri merkitys kansantautien riskitekijöiden suhteen (ks mm Ashely ym Lancet 2010), on kyseisessä projektissa tarpeen myös olla saatavilla perusvalikoima mittaustietoja joita voidaan käyttää tarvittaessa apuna punnittaessa löydöksen relevanssia. Esimerkkillistä fenotyypeistä liitteenä T2000-projektin fenotyyppinä, vastaavat toivotaan saatavan myös Finriskistä, milloin mahdollista.

Huomattava on, että sekvenssit tullaan aikanaan laittamaan myös tiedeyhteisön saataville The European Genome-phenome Archive:n, EGA:n ( <http://www.ebi.ac.uk/ega/page.php> ). Tämä on normaali käytäntö nykyään jota mm useimmat laatulehdet vaativat ennen julkaisua.

**Aineisto:** Noin 200 T2000/Finrisk-otoksen osallistujaa, joiden molemmat vanhemmat ovat syntyneet Kuusamossa, Posiolla tai Taivalkoskella (tietojemme mukaan näitä on 83 T2000-aineistossa ja n 160 Finriskeissä, kaikki eivät välttämättä sovellu sekvensointiin –tämä selviää vasta DNA-laaduntarkistuksen jälkeen).

**Tekijät:** Richard Durbin (Sanger), Veikko Salomaa, Samuli Ripatti (FIMM), Aarno Palotie (Sanger), Markus Perola + työryhmät T2000+Finrisk-projekteista.

**Aikataulu:** lokakuu 2010–kesä 2011

**Julkaisumuoto:** Lukuisia tieteellisiä artikkeleita.

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Sekvensointikustannukset (n 300.000 puntaa) kattaa Wellcome Trustin rahoitus, jossa päättäjänä Richard Durbin (UK). Analysointi tehdään THL:n virkatyönä yhteistyössä Sangerin ja FIMMin tutkijoiden kanssa.

**DNA-laimennos:** 50ng/mcl

**Tekniikat:** Illumina HighSeq-syväsekuointi

**Tarvittava DNA-määrä:** 10 mikrogrammaa

### 15.024 Ehdotus Terveys 2000 tutkimusryhmälle (saatavuustiedot)

(10.12.2010)

Suomessa on vuosien varrella kerätty mittavat näytekokoelmat niin "normaaliväestöstä" kuin myös eri tauteja sairastavilta ihmisiltä. Näiden kokoelmien ansiosta on löydetty tautigeenejä, selvitetty sairauksien syntymisen mekanismeja sekä kehitetty uusia kliinisessä käytössä olevia diagnostisia testejä. Myös monen kuuluisan suomalaisen tutkijan menestys perustuu näihin kokoelmiin. Myös julkisuudessa on Suomi onnistunut profiloimaan itseään perimätutkimuksen "luvattuna maana". Terveys 2000-tutkimus on yksi tärkeimmistä tällaisista kokoelmista.

Nykytilanteessa uutta tutkimusta/analyysia suunniteltaessa olemassa olevia näytekokoelmia hyödyntää haluava tutkija kuitenkin joutuu kysymään yksityiskohtaisempia kysymyksiä, esimerkiksi "kuinka monesta 30-50v miehestä on saatavilla pituus-, paino-, verenpaine-, kolesteroli- (ym) mittaustiedot, tieto alkoholin käytöstä, asuinpaikkakunta, sekä genotyyppi vähintään 250 000 markkerilta" –läpi eri kohorttien. Sellaisiin kysymyksiin vastaaminen on periaatteessa mahdollista, mutta vaatii huomattavaa "jalkatyötä" ja on usein este olemassa olevien näytteiden ja tiedon käytölle uusissa tutkimuksissa. Ratkaisuna tähän ongelmaan, ja osana suomalaisen ja eurooppalaisen tutkimusinfrastruktuurihanketta, olemme rakentamassa FIMM:n koordinoivaa tietojärjestelmää, mihin haluaisimme kerätä näytteisiin liittyvät tarvittavat tiedot. Vaikka tarkoitus onkin siihen jatkossa koota myös varsinaiset mittaustulos-arvot tämä ensimmäinen pyyntö koskee saatavuustietoja eikä mitenkään sido jatkossa. Tunnistetietoja ei jatkossakaan ole suunnitteilla tällä hetkellä siirtää ainakaan THL:n aineistojen osalta FIMM:n.

Nyt keräämme varsinaisten arvojen sijasta näytekohtaisesti ns. "saatavuustietoa", ts. tietoa siitä, onko kyseinen arvo tai muuttuja näytteestä saatavilla. Saatavuustietokanta voi jatkossakin toimia "stand-alone" vaikka Terveys 2000 jatkossa päättäisi olla toimittamatta varsinaisia mittaustietoja tähän yhteistietokantaan. Saatavuustietokanta on suunniteltu olevan käyttöliittymältään selainpohjainen johon olisi vapaa pääsy.

Alla esimerkki. Henkilöstä 00001 on tiedossa verenpainemittaus-, kolesterolimittaus- ja alkoholin käytön tiedot, mutta henkilöiltä 00002 ja 00003 puuttuvat vastaavasti kolesterolimittaus- ja alkoholin käytön tiedot.

| Henkilö | verenpaine | kolesteroli | alkoholin käyttö |
|---------|------------|-------------|------------------|
| 00001   | Y          | Y           | Y                |
| 00002   | Y          | N           | Y                |
| 00003   | Y          | Y           | N                |

Käytettävyyden lisäämiseksi olisi kuitenkin oleellista, että tietyistä attribuuteista saisimme kuitenkin varsinaiset tiedot. Sellaisiksi on tässä vaiheessa alustavasti suunniteltu seuraavia:



ikä, sukupuoli, osallistumis/mittaus-päivämäärät sekä asuinalue (läänitasolla). Muuttajat tullaan soveltuvin osin myös kartoittamaan vasten Unified Medical Language System (UMLS)-termistöä koordinoitusti muiden kohorttien kanssa josta tulee olemaan konkreettista hyötyä myös T2000-tutkijoille tulevissa yhteistyöprojekteissa.

Jotta projekti olisi alun pitäen mahdollisimman kattava, pyydämme saatavuustietoa mahdollisimman suuresta määrästä muuttujia, emmekä halua rajata tätä minkään tautiryhmän tms suhteen. Ajatuksena on nimenomaan että tietokanta palvelee tutkijoita mahdollisimman laajalta alueelta.

Faasi 2, jossa varsinaiset arvot olisivat saatavilla, rakennetaan siten, että Terveys 2000:n nimeämällä vastuuhenkilöllä on on-line "portinvartijan" rooli sallia muuttujien käyttö joten periaatteessa hallinnan suhteen mikään ei nykytilanteesta faktuaalisesti muuttuisi. Se, tehdäänkö em. tuleva muuttuja-arvot sisältävä tietokanta federoiden vai datawarehousena on vielä päättämättä ja siihen tullaan kysymään myös osallistuvien kohorttien kantaa.

Pyydän kohteliaimmin Terveys 2000-johtoryhmän kannanottoa rakentamaamme tietojärjestelmään ja Terveys 2000:n osallistumisesta tähän.

Markus Perola, tässä nyt Suomen BBMRI:n edustajana

### **15.026 500 exome resequencing project: Deep sequencing of the exome of metabolic and cardiovascular diseases**

(10.12.2010)

#### **Study aims/purpose:**

Rapid progress in the 1000genome project has forced us to reevaluate our plans in this regard. Though the 1000genome project will certainly provide a comprehensive inventory of SNPs down to MAF of ~1% in European-descent populations, the samples that are being sequenced lack detailed phenotypes. However, even then, obtaining sequence for 600 unselected individuals, however well phenotype is unlikely to generate much that is convincing due to the relatively low power of association testing within such a sample size. We will therefore focus our resequencing on individuals who are extreme for metabolic syndrome component phenotypes.

The objective of this flagship project is to 1) contribute to a European project aiming at the detection genome variation in various European populations; 2) encourage collaboration between ENGAGE groups in high throughput sequencing technologies and 3) Detection of low frequency/rare SNP detection in cardiovascular disease genes .

This project planned to perform deep sequencing of exon and regions for 500 genes chosen for their role in cardiovascular/metabolic disease, to be examined at low-plex, high-depth in 1200 individuals from 3 population cohorts (Health2000-GENMET, KORA, ERF). Principle Component Analysis strategy is used for subject selection over the phenotypes of interests (glucose, insulin, waist, lipids). Each cohort is expected to contribute 400 individuals: 200 cases and 200 controls. The data generated from this project will be deposited at EGA, European Genotyping Archive (<http://www.ebi.ac.uk/ega/page.php>). No other phenotype data will be deposited in EGA that age, sex and the statistic derived from the principal components analysis described above. Naturally, the produced genotype data will be accessible for Health 2000 researchers as usual.

The project is funded by the EU FP7 ENGAGE project.

**Key Timeline:** Study design: ~May 2010; Sample shipment: Oct 2010; Sample preparation: Oct-Nov 2010; - Sequencing: Nov-Dec 2010 to start; Data analysis: Feb 2011

**Materials (which dataset is needed: age groups, home interview, questionnaires 1-3 and/or health examination)**

The group would like to request for DNA from Health2000 cohort –GENMET subset. We request to use 8ug DNA per sample (equivalent to 80ul at 100ng/ul) at the GENMET samples. We will use existing DNA Aliquot-plates to minimize DNA expenditure. For phenotypes, we would request the same set of phenotypes as used in the Genmets-study (a list attached).

**Authors/study group:** Aarno Palotie, Samuli Ripatti, Markus Perola, named person(s) from Health2000 Antti Jula and several others.

**External collaborators:** ENGAGE partners including Oxford (PI: Mark McCarthy); Sanger (PI: Aarno Palotie; wetlab); Helmholtz (PI: Erich Wichmann; KORA); Erasmus MC (PI: Cornelia van Duijn; ERF).

### 15.027 GWAS of Leptin & Leptin-to-Adiponectin Ratio

(24.3.2011)

Leptiini & adiponektiini GWA -hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin. Yksityiskohtainen analyysisuunnitelma ohessa liitteenä. Leptiinianalyysiä vetävät Tuomas Kilpeläinen & Ruth Loos ja leptiini/adiponektiinianalyysiä Claudia Langenberg, Robert Scott, Robert Semple, sekä Nick Wareham (MRC Epidemiology Unit, Institute of Metabolic Science, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK).

THL:n ja yhteistyötahojen kohorteista tähän voisi osallistua seuraavat genomilaajuista genotyypidataa ja sopivaa fenotyypidataa sisältävät kohortit:

- 1) Terveys 2000
- 2) FINRISKI -97
- 3) YFS (Cardiovascular Risk in Young Finns Study)
- 4) HBCS (Helsinki Birth Cohort Study)

Analyyseissä päätemuuttujina olisi leptiini ja leptiini/adiponektiini -suhde. Leptiini on ns. kylläisyshormoni, joka kertoo aivoille kehon varastorasvan määrästä ja siten säätelee ruokahalua ja elimistön energiankäyttöä. Leptiini/adiponektiini –suhde on viimeaikaisissa tutkimuksissa yhdistetty insuliiniresistenssiin. Näiden GWA:iden odotetaan tunnistavan mm. uusia lihavuuteen vaikuttavia geenialueita. Tutkimuksessa ei vaadita DNA-näytteitä. Hanke on jatkoa aiemmin tehdylle kehon rasvaprosentin genomikartoitukselle. Analyysien deadline on 10.4.2011.

#### **Työryhmä:**

Analysoija: Kati Kristiansson

Kohorttien PI:t: Veikko Salomaa, Markus Perola, Terho Lehtimäki, Olli Raitakari, Johan Eriksson, Antti Jula

**Tarvittavat muuttujat:** Leptiini & adiponektiini-pitoisuudet, sukupuoli, ikä, BMI, rasvaprosentti (niille kohorteille joissa se on mitattu), GWAS-genotyypit

### 15.028 D-vitamiiniin assosioituvien geenialueiden yhteys sydäntaudin riskitekijöihin

(24.3.2011)

**Tarkoitus ja tavoitteet:** Aikaisemmissa tutkimuksissa on löydetty yhteys 25-OH D-vitamiinitason ja sydäntaudin perinteisten riskitekijöiden, kuten korkean verenpaineen ja BMI:n välillä. Näiden assosiaatioiden suunta ja vahvuus on kuitenkin vielä epäselvä. Sunlight-konsortio on löytänyt D-vitamiinitasoihin assosioituvia geenialueita genomilaajuisissa assosiaatioanalyyseissa. Osana Sunlight-konsortiota, tässä projektissa tutkitaan näiden geneettisten alueiden yhteyttä muihin sydäntaudin perinteisiin riskitekijöihin.

**Aineisto:** Terveys 2000 Genmets-GWA-aineisto, josta määritelty 25-OH D-vitamiini, mittauksen päivämäärä, BMI, lipidit, systolinen ja diastolinen verenpaine, ikä ja sukupuoli  
**Tekijät:** Emmi Tikkanen, Samuli Ripatti, Veikko Salomaa, Antti Jula, Tim Spector (King's Collage, Lontoo), Josee Dupuis (Boston University), Thomas Wang (Broad Institute) + lukuisia eri kohorttien edustajia

**Aikataulu:** Analysointi maaliskuussa 2011

**Julkaisumuoto:** Tieteellinen konsortion yhteisartikkeli

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** olemassa olevat

**Kustannukset:** T2000 tilastolliset analyysit, raportointi ja kirjoitus tehdään virkatyönä

### **15.029 Research proposal using FINRISK and Health 2000 data: Replication analyses for GEHA study (Genetics of Healthy Aging)**

(13.5.2011)

**Aims:** GEHA study has done a GWAS on 1000+ nonagerians (>90 years of age). This has not produced many genome-wide significant results (only one, on chr 19 ApoE locus). Therefore, the GEHA –project is gathering a consortium where the aim is to collect 8000 people over 85 years of age and GWAS data. We were contacted for this and for potential samples for replication genotyping. Here, Finrisk and Health 2000 would serve as replication cohorts.

**Sample:** All Finrisk and Health 2000 participants with DNA and living over 85 years, according to the latest registry follow-up (also people who have already died but had reached the age limit before passing away).

**Study group:** The study PI is Claudio Francesci (U Bologna), and the person leading the GWAS analyses is Eline Slagboom from U Leiden. Wet lab and statistical analyses of the Finnish samples will be performed in Helsinki, by Emma Ronde and Markus Perola from GETY and Maarit Laaksonen from VETY.

**Timeline:** The consortium GWAS analyses will be done by the end of summer 2011. To prepare for genotyping, we need to start aliquoting the samples asap. We plan to publish the results in a peer reviewed journal during 2011-12.

**Language:** English

**Costs:** Will be covered by external funding.

**Data needed:** The year of birth, birth- and/or living area, sex, any diseases collected to Finrisk or Health 2000 databases from baseline/registries, baseline/latest medication, the year of death, the cause of death.

**DNA:** The estimate is 2-3 iPLEXes, less than 100ng is needed.

### **15.030 Research proposal using FINRISK and Health 2000 data: Meta-analysis for the role of gender-associated autosomal SNPs**

(13.5.2011 / genetiikkaryhmä 8.4.2011)

**Aims:** The main objective is to investigate if any autosomal SNPs have significantly different frequencies between men and women.

The rationale behind this comparison is based on the fact that the male-to-female ratio at birth is greater than 1. Incompatible genotypes between the autosomes and sex chromosomes could lead to miscarriage, generating gender-specific selection against particular variants.

In addition, the absence of any reproducible gender-specific differences will also be useful in guiding genetic association study design, for example for gender-biased traits (e.g. is it appropriate to use male and female controls for a female-only trait?).

All ENGAGE cohorts will be invited to participate, and further cohorts, such as WTCCC, GIANT and CHARGE will also be invited to participate. Over 100 000 samples will be included in the analysis.

**Sample:** All Health 2000 Genmets (n=2118) and Finrisk Corogene (n=4122) study population subjects, from whom HapMap 3 imputed genome-wide genotype data is available. No phenotypes will be used apart from gender.

**Study group:** The study PI is Eleftheria Zeggini, and lead analyst is Vesna Boraska, both at the Wellcome Trust Sanger Institute. Analysis of the Finnish samples will be performed by Karola Rehnström, Samuli Ripatti and Maarit Laaksonen. Author contributions will be assigned according to the author guidelines (supplied as appendix A).

**Timeline:** Publication of the results in a peer reviewed journal during 2011

**Language:** English

### **15.031 Kehityshäiriöön liittyvien kopiolumuutosalueiden vertailu Terveys 2000 – aineiston kopiolumuutoksiin**

(13.5.2011 / DNA-ryhmä 21.4.2011))

Sakari Knuutilan ja Janna Saarelan vetämässä kopiolumuutostutkimuksessa pääaineistona on 54 henkilön perheaineisto, joka sisältää 35 potilasta, joilla on diagnosoitu idiopaattinen kehityksen häiriö (Siggberg et al. 2010). Näiden potilaiden perimän kopiolumuutoksia on tutkittu koko perimän kattavilla mikrosiruilla tautiin vaikuttavien kopiolumuutosten löytämiseksi. Tutkimus tarvitsee kuitenkin vertailua varten lisätietoja tunnistettujen geenialueiden kopiolumuutosten yleisyydestä ns. normaaliväestössä, ja siihen Terveys 2000 aineisto olisi hyödyllinen lisä.

Tutkimukseen osallistumista varten Terveys 2000 -aineistosta ei tarvita lainkaan fenotyyppitietoa. Osallistumiseen riittää jo olemassa olevan genotyyppitysdatan hyödyntäminen. Siitä voimme arvioida kopiolumuutosten (N~50) esiintyvyydet aineistossa.

#### **Työryhmä:**

Analysoija: Kati Kristiansson

PI:t: Veikko Salomaa, Markus Perola, Antti Jula, Maarit Laaksonen

**Tarvittavat muuttajat:** Genotyyppausdata, Illuminan 610K-arraylta.

#### **Viitteet:**

Siggberg, L., Ala-Mello, S., Jaakkola, E., Kuusinen, E., Schuit, R., Kohlhase, J., Bohm, D., Ignatius, J. & Knuutila, S. 2010, "Array CGH in molecular diagnosis of mental retardation - A study of 150 Finnish patients", American journal of medical genetics. Part A, vol. 152A, no. 6, pp. 1398-1410.

### **15.032 Interaction between genome-wide SNP data and physical activity**

(15.3.2011)

GIANT-konsortion hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin. Yksityiskohtainen analyysisuunnitelma ohessa liitteenä. Analyysiä vetävät Tuomas Kilpeläinen & Ruth Loos (MRC Epidemiology Unit, Institute of Metabolic Science, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK).

THL:n ja yhteistyötahojen kohorteista tähän voisi osallistua seuraavat genomilaajuista genotyyppidataa ja sopivaa fenotyyppidataa sisältävät kohortit:

1) Terveys 2000

2) FINRISKI 1997, 2002 ja 2007

Analyyseissä päätemuuttujina olisivat BMI, vyötärön ympäryys, ja vyötärö/lantio -suhde. Analyysin tarkoituksena on löytää geenilokuksia jotka vaikuttavat päätemuuttujiin yhdessä ympäristötekijöiden, tässä tapauksessa fyysisen aktiivisuuden, kanssa. Tutkimuksessa ei vaadita DNA-näytteitä. Genominlaajuinen geenimarkkeridata on jo olemassa.

Hanke on jatkoa aiemmin tehdylle GIANT konsortion lihavuusmuuttujien genomikartoitukselle.

**Työryhmä:**

Analysoija: Kati Kristiansson

Kohorttien PI:t: Veikko Salomaa, Markus Perola, Antti Jula, Kennet Harald

Liikunta-asiantuntijat: Katja Borodulin, Tomi Mäkinen

**Tarvittavat muuttujat:** Sukupuoli, ikä, BMI, vyötärön ympäryys, lantion ympäryys, GWAS-geenotyypit, liikuntamuuttujat (työn rasittavuus, vapaa-ajan liikunta, työmatkaliikunta).

**15.033 Interaction between genome-wide SNP data and physical activity**

(13.5.2011)

GIANT-konsortion hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin. Yksityiskohtainen analyysisuunnitelma ohessa liitteenä. Analyysiä vetävät Tuomas Kilpeläinen & Ruth Loos (MRC Epidemiology Unit, Institute of Metabolic Science, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK).

THL:n ja yhteistyötahojen kohorteista tähän voisi osallistua seuraavat genominlaajuista geenityyppidataa ja sopivaa fenotyypidataa sisältävät kohortit:

- 1) Terveystutkimus 2000
- 2) FINRISKI 1997, 2002 ja 2007

Analyyseissä päätemuuttujina olisivat BMI, vyötärön ympäryys, ja vyötärö/lantio -suhde. Analyysin tarkoituksena on löytää geenilokuksia jotka vaikuttavat päätemuuttujiin yhdessä ympäristötekijöiden, tässä tapauksessa fyysisen aktiivisuuden, kanssa. Tutkimuksessa ei vaadita DNA-näytteitä. Genominlaajuinen geenimarkkeridata on jo olemassa.

Hanke on jatkoa aiemmin tehdylle GIANT konsortion lihavuusmuuttujien genomikartoitukselle.

**Työryhmä:**

Analysoija: Kati Kristiansson

Kohorttien PI:t: Veikko Salomaa, Markus Perola, Antti Jula, Kennet Harald, Katja Borodulin ja Tomi Mäkinen

**Tarvittavat muuttujat:** Sukupuoli, ikä, BMI, vyötärön ympäryys, lantion ympäryys, GWAS-geenotyypit, liikuntamuuttujat (työn rasittavuus, vapaa-ajan liikunta, työmatkaliikunta).

**15.034 Polygenic prediction of future CHD using genome-wide marker data**

(13.6.2011, DNA-ryhmä 15.6.2011, svt-ryhmä 15.6.2011)

**Project:** Polygenic prediction of future CHD using genome-wide marker data

**Aim:** Genome-wide profiling and polygenic risk prediction of incident CHD cases and a control cohort in Finrisk and H2000 samples

**Design:** We plan to genotype all incident CHD cases (~1500) and 1500 controls sampled so that they maintain the population level risk factor distributions (case-cohort design) from prospective Finrisk and H2000 cohorts. The genotyping is done at Wellcome Trust Sanger Institute using Illumina Omni Express arrays. With 1579 controls already genotyped available (610K Illumina chip), we will re-genotype 200 of the existing individuals with GWAS data to evaluate the compatibility of the two genotyping platforms.

Genome-wide genotyping will be augmented with imputation strategies and this strategy is likely to ensure the availability of most important common and low frequency variants for prediction, as further CHD-risk variants will be identified through the on-going meta-analyses. Poorly imputed CHD-risk modifying SNPs may be genotyped or regions sequenced using targeted methods.

**DNA quantity:** 2.5 ug

**Data involved:** Baseline measurements of Framingham risk factors, prospective statin and hypertension drug use, baseline and registry followup for CHD cases

**Resources:** All the required resources for sample identification, aliquotting, mailing, genotyping and phenotype data extraction will be covered by Wellcome Trust Sanger Institute and domestic grants.

**Study PIs:** Samuli Ripatti (FIMM/THL), Aarno Palotie (FIMM/WTSI), Veikko Salomaa (THL), Nicole Soranzo (WTSI)

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

### 15.035 Re-analysis of SGENE schizophrenia GWAS genotype data.

(17.8.2011, DNA-ryhmä 27.6.2011)

**Background and Purpose:** Genetic studies of schizophrenia, a major neuropsychiatric disorder affecting approximate 1% of the population, have only been modestly successful. Several rare copy number variants (CNVs) account for a small portion of schizophrenia cases, but associations with common single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been inconsistently replicated. Although GWAS approaches work relatively well in the study of diseases such as autoimmune disorders in which a limited number of genes in known pathways play an important role, diverse methodological problems may be limiting the power of the GWAS approach to detect associations in heterogeneous conditions like schizophrenia. In this re-analysis we will use our novel analysis protocols developed by Fengyu Zhang. The aim is to try reduce the effects of potential confounders by adopting more stringent protocols than are normally applied in GWA studies. Using Principal Component analysis (PCA), Multidimensional Scaling (MDS) and Identity by State (IBS) methodologies, and stringent replication criteria in all data sets examined, we think that we can increase the signal to noise ratios and identify novel loci for schizophrenia.

**Material:** The study will use the original genome-wide association study data from the SGENE study (5.2.075), including 200 cases from the Finnish Schizophrenia Family Study and controls from the Health 2000 study. In addition to these cases, about 400 additional cases from the Schizophrenia Family Study and all available persons with GWAS data from the Health 2000 will be used. Besides the Finnish group, also groups from the Netherlands (Roel Ophoff), Denmark (Thomas Werge), Germany (Dan Rujescu and Sven Cichon), Scotland (David St Clair) and England (David Collier) will participate in this reanalysis.

The following phenotypic data will be needed besides the GWAS genotypes from all individuals with GWAS data from the Health 2000 sample: sex, age, psychiatric diagnosis (schizophrenia / other psychotic disorder / no psychotic disorder)

**Study Group:** David St Clair, Fengyu Zhang, Jaana Suvisaari, Tiina Paunio, Jouko Lönnqvist, Aarno Palotie, Markus Perola

**Funding:** The study is funded by NIMH/NIH

**Timetable:** Manuscript will be prepared during year 2011

**Publication plan:** An original publication in an international peer-reviewed journal.

### 15.036 Ahdistuneisuusalttiuteen vaikuttavat geenisäätelyverkot

(17.8.2011, DNA-ryhmä 15.8.2011)

#### DNA-näytepyynnön sisältävä tutkimussuunnitelma

**Tarkoitus/tavoitteet:** Tutkimus jatkaa liris Hovatan ryhmän vuonna 2004 aloittamaa tutkimusta, joka selvittää ahdistuneisuushäiriöiden molekyyligeneettistä taustaa (tutkimussuunnitelma 5.2.028). Olemme tunnistamassa hiirimallissa psykososiaalisen stressin aiheuttamaan ahdistuneisuuteen vaikuttavia geenisäätelyverkkoja. Näiden geenisäätelyverkkojen keskeisten geenien ja mikroRNAiden (miRNA) polymorfismien vaikutusta ihmisen ahdistuneisuushäiriöalttiuteen tullaan tutkimaan Terveys 2000 –aineiston alaotoksessa, jota olemme hyödyntäneet myös aiemmissa tutkimuksissa.

**Aineisto:** Terveys 2000 –tutkimuksen henkilöt, jotka ovat osallistuneet CIDI-haastatteluun (6005 yli 30-vuotiasta suomalaista). Aineistosta on muodostettu kolme ryhmää: 1) ahdistuneisuushäiriöistä kärsivät sekä 2) heille normaalit verrokkit ja 3) heille erittäin vähän ahdistuneet verrokkit. Tässä ehdotuksessa pyydetään oikeutta käyttää näiden 2373 henkilön DNA:ta molekyyligeneettiseen tutkimukseen, jossa tutkitaan noin 30 ehdokasgeenin, miRNA-geenin, tai miRNA:n kohdegeenin alleelit. Aineisto ja siihen liittyvät fenotyyppimuuttujat on kuvattu yksityiskohtaisesti alkuperäisessä tutkimussuunnitelmassa 5.2.028. Fenotyyppitiedoiksi tarvitaan, aineiston muodostamisessa jo käytettyjen CIDI-diagnoositietojen lisäksi, aineistoon kuuluvia tutkittavia henkilöitä koskevat tavanomaiset sosiodemograafiset taustatiedot sekä heidän diagnoositietonsa sellaisista somaattisista tai psykiatrista sairauksista, jotka ovat komorbideja tutkittavien ahdistuneisuushäiriöiden kanssa. Tällaisia ovat esimerkiksi astma ja allergiset sairaudet, sydän- ja verisuonisairaudet sekä psykiatrisista häiriöistä mielialahäiriöt, erityisesti vakava masennus ja riippuvuussairaudet. Myös ahdistuneisuushäiriön tunnetut riskitekijät, kuten lapsuusiän negatiiviset elämäkokemukset huomioidaan analyysissä, samoin kuin ahdistuneisuuteen vaikuttavat elintavat, kuten tupakointi, alkoholinkulutus ja liikunnan määrä.

**Tekijät:** liris Hovatta (MIPO) ja tutkimusryhmä, Sami Pirkola (MIPO).

**Aikataulu:** 2011–2016

**Julkaisumuoto:** tieteellinen artikkeli, mahdollisesti opinnäytetyö

**Kieli:** englanti ja mahdollisesti suomi

**Tehtävät DNA-analyysit:** Noin 1500 SNP-polymorfiaa 339 tapauksen ja 2034 verrokin DNA:sta.

**DNA-analyyseissä käytettävät tekniikat:** Genotyyppaus tehdään FIMMissä Sequenom MassArray -teknologialla tai harvinaisissa tapauksissa, joissa tämä menetelmä ei toimi, Hovatan laboratoriossa TaqMan-menetelmällä.

**Tarvittavan DNA:n määrä:** 1,6 µg per tutkittava.

**Kustannukset:** Genotyyppityskustannuksista vastaa liris Hovatta, jolle on tarkoitusta varten myönnetty ERC Starting Grant.

### 15.037 Advanced computational approaches for selecting predictive genetic variants from GWAS

(6.10.2011, DNA-ryhmä 4.10.2011)

**Aims and design:** A particular challenge faced when analyzing genome wide association studies (GWAS) is that they often result in heterogeneous datasets, leading to detection of secondary markers (false positives) or loss of significant associations (false negatives). To address this challenge, we have developed a series of machine-learning based algorithms that are capable of in-depth searching for panels of both genetic and clinical risk factors most predictive of the disease status of an individual. Our preliminary results (1) confirm the feasibility of our computational variant selection approach in a candidate gene setting, and warranted its application to full-scale GWAS. Since it is likely that many relevant genetic variants were not included in the pilot set of candidate SNPs, it is expected that even better prediction accuracies, together with novel variants, will be identified when the methodology is applied to the unbiased genome-wide scans of SNPs.

Our plan is to develop and apply the computational variant selection methodologies in the context of the Genmets sub-cohort of Health 2000 study, including the SNPs genotyped from the 919 cases and their 1219 matched controls using the Illumina 610 chip, SNPs imputed using HapMap2 and 1000Genome, as well as the clinical data available from the Health 2000 study, including MetS status, gender, age, BMI, waist circumference, triglycerides, LDL, HDL, HOMA-IR, SBP, DBP. The project will then use the most reproducible markers as individual predictors of the disease status, and evaluate the predictive power of such classifiers. Once a suitable subset of genetic variants has been identified it is planned to map these polymorphisms to their respective biological pathways in order to develop a more thorough understanding of the selected features and their role in the disease onset. The methodological aim of the project is therefore to implement and evaluate computational methods for mining such large-scale datasets to develop predictive models.

**Biomedical relevance:** When applied to the Genmets/Health2000 study, the novel methods will be used to guide the selection of the genetic risk markers and their characterization in terms of genetic interaction networks and biological pathways that underlie the onset of metabolic syndrome. Through the analysis of this matched disease-control cohort, we aim to provide novel information regarding both the genes and pathways that are responsible for metabolic syndrome in the Finnish population. Ultimately, it is our intention to develop predictive models that will assist clinicians in the disease screening and decision making.

**Study group:** Tero Aittokallio (FIMM/UTU), Samuli Ripatti (FIMM), Aarno Palotie (THL/FIMM), Sebastian Okser (UTU), and additional PhD students to be added later.

**Funding:** The study is funded by FIMM/UH, Finnish Cultural Foundation, Academy of Finland (grants 120569, 133227, 134020, 140880, 218310), Turku Centre for Computer Science (TUCS), and Turun Yliopistosäätiö

**Timetable:** The project is intended to be carried out during 2011-2012, with manuscript writing and submission occurring during the fall of 2012.

**Publication plan:** We aim at having one (or two) original publications in international peer reviewed journal(s).

1. Okser S, Lehtimäki T, Elo LL, Mononen N, Peltonen N, Kähönen M, Juonala M, Fan YM, Hernesniemi JA, Laitinen T, Lyytikäinen LP, Rontu R, Eklund C, Hutri-Kähönen N, Taittonen L, Hurme M, Viikari JSA, Raitakari OT, Aittokallio T: Genetic Variants and Their Interactions in the Prediction of Increased Pre-Clinical Carotid Atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *PLoS Genetics* 2010, 6(9):e1001146.

### 15.038 Dietary index, fish, obesity and geenit

(10.10.2011, 21.3.2012)

## DIET SCORE, ADIPOSITY PHENOTYPES & SNP INTERACTIONS



CHARGE Nutrition työryhmän hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin. Yksityiskohtainen analyysisuunnitelma ohessa liitteenä. Analyysiä vetää Jennifer Nettleton (The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth)).

Ylipainoisten ja sairaalloisesti lihaviin henkilöiden osuus väestöissä on viime vuosikymmeninä lisääntynyt merkittävästi. Ympäristötekijöillä on merkittävä vaikutus lihavuuden yleistymisessä, mutta viimeaikaiset tutkimukset ovat tunnistanee myös useita painoon ja kehon rasvakoostumukseen assosioituvia geenilokuksia. Todennäköistä onkin, että geenit ja ympäristö toimivat lihavuuden synnyssä vuorovaikutuksessa. CHARGE Nutrition projektin tarkoituksena on määrittää missä määrin tutkittavien ruokavaliotottumukset tehostavat tai muuttavat lihavuuteen vaikuttavien geenilokusten vaikutuksia kehon koostumusta mittaaviin muuttujiin (painoindeksi ja vyötärö-lantiosuhde).

THL:n kohorteista tähän voisi osallistua seuraavat genominlaajuista genotyypidataa ja sopivaa fenotyypidataa sisältävät kohortit:

1) Terveys 2000

2) FINRISKI 2007 (DILGOM)

**Työryhmä/kohorttien edustajat käsikirjoituksessa:**

T2000:

Marja-Liisa Nuotio, Paul Knekt, Harri Rissanen, Antti Jula, (Kati Kristiansson)

DILGOM:

Veikko Salomaa, Satu Männistö, Kennet Harald, Markus Perola

**Tarvittavat muuttujat:** GWAS/Metabochip-data (on jo olemassa), ikä, sukupuoli, diabetes, paino, pituus, BMI, vyötärö, lantio, WHR, ravintomuuttujat (whole grains, fruit, vegetables, fish, nuts, red meat & processed meat, sugar-sweetened beverages, fried potatoes, desserts & sweets), koulutus, tupakointi, liikunta, alkoholin kulutus, energian kulutus (total energy intake)

**ASSOCIATION BETWEEN GENOME-WIDE SNP DATA AND DIETARY FISH AND EPA+DHA FATTY ACIDS**

CHARGE Nutrition työryhmän hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin. Yksityiskohtainen analyysisuunnitelma ohessa liitteenä. Analyysiä vetää Professori Dariush Mozaffarian (Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health). Kalan kulutus on yhdistetty monissa tutkimuksissa kroonisten sairauksien, esimerkiksi sydäntaudin riskiin. Kalan kulutuksessa on todettu myös olevan eri populaatioissa suuria eroja, joihin vaikuttavat monet ympäristötekijät, maantieteellinen sijainti ja henkilökohtaiset tottumukset. Äskettäin Tanskassa toteutetun kaksostutkimuksen mukaan kalatuotteiden kulutus on myös osittain perinnöllistä ja sen heritabiliteetti oli miehillä 17% ja naisilla 61%. CHARGE Nutrition projektin tarkoituksena on löytää geenilokuksia, jotka yhdessä ympäristötekijöiden kanssa vaikuttavat tutkittavien makutottumuksiin, ruoansulatukseen, rasva-aineenvaihduntaan ja muihin vielä tuntemattomiin prosesseihin, ja sitä kautta tutkittavien kalankulutukseen.

THL:n kohorteista tähän voisi osallistua seuraavat genominlaajuista genotyypidataa ja sopivaa fenotyypidataa sisältävät kohortit:

1) Terveys 2000

2) FINRISKI 2007 (DILGOM)

Analyyseissä päätemuuttujana on päivittäinen kalan kulutus (sis. äyriäiset ja leivitetty kalatuotteet). Tutkimuksessa ei vaadita DNA-näytteitä. Genominlaajuinen geenimarkkeridata on jo olemassa.

**Työryhmä/kohorttien edustajat käsikirjoituksessa:**

T2000:

Kati Kristiansson, Paul Knekt, Harri Rissanen, Antti Jula

DILGOM:

Veikko Salomaa, Satu Männistö, Kennet Harald, Markus Perola

**Tarvittavat muuttujat:** Sukupuoli, ikä, kalan kulutus -muuttujat, eikosapentaeenihappo (*EPA*) ja dokosaheksaeenihappo (*DHA*) -muuttujat, kokonaisenergiansaanti, GWAS-genotyypit.

## FATTY ACIDS, DIET SCORE, LIPID PHENOTYPES AND SNP-INTERACTIONS

CHARGE Nutrition työryhmän hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin. Yksityiskohtainen analyysisuunnitelma on ohessa liitteenä. Analyysiä vetävät Jennifer Nettleton (Division of Epidemiology, Human Genetics, and Environmental Sciences, University of Texas Health Sciences Center) ja Adrienne Cupples (Department of Biostatistics, Boston University).

Geneettisten ja ravitsemuksellisten tekijöiden tiedetään vaikuttavan yksilön plasman lipidikoostumukseen. Ravitsemukselliset suositukset plasman lipidikonsentraatioiden hallitsemiseksi perustuvat usein makrotason suosituksiin eri lipidityyppien kulutuksesta, eivät niinkään kokonaiskuvan tulkintaan. Yhä enenevässä määrin on alettu kiinnittää huomiota myös ravinnon laatuun ja koostumukseen suosituksia laadittaessa ja myös geneettisiä tekijöitä on alettu ottaa huomioon. Näiden tekijöiden yhdistäminen tutkimuksessa tuo uutta tietoa ravintotekijöiden ja geneettisten tekijöiden suhteesta ja niiden yhteistoiminnan vaikutuksesta makromolekyylien plasmakonsentraatioihin, sekä erilaisiin tautitiloihin. Tutkimus voi edelleen johtaa ravitsemussuositusten parempaan suunnitteluun ja tarkempaan terveysneuvontaan.

CHARGE Nutrition-projektin tarkoituksena on tutkia interaktioita genotyypin, ravitsemustekijöiden, eri ravintotekijöiden, sekä plasman lipidityyppien välillä.

THL:n kohorteista tähän voisivat osallistua seuraavat genominlaajuista genotyypidataa ja sopivaa fenotyypidataa sisältävät kohortit:

- 1) Terveys 2000
- 2) FINRISKI 2007 (DILGOM)

Analyyseissä päätemuuttujina ovat HDL- ja LDL-kolesteroli (mmol/l), sekä triglyseridit (mmol/l). Tutkimuksessa ei vaadita DNA-näytteitä. Genominlaajuinen geenimarkkeridata on jo olemassa.

### **Työryhmä/kohorttien edustajat käsikirjoituksessa:**

T2000:

Antti Jula, Harri Rissanen, Paul Knekt ja Marja-Liisa Nuotio

DILGOM:

Veikko Salomaa, Satu Mannisto, Kennet Harald ja Markus Perola

**Tarvittavat muuttujat:** HDL- ja LDL-kolesteroli (mmol/l), sekä triglyseridit (mmol/l) seuraavilla poissuljennoilla: implausible dietary data, non-white race, missing lipid measurements, missing genotype data, taking lipid-lowering medications, polysaturoitu maton rasva, PUFA (% kulutetusta kalorimäärästä), proteiinikulutus (% kulutetusta energiasta), MUFA-kulutus (% kulutetusta energiasta), SFA- kulutus (% kulutetusta energiasta), ikä, sukupuoli, totaali energiankulutus (kcal), GWAS-genotyypit.

### **15.038 Dietary index, fish, obesity and genes /20.9.2013**

(10.10.2011, 21.3.2012, 20.9.2013)

## DIET SCORE, ADIPOSITY PHENOTYPES & SNP INTERACTIONS

CHARGE Nutrition työryhmän hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin. Yksityiskohtainen analyysisuunnitelma ohessa liitteenä. Analyysiä vetää Jennifer Nettleton (The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth)).

Ylipainoisten ja sairaalloisesti lihaviiden henkilöiden osuus väestöissä on viime vuosikymmeninä lisääntynyt merkittävästi. Ympäristötekijöillä on merkittävä vaikutus lihavuuden yleistymisessä, mutta viimeaikaiset tutkimukset ovat tunnistaneet myös useita painoon ja kehon rasvakoostumukseen assosioituvia geenilokuksia. Todennäköistä onkin, että geenit ja ympäristö toimivat lihavuuden synnyssä vuorovaikutuksessa. CHARGE Nutrition projektin tarkoituksena on määrittää missä määrin tutkittavien ruokavaliotottumukset tehostavat tai muuttavat lihavuuteen vaikuttavien geenilokusten vaikutuksia kehon koostumusta mittaaviin muuttujiin (painoindeksi ja vyötärö-lantiosuhde).

THL:n kohorteista tähän voisi osallistua seuraavat genominlaajuista genotyypidataa ja sopivaa fenotyypidataa sisältävät kohortit:

- 1) Terveys 2000
- 2) FINRISKI 2007 (DILGOM)

**Työryhmä/kohorttien edustajat käsikirjoituksessa:**

**T2000:**

Marja-Liisa Nuotio, Paul Knekt, Harri Rissanen, Antti Jula, (Kati Kristiansson)

**DILGOM:**

Veikko Salomaa, Satu Männistö, Kennet Harald, Markus Perola

Tarvittavat muuttujat: GWAS/Metabochip-data (on jo olemassa), ikä, sukupuoli, diabetes, paino, pituus, BMI, vyötärö, lantio, WHR, ravintomuuttujat (whole grains, fruit, vegetables, fish, nuts, red meat & processed meat, sugar-sweetened beverages, fried potatoes, desserts & sweets), koulutus, tupakointi, liikunta, alkoholin kulutus, energian kulutus (total energy intake)

## **ASSOCIATION BETWEEN GENOME-WIDE SNP DATA AND DIETARY FISH AND EPA+DHA FATTY ACIDS**

CHARGE Nutrition työryhmän hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin. Yksityiskohtainen analyysisuunnitelma ohessa liitteenä. Analyysiä vetää Professori Dariush Mozaffarian (Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health). Kalan kulutus on yhdistetty monissa tutkimuksissa kroonisten sairauksien, esimerkiksi sydäntaudin riskiin. Kalan kulutuksessa on todettu myös olevan eri populaatioissa suuria eroja, joihin vaikuttavat monet ympäristötekijät, maantieteellinen sijainti ja henkilökohtaiset tottumukset. Äskettäin Tanskassa toteutetun kaksostutkimuksen mukaan kalatuotteiden kulutus on myös osittain perinnöllistä ja sen heritabiliteetti oli miehillä 17% ja naisilla 61%. CHARGE Nutrition projektin tarkoituksena on löytää geenilokuksia, jotka yhdessä ympäristötekijöiden kanssa vaikuttavat tutkittavien makutottumuksiin, ruoansulatukseen, rasva-aineenvaihduntaan ja muihin vielä tuntemattomiin prosesseihin, ja sitä kautta tutkittavien kalankulutukseen.

THL:n kohorteista tähän voisi osallistua seuraavat genominlaajuista genotyypidataa ja sopivaa fenotyypidataa sisältävät kohortit:

- 1) Terveys 2000
- 2) FINRISKI 2007 (DILGOM)

Analyyseissä päätemuuttujana on päivittäinen kalan kulutus (sis. äyriäiset ja leivitetty kalatuotteet). Tutkimuksessa ei vaadita DNA-näytteitä. Genominlaajuinen geenimarkkeridata on jo olemassa.

**Työryhmä/kohorttien edustajat käsikirjoituksessa:****T2000:**

Kati Kristiansson, Paul Knekt, Harri Rissanen, Antti Jula

**DILGOM:**

Veikko Salomaa, Satu Männistö, Kennet Harald, Markus Perola

Tarvittavat muuttujat: Sukupuoli, ikä, kalan kulutus -muuttujat, eikosapentaeenihappo (EPA) ja dokosaheksaeenihappo (DHA) -muuttujat, kokonaisenergiansaanti, GWAS-genotyypit.

**FATTY ACIDS, DIET SCORE, LIPID PHENOTYPES AND SNP-INTERACTIONS**

CHARGE Nutrition työryhmän hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin. Yksityiskohtainen analyysisuunnitelma on ohessa liitteenä. Analyysiä vetävät Jennifer Nettleton (Division of Epidemiology, Human Genetics, and Environmental Sciences, University of Texas Health Sciences Center) ja Adrienne Cupples (Department of Biostatistics, Boston University).

Geneettisten ja ravitsemuksellisten tekijöiden tiedetään vaikuttavan yksilön plasman lipidikoostumukseen. Ravitsemukselliset suositukset plasman lipidikonsentraatioiden hallitsemiseksi perustuvat usein makrotason suosituksiin eri lipidityyppien kulutuksesta, eivät niinkään kokonaiskuvan tulkintaan. Yhä enenevässä määrin on alettu kiinnittää huomiota myös ravinnon laatuun ja koostumukseen suosituksia laadittaessa ja myös geneettisiä tekijöitä on alettu ottaa huomioon. Näiden tekijöiden yhdistäminen tutkimuksessa tuo uutta tietoa ravintotekijöiden ja geneettisten tekijöiden suhteesta ja niiden yhteistoiminnan vaikutuksesta makromolekyylien plasmakonsentraatioihin, sekä erilaisiin tautitiloihin. Tutkimus voi edelleen johtaa ravitsemussuosituksien parempaan suunnitteluun ja tarkempaan terveysneuvontaan.

CHARGE Nutrition-projektin tarkoituksena on tutkia interaktioita genotyypin, ravitsemustekijöiden, eri ravintotekijöiden, sekä plasman lipidityyppien välillä.

THL:n kohorteista tähän voisivat osallistua seuraavat genomilaajuista genotyyppidataa ja sopivaa fenotyyppidataa sisältävät kohortit:

- 1) Terveys 2000
- 2) FINRISKI 2007 (DILGOM)

Analyyseissä päätemuuttujina ovat HDL- ja LDL-kolesteroli (mmol/l), sekä triglyseridit (mmol/l). Tutkimuksessa ei vaadita DNA-näytteitä. Genomilaajuinen geenimarkkeridata on jo olemassa.

**Työryhmä/kohorttien edustajat käsikirjoituksessa:****T2000:**

Antti Jula, Harri Rissanen, Paul Knekt ja Marja-Liisa Nuotio

**DILGOM:**

Veikko Salomaa, Satu Mannisto, Kennet Harald ja Markus Perola

Tarvittavat muuttujat: HDL- ja LDL-kolesteroli (mmol/l), sekä triglyseridit (mmol/l) seuraavilla poissuljennoilla: implausible dietary data, non-white race, missing lipid measurements, missing genotype data, taking lipid-lowering medications, polysaturoitumaton rasva, PUFA (% kulutetusta kalorimäärästä), proteiinikulutus (% kulutetusta energiasta), MUFA-kulutus (% kulutetusta energiasta), SFA- kulutus (% kulutetusta energiasta), ikä, sukupuoli, totaali energiankulutus (kcal), GWAS-genotyypit.

## Genome-Wide Association Study of Macronutrient Intake

CHARGE Nutrition työryhmän hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin. Yksityiskohtainen analyysisuunnitelma on ohessa liitteenä. Analyysiä vetävät Toshiko Tanaka (Translational Gerontology Branch, NIA at Harbor Hospital; tanakato@mail.nih.gov) ja Audrey Chu (Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital in Boston; AYCHU@PARTNERS.ORG)

Makroravintoaineiden saantimäärä on liitetty useisiin kroonisiin sairauksiin, kuten lihavuuteen ja diabetekseen. Vaikka makroravintoaineiden keskimääräinen saanti on melko tasaista teollistuneiden maiden väestöjä tarkasteltaessa, on kuitenkin merkittäviä yksilöiden välisiä eroja havaittavissa. On huomattu, että maantieteellisten ja kulttuuriin liittyvien vaikutteiden lisäksi saattaa ruokailutottumuksissa havaittuihin eroihin olla syynä myös geneettisiä tekijöitä. Perhetutkimuksissa makroravintoaineiden saantimäärän perinnöllisyyden estimaatti vaihteli välillä 11-65 %. Myös ylipainoon, kehon kompositioon liittyvät kandidaattigeenit (FTO ja MC4R) assosioituvat energiansaantiin sekä hiirissä että ihmisissä.

THL:n kohorteista tähän voisivat osallistua seuraavat genomilaajuista genotyyppidataa ja sopivaa fenotyyppidataa sisältävät kohortit:

- 1) Terveys 2000
- 2) FINRISKI 2007 (DILGOM)

Analyyseissä päätemuuttujina ovat proteiinin, hiilihydraattien ja rasvan prosenttiosuus päivittäisestä kokonaisenergiansaannista. Tutkimuksessa ei vaadita DNA-näytteitä. Genomilaajuinen geenimarkkeridata on jo olemassa.

### **Työryhmä/kohorttien edustajat käsikirjoituksessa:**

#### **T2000:**

Antti Jula, Harri Rissanen, Paul Knekt ja Natalia Tšernikova (Niina Eklund kontribuoi kirjoittamalla tutkimussuunnitelman ja auttamalla fenotyyppien kanssa))

#### **DILGOM:**

Veikko Salomaa, Satu Männistö, Kennet Harald ja Markus Perola

Tarvittavat muuttujat: seuraavilla poissuljennoilla: implausible or improbable dietary data, non-white race, missing genotype data

proteiinin päivittäinen kokonaissaanti (g/vrk), hiilihydraattien päivittäinen kokonaissaanti (g/vrk), rasvan päivittäinen kokonaissaanti (g/vrk), totaali päivittäinen energiansaanti (kcal/vrk), tai proteiinin päivittäinen prosentuaalinen osuus energiansaannista (E%), hiilihydraatin päivittäinen prosentuaalinen osuus energiansaannista (E%), rasvan päivittäinen prosentuaalinen osuus energiansaannista (E%) ikä, sukupuoli, painoindeksi, GWAS-genotyypit.

GUMM85ID Tutkimusnumero

IKA2 ikä 1.7.2000

SP2 Sukupuoli

BMII\_BMI BMI: Painoindeksi

ravi\_fatE rasva E%

ravi\_protE proteiini E%

ravi\_HHE hiilihydraatit E%

MP\_2000 V2000:Miljoonapiiri

### 15.039 Väestöpohjainen kontrolliaineisto projektille "antisosiaalisen persoonallisuuden ja impulsiivisuuden geneettinen alttius"

(21.10.2011 / DNA 27.6.2011)

**Taustaa:** Pyydämme lupaa käyttää Terveys 2000 -aineiston olemassaolevaa genotyyppitietoa väestöpohjaisena kontrolliaineistona tutkimuksemme, jonka tarkoituksena on löytää impulsiivista käytöstä ja antisosiaaliselle persoonallisuudelle ja rikollisuudelle altistavia perimän muutoksia. Varsinaisen tutkimusaineiston keruu on toteutettu HUS:n eettisen toimikunnan luvalla (72/13/03/03/2010) kattaen yhteensä n. 700 antisosiaalista persoonallisuushäiriötä sairastavaa henkilöä, joille teemme parhaillaan koko perimän kartoistusta Illumina 610 platformilla ja osa-aineistolle perimän sekvensointia; lisäksi genotyyppitämme yksittäisiä impulsiivisuudelle mahdollisesti altistavia geneettisiä variaatioita. Tällä hakemuksella pyydämme lupaa käyttää Terveys 2000 - tutkimusaineistosta saatavilla olevaa koko perimän geenitietoa (n=2200, ns. Genmets otos, genotyyppitetty Illumina 610 plus platformilla) tutkimuksemme kontrolliaineistoksi. Lisäksi pyydämme lupaa n. 100 sellaisen variaation genotyyppitykseen, jotka eivät kuulu Illumina 610 plus platformiin, Terveys-2000 -perusotoksessa.

**Aineisto:** Terveys 2000 -aineiston Illumina Human Chip-data sekä DNA-näytteet n. 100 DNA-variaation genotyyppitykseen.

**Tekijät:** Jari Tiihonen, Tiina Paunio, Siddhesh Utge ja Markus Perola sekä Aarno Palotie (Sanger instituutti)

**Aikataulu:** V. 2011–2013

**Julkaisumuoto:** 2-3 tieteellistä artikkelia yhteisjulkaisuna

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Terveys2000-aineiston genomikartoitus (GWA) on tehty Wellcome Trustin rahoituksella. Rikos-tutkimusaineiston genomikartoitukseen, sekvensointiin, genotyyppitykseen sekä Terveys 2000-aineiston genotyyppitykseen on hankerahoitus (Tiihonen).

### 15.039\_1 Väestöpohjainen kontrolliaineisto projektille "antisosiaalisen persoonallisuuden ja impulsiivisuuden geneettinen alttius" (täydennys 15.3.039)

(8.4.2013)

**Taustaa:** Olemme selvittäneet impulsiivisille käytökselle ja antisosiaaliselle persoonallisuudelle altistavia perimän muutoksia HUS:n eettisen toimikunnan luvalla ns. SOKIR-aineistossa (72/13/03/03/2010). Tutkimuksessa on käytetty DNA-kontrolliaineistona Terveys 2000 -aineistoa aiemmin saamamme tutkimusluvan mukaisesti (tutkimusnumero 15.039). Tällä hakemuksella pyydämme lupaa 1) saada lisää muuttujatietoa SNP-genotyyppitykseen valituista kontrollihenkilöistä sekä 2) käyttää Terveys 2000 - tutkimusaineistoa epigenomianalyysin kontrolliaineistona.

**Tavoitteet:** 1) Tavoitteenamme on määrittää lapsuusajan traumaattisen elämäntapahtumien ('Sosiaalinen ympäristö, ennen 16:tta ikävuotta', 'Vanhempia ja sisaruksia koskevat kysymykset') vaikutusta geeni-ympäristöinteraktiossa aiemmassa GWAS:ssa esiin tulleiden variaatioiden osalta analyyseissä, joissa käytämme päätemuuttujina aggressiivisuutta ('Toimintakyky ja elämänlaatu: yleiset oireet ja vaivat, psyykkiset kokemukset') sekä alkoholin käyttöä ('Terveystila ja sairaudet: Mielen terveyden ongelmat', 'Mielen terveyspalvelut', 'Alkoholinkäyttö / huumeiden käyttö nuorilta'). Genotyyppitys on parhaillaan meneillään luvan 15.039 mukaisesti. 2) Epigenomin tutkimuksessa tavoitteenamme on tarkastella geeni-ympäristövuorovaikutuksia vertailemalla väkivaltarikollisten ja normaalin ikä- ja sukupuolivakoidun kontrolliaineiston

metylaatiokuvioitusta genomilaajuisesti. Parhaat alueet toistetaan koko SOKIR-aineistossa ja koko Terveys 2000-aineistossa.

**Aineisto:** 1) (Muuttujatieto) Koko Terveys 2000 –aineistosta kyselytieto lapsuusajan elämäntapahtumista ('Sosiaalinen ympäristö, ennen 16:tta ikävuotta', 'Vanhempia ja sisarusia koskevat kysymykset', 'Asuminen laitoksessa'), aggressiivisuudesta ('Toimintakyky ja elämänlaatu: yleiset oireet ja vaivat, psyykkiset kokemukset'), alkoholinkäytöstä ('Terveydentila ja sairaudet: Mielenterveyden ongelmat', 'Mielenterveyspalvelut', 'Alkoholinkäyttö / huumeiden käyttö nuorilta') ja koulutuksesta ('Koulutus') sekä taustamuuttujat ikä, sukupuoli ja syntymäpaikkakunta. 2) (Epigenomin tutkimus) Terveys2000-aineistosta 20 miehen ja 10 naisen DNA-näytteet (1 ug) epigenomin genomilajauiseen genotyyppitykseen Illuminan Infinium HumanMethylation450 BeadChip -teknologialla (Illumina Inc., San Diego, CA, USA) Estonia Genome Centerissä koodatuilla näytenumeroilla. Koko Terveys 2000 –aineiston DNA-näytteet (1 ug) kohdennettuun epigenotyyppitykseen DNA Methylation EpiTyperillä (Sequenom Inc. San Diego, CA, USA) yhteistyössä FIMM:in Teknologiakeskuksen kanssa. Molemmissa analyyseissä DNA käsitellään bisulfiitilla EZ DNA Methylation-Gold -kitillä (Zymoresearch) omassa yksikössämme (THL/KATO/GETY). Menetelmien käytöstä ja tulosten analysoinnista on tutkimusryhmässämme aiempaa kokemusta (Alasaari ym, 2012).

**Tekijät:** Jari Tiihonen, Tiina Paunio, Marja-Riitta Rautiainen, Jaana Suvisaari  
Aikataulu: V. 2013-2015

**Julkaisumuoto:** tieteellinen artikkeli yhteisjulkaisuna

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Rikos-tutkimusaineiston epigenotyyppitykseen on hankerahoitus (Tiihonen)

### 15.040 Genetic background for the major psychiatric disorders in the general Finnish population

(21.10.2011 / DNA 24.8.2011)

**Background:** Recent large genetic analyses have found evidence for a substantial polygenic component underlying major psychiatric disorders and for a largely shared genetic component by these disorders. While the accumulative effect of common genetic variation in the risk for psychosis is remarkable, it is estimated to account for less than half of the total variation underlying SCZ. Thus, rare variants are likely to have a marked role in the etiology of these disorders.

The isolated population of Finns gives direct advantages for genetic studies, as recent population bottlenecks reduce genetic heterogeneity and give rise to extended linkage disequilibrium (LD) along chromosomes. Both these facts facilitate genetic mapping of both common and rare variations.

Persons with schizophrenia and other psychotic disorders have a high prevalence of obesity, impaired glucose tolerance, and lipid abnormalities, particularly hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein. The specific metabolic abnormalities related to glucoregulatory processes remain significantly deviated from healthy controls also after adjusting for medication and metabolic comorbidity. Diabetes risk alleles have also been associated to schizophrenia in recent studies. Depressive and anxiety symptoms are common in all psychotic disorders, and recent cross-diagnostic genomic analyses suggest at least for partially shared genetic background.

**Aims:** In the present study, we aim at defining both common and rare genetic risk variants for the major psychiatric disorders (schizophrenia and other nonaffective psychotic disorders, bipolar disorder, psychotic depression and recurrent severe depression) in the Finnish population. We also search for shared genetic risk for psychotic disorder and obesity or cardiovascular disorder.

**Material:** 1000 individuals from the Health 2000 and Finrisk samples with major psychiatric disorders. Selection in the Health 2000 is based on the DSM-IV diagnoses from the Psychoses in Finland-study and CIDI-interviews. In the Finrisk studies, the selection is based on the Hospital Discharge Register diagnoses.

**Phenotypic data needed:** age, sex, place of birth, psychiatric diagnosis (Health 2000: psychotic disorders from the Psychoses in Finland –Study, major depression from the CIDI interview; Finrisk: hospitalization for psychotic or major mood disorder according to the Hospital Discharge Register)

**Methodology:** TBD (Illumina Infinium HD BeadChips, Sequencing). Amount of DNA: 10 µg. The sequence data will be placed in the European Genotype Archive (EGA) under the Wellcome Trust managed access policy. This will allow qualified researcher to apply to use the sequence data for follow up research.

**Study group:** Psychiatric study group/THL: Jaana Suvisaari, Tiina Paunio, Timo Partonen, Jesper Ekelund (A PhD student); Finrisk/H2T study group/THL: Veikko Salomaa, Markus Perola, Samuli Ripatti, Aki Havulinna; Sanger Institute: Aarno Palotie, Olli Pietiläinen (affiliation also at THL), Karola Rehnström

### 15.041 Large scale meta-analysis of GWAS on educational attainment

(10.11.2011 / DNA 24.8.2011)

#### Background

The goal of this initiative is to carry out a large scale meta-analysis of GWAS on educational attainment. The results will have scientific merit regardless of the outcome. If the meta-analysis does succeed in identifying markers, then such information would be an important first step toward understanding why genes are associated with socioeconomic outcomes. If, on the other hand, no robust associations are uncovered, it will allow us to put a much tighter upper bound on the expected effect sizes for common variants. Given that educational attainment is associated with many diseases, the study will also contribute to a better understanding of the causal pathway of genes to medical outcomes, irrespective of the results of the analysis.

This effort is part of CHARGE as a working group and also the first phenotype studied by the Social Science Genetic Association Consortium (SSGAC).

#### Aim

The aim of this study is to credibly identify genetic associations with educational attainment by conducting GWAS analysis with over 100 000 individuals.

#### Data needed

Study sample: T2000 Genmets subgroup. For identifying possible associations with educational attainment and genetic markers, data on years of education and/or level of education and birth year of study participants is needed for conducting a GWAS analysis.

Study group

In THL:

THL/KATO/GETY/Study group for Quantitative Genetics.

Group leader: Prof. Markus Perola

Analyst: Niina Eklund

In Erasmus University Rotterdam:

Erasmus University Rotterdam/Erasmus School of Economics/ERIM

Group leader: Dr. Philipp Koellinger

Analyst: Niels Rietveld

#### Contact person

Consortium: Niels Rietveld, Department of Applied Economics, Erasmus School of Economics, Erasmus University Rotterdam, The Netherlands  
tel. +31 10 4081727, e-mail: nrietveld@ese.eur.nl



---

THL: Niina Eklund, KATO, GETY niina.eklund@thl.fi

**Time table**

Deadline for GWAS results was 8 April 2011, but a few large population studies are still recruited. It would be good to have phenotypes needed for this study, since the aim is to finish the manuscript in this fall.

**Funding**

No special THL funding needed.

**Publication plan**

A manuscript describing study results thoroughly is going to be written

Depending on the results, a suitable journal for publication will be selected to submit the manuscript.

**15.041\_1 Phase II of Educational Attainment GWAS**

(19.09.2013)

**Background:**

Educational attainment is an important predictor of economic, health, and social outcomes. The Social Science Genetic Association Consortium ([www.ssgac.org](http://www.ssgac.org)) has recently published results from a genome-wide association study of educational attainment (Rietveld et al. 2013, Science). The study was conducted in a discovery sample of 101,069 individuals (an order of magnitude larger than previous social-science genetics studies) and a replication sample of 25,490 individuals. Three independent SNPs were genome-wide significant (rs9320913, rs11584700, rs4851266), and all three replicated. Estimated effects sizes are small ( $R^2 \approx 0.02\%$ ), approximately 1 month of schooling per allele. A linear polygenic score from all measured SNPs accounts for  $\approx 2\%$  of the variance in both educational attainment and cognitive function. Genes in the region of the loci have previously been associated with health, cognitive, and central nervous system phenotypes, and bioinformatics analyses suggest the involvement of the anterior caudate nucleus. For complex physical traits such as height, GWASs with larger samples have discovered more associated common variants, have been able to capture more of the variance in the trait, and have been able to much more precisely characterize the genetic architecture of the trait and pinpoint some of its biological underpinnings. We believe similar advances in knowledge would be made possible by conducting a GWAS of educational attainment in a larger sample.

**Aims:**

Phase 2 aims to expand the total sample size for GWAS discovery to  $N \approx 200,000$ . In addition, we will make a switch in the imputation protocol from HapMap2 to 1000 Genomes, providing us with a much higher resolution of the genome. Furthermore, we will use 10 instead of 4 principal components from the genetic relatedness matrix of samples to adjust for population stratification. Finally, we will expand analysis to also include the sex chromosome in phase 2.

**Data needed:**

Study sample: T2000 Genmets subgroup. For identifying possible associations with educational attainment and genetic markers, data on years of education and/or level of education and birth year of study participants as used in phase 1 of this consortia. In phase 2 variable AA00 for mothers tongue is needed as an exclusion criteria for conducting a new GWAS analysis.

Study group

In THL:

THL/KATO/GETY/VETY/Study group for Quantitative Genetics.

Group leader: Prof. Markus Perola

Analysts: Natalia Tsernikova, Niina Eklund, Seppo Koskinen, Tomi Mäki-Opas

---

In

Erasmus University Rotterdam/Erasmus School of Economics/ERIM  
Group leader: Dr. Philipp Koellinger  
Analyst: Olga Rostapshova

**Contact person**

Consortium: Olga Rostapshova

The National Bureau of Economic Research 1050 Massachusetts Ave, Cambridge, MA 02138, USA

Olga\_Rostapshova@hksphd.harvard.edu

THL: Natalia Tsernikova, KATO, GETY natalia.tsernikova@ut.ee

Time table

Deadline for GWAS results is November 1st, 2013. Study specific information should be sent no later than 15th October.

**Funding:**

No special THL funding needed.

**Publication plan:**

A manuscript describing study results thoroughly is going to be written

Depending on the results, a suitable journal for publication will be selected to submit the manuscript.

**15.042 Interleukiini-1 reseptoriantagonistin (IL-1Ra) ja IL-1betan assosiaatio kromosomien telomeeripituuksiin**

(11.11.2011 / DNA 21.9.2011)

**Tarkoitus ja tavoitteet:** IL-1Ra on IL-1:ta inhiboiva anti-inflammatorinen proteiini jolla on osoitettu assosiaatioita sydän- ja verisuonitauteihin, sekä diabetekseen. IL-1Ra-pitoisuus on tehty T2000 aineistosta ja FINRISKI 2007 (DILGOM)-aineistosta. IL-1beta on olemassa tässä vaiheessa ainoastaan DILGOM-aineistosta. Kromosomien telomeerien pituuden on arveltu assosioituvan elimistön tulehdusreaktioihin. Suhteellinen telomeeripituus on määritetty T2000 ja DILGOM- aineistosta.

Tutkimuksen tarkoitus on:

- 1) Tutkia kromosomien suhteellisten telomeeripituuksien yhteyttä IL-1Ra ja IL-1beta-pitoisuuksiin assosiaatioanalyysin keinoin T2000 ja FINRISKI2007 aineistoissa.
- 2) Jos replikoituvia assosiaatioita löytyy, katsoa assosioituvatko kyseiset tulokset CRP-pitoisuuteen.
- 3) Käyttää DILGOMin transkriptomiikka- ja metabolomiikkadataa todettujen assosiaatioiden tarkempien mekanismien analysoimiseen.

**Muuttujat:** GWAS/Metabochip-data (on jo olemassa), ikä, sukupuoli, diabetes, paino, pituus, BMI, vyötärö, lantio, WHR, CRP, tupakointi (never, ex, current), peruslipidit (kol, Tg, HDL), systolinen ja diastolinen veranpaine, hypertensio, prevalent CVD at baseline, raskaus, koulutus, liikunta (vapaa-aika, työmatka, työ), DILGOMin transkriptomiikka- ja metabolomiikkadata (on jo olemassa).

**Tekijät:** Marja-Liisa Nuotio, Kati Kristiansson, Satu Männistö, Iiris Hovatta, Ilari Sirén, Antti Jula, Stefan Blankenberg, Tanja Zeller, Johan Eriksson, Veikko Salomaa, Markus Perola.

**Aikataulu:** syksy/talvi 2011

**Julkaisumuoto:** Tieteellisiä artikkeleita. Tutkimuksen tulos muodostaa osatyön FM Marja-Liisa Nuotion väitöskirjasta.

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Analysointi tehdään FIMM:in ja THL:n virkatyönä ja säätiöiden apuraharahoituksella

---

**15.043 Psychomotor slowness T2000 study proposal**

(29.11.2011 / DNA 24.8.2011)

**Background:** This initiative aims at performing a GWAS of psychomotor slowness (reaction time). This quantitative anthropometric measure is associated with various clinically relevant outcomes, including, but not limited to, congenital heart disease, schizophrenia and depression. The proposed study would assess the contribution of common genetic variation to psychomotor slowness and as such carry great scientific interest. Using state-of-the-art statistical methods we would not only be able to search for individual genetic variants affecting the trait but also estimate the extent to which common genetic variation can explain its variability.

**Aim:** To identify common genetic variants associated with psychomotor slowness and to estimate the total contribution of common genetic variation to the variation observed in the trait.

**Data needed:** Genome-wide SNP information for the T2000 GenMets substudy. Phenotypic information including psychomotor slowness, sex, age and sustained use of psychoactive drugs. Sex, age and sustained use of psychoactive drugs will be used in the statistical models to account for possible confounding whereas psychomotor slowness will be treated as the dependent variable.

**Study group:**

THL/KATO: Quantitative genetics group.

Group leader: Prof. Markus Perola

THL/VETO: Dos. Sari Stenholm

Jyväskylä yliopisto: Prof. Pertti Era

Analyst: Perttu Salo

Named phenotype experts from the Health 2000 study

Contact person:

Perttu Salo

**Funding:** No additional funding needed

**Publication plan:** The study will be published in a journal selected on the basis of the results.

**15.044 Application for targeted genotyping of low frequency, loss of function (LOF) mutations in the Finrisk and Health 2000 cohorts.**

(29.11.2011 / DNA 18.11.2011)

The Finnish population history has resulted in several genetic bottlenecks. These are expected to elevate the frequency of a small subset of very low frequency variants mainly originating from Europe. Recently, extensive exome sequencing in Europeans and Finns has allowed us to directly identify a large number of such variants for the first time. These variants represent a unique opportunity in that LOF (loss of function) mutations in this set may create complete human knockouts in the Finnish population that are extremely rare or never seen in the rest of the world.

Our preliminary exome sequence data demonstrates that analysis of known founder mutations causing 'Finnish recessive diseases' indicates we can find these mutations with current sequence data. Specifically, by comparing more than 1200 Finnish exomes (primarily collected from several type 2 diabetes cohorts) to more than 3000 Europeans (including European-Americans), these known LOF mutations causing recessive disease are shown to be carried by ~1% of Finns but often not observed in the European exomes.

What is compelling about these numbers is that, given the sample size available in the sequencing data, these alleles are flagged in a genome-wide analysis as statistically significantly enriched in Finns. What is particularly intriguing is that there are many more LOF mutations as common or substantially more common (up to 5%) that are extremely rare and not known to be the cause of Mendelian disease (either because they do not cause severe, unique disease or simply because we have not recognized and named the disease they cause).

As a part of the SISu project (sequencing Initiative Suomi) we would like to study a selection of these very low frequency variants enriched in Finland in the combined sample of all Finrisk and Health 2000 cohorts. There are currently aliquots of a total of 33 761 individuals from Finrisk and Health 2000 at Sanger, which could be used for the proposed study. We would like to genotype 1-2 iPLEX reactions (20-60 low frequency LOF SNPs selected from the exome sequence data.) in all 33 761 individuals at Sanger.

As the samples are already plated and at Sanger, less than 0.5 ug of sample is needed for this experiment. The project is funded using Sanger core funds and potentially funds from Aarno Palotie's grants housed at FIMM. There will be no expenses for THL.

**We would like to address three questions:**

1. Are there homozygote individuals within this large population cohort or would a homozygote state be so deleterious that it would not be detected in a population sample. With no selection against the homozygous state, we have calculated that for a 1% allele, we should have >95% power to detect at least one homozygote in this set and for a 2% allele, we have >99% chance of observing 3 or more homozygotes. If no homozygotes are detected that would suggest a homozygote mutation state to be deleterious and over a set of markers tested we will have a powerful assessment of the overall negative impact of homozygous LOF mutations.
2. If we detect homozygotes in step 1, we would like to link the data of these individuals to hospital discharge registers, and possibly to the prescription drug register, the cancer register and death register.
3. We would also like to analyze the health outcomes of heterozygote carriers of these low frequency LOFs by using the same registers identified in step 2.

Additional important outcomes beyond this first study include detailed analysis of genes bearing LOF variants not seen in homozygous form to identify potential pediatric clinics in which these might be explored and proven to be the cause of 'unnamed' Mendelian diseases and the deeper analysis of these variants in cohorts ascertained for diabetes, schizophrenia, autism and other disorders. As the biology uncovered by all these investigations will certainly transfer to other populations, insights in any of these areas could constitute a profound Finnish contribution to medical and population genetics.

**Research group:**

**FIMM:**

Tiia Luukkonen (Ph.D. Student)

**Sanger and FIMM:**

Karola Rehnstrom Ph.D.

Aarno Palotie, M.D., Ph.D.

**Sanger:**

Daniel MacArthur Ph.D.

**The Broad Institute:**

Jared Maguire

Elaine Lim

Mark Daly Ph.D.

**THL:****Finrisk:**

Veikko Salomaa M.D., Ph.D.

Aki Havulinna MSc

**H2000: (TBC)**

Harri Rissanen MSc

Tommi Härkänen Ph.D.

**Sharing of genotype data:**

As the proposed study is only a targeted Sequenom genotyping project, no data would be submitted to EGA, but the data would be shared between the study participants. All genotype data will also be returned to the Health 2000 and Finrisk databases.

**15.045 Terve lihavuus; totta vai harhaa?**

(13.2.2012 / DNA 13.1.2012)

**Tarkoitus ja tavoitteet:** Lihavuus on yleisesti tunnettu sydäntauteihin ja diabetekseen sairastuvuutta lisäävä riskitekijä. Tästä huolimatta Euroopassa on osoitettavissa alueita, joiden sisällä lihavuuden aiheuttamat komplikaatiot eivät näytä olevan yhtä vakavia kuin muualla tai niitä ei koskaan kehity.

EU-rahoitteinen BioSHaRE- projekti pyrkii yhdessä pääasiallisista tutkimusaiheistaan (Core Project 1) selvittämään tämän nk. healthy obesity- ilmiön olemassaoloa ja sen taustaa, sekä vertailemaan lihavuuden komplikaatioiden esiintymisriskiä ”tavallisten” lihaviin, ja nk. terveiden lihaviin välillä. Samoin tutkimuksessa pyritään vertailemaan metaboliaprofiilia metabolisesti terveiden lihaviin, ja metabolisesti sairaiden lihaviin välillä.

BioSHaRE- EU- projektissa on tarkoitus lähestyä terveen lihavuuden käsitettä kolmelta eri kannalta, joista jokainen tuottaa oman artikkelinsa (tai useampia, niistä ilmoitetaan johto/projektiryhmille hyvissä ajoin).

Ensimmäisessä vaiheessa tutkitaan ilmiötä epidemiologian kannalta, eli sitä onko ilmiö olemassa ja voidaanko terveen profiilin omaavat lihavat yksilöt identifioida väestöstä. Tässä on tarkoitus lähestyä ”terveen lihavuuden” fenotyyppiä usealla eri määrittäytavalla.

Toisessa vaiheessa on tarkoitus selvittää ilmiön geneettistä taustaa ja kolmannessa vaiheessa laajentaa tutkimusta yksilöiden metabolomiikkaan ja transkriptomiikkaan.

Neljännessä vaiheessa (aikataulu-arvio 2013-) paneudutaan uusintamittaustuloksiin.

**Tutkimuksen tarkoitus on:**

1) Tutkia healthy obesity- ilmiön olemassaoloa T2000, Helsinki Birth Cohort Study ja FINRISKI2007/DILGOM aineistoissa.

2) Jos määritelmään sopivia henkilöitä löytyy, tutkia ilmiön geneettistä taustaa genomilaajuisen assosiaatioanalyysin keinoin.

3) Käyttää DILGOMin transkriptomiikka- ja metabolomiikkadataa todettujen assosiaatioiden tarkempien mekanismien analysoimiseen.

4) Käyttää T2011 ja Dilgomin seurantaotosta selvittämään miten metabolisesti terveiden lihaviin tilanne on muuttunut seuranta-ajan aikana, biokemiallisten mittausten, terveyden, metabolomin ym suhteen ja onko perimässä tekijöitä jotka vaikuttavat tähän. Tämä on olennainen osa tutkimusta. mutta ymmärrämme hyvin, että se tulee ajankohtaiseksi vasta kun kyseisten kohorttien data on saatavilla (oma arviomme 2013-).

**Tarvittavat muuttujat:** GWAS/Metabochip-data (on jo olemassa), ikä, sukupuoli, diabetes, paino, painohistoria, pituus, BMI, vyötärö, lantio, WHR, CRP, tupakointi (never, ex, current), peruslipidit (kol, Tg, HDL), veren glukoosi, kreatiniini, insuliini, HOMA-IR, systolinen ja diastolinen veranpaine, hypertensio, prevalent CVD at baseline, koulutus, liikunta (vapaa-aika, työmatka, työ), verenpainelääkitys, lipidilääkitys, diabeteslääkitys, ravitsemustiedot, alkoholin kulutus, mikroalbuminuria, nivelrikko, COPD, syöpä, kuolleisuus, bioimpedanssi, DILGOMin transkriptomiikka- ja metabolomiikkadata (on jo olemassa).

**Tekijät:** Artikkelit osiosta 1-3 tulevat olemaan osa FM Marja-Liisa Nuotion väitöskirjaa THL:ssa. Muut: Veikko Salomaa, Samuli Ripatti, Antti Jula, Johan Eriksson, Markus Perola (päättökija Helsingissä) + Bioshare –tutkijoita Groeningenin yliopistosta (Bruce Wolfenbuttel, päättökija Hollannissa), Montrealista (Isabel Fortier), Leicesteristä (Paul Burton) sekä mahdollisia muita projektien nimeämiä asiantuntijoita.

**Aikataulu:** Kevät 2012

**Näytteet:** Vaiheessa 1 ei tarvita lisänäytteitä. Vaiheissa 2-4 saattaa tulla kyseeseen genotyypaus tai metabolomianalyysit, tästä näytetarpeesta tehdään erillinen pyyntö johto/projektiryhmille asian kypsyessä.

**Julkaisumuoto:** Tieteellisiä artikkeleita.

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** Analysointi tehdään FIMM:in ja THL:n virkatyönä ja säätiöiden apuraharahoituksella.

## 15.046 Replication of association of specific single nucleotide polymorphisms in DRD3 in the Health2000 sample

(20.2.2012 / DNA 14.2.2012)

### Project group

PI: prof. Jaakko Kaprio; Hjelt Institute, Department of Public Health, University of Helsinki  
Other researchers: Tellervo Korhonen, Anu Loukola, Juho Wedenoja, Antti Latvala, Ulla Boms

### Expenses for THL

0 euro.

### Request for data

We request permission to use genotype data from three single nucleotide polymorphisms (SNPs) derived from the Health2000 genome-wide genotype data:

- rs2399496 in the *Dopamine Receptor D3 (DRD3)* gene
- rs3732790 in *DRD3*
- rs2134655 in *DRD3*

We request permission to use four specific phenotypes:

- Cidi\_Df3mde = Composite International Diagnostic Interview (CIDI) for major depressive episode
- Kys1\_K82\_Bdi = the Beck Depression Inventory (BDI)
- m\_tupakka4 = smoking status
- m\_tupakka\_lkm1 = cigarettes smoked per day

This project would also require age and gender of the subjects.

### Specific aims and study design

The association of cigarette smoking / nicotine dependence (ND) and major depressive disorder (MDD) has been shown in many studies. Dopamine pathway has been repeatedly suggested as a key mechanism for those disorders. However, the effect of *Dopamine Receptor* genes on MDD and ND has been investigated only in a limited number of small studies. In our twin-family sample enriched for ND and MDD we aim to investigate (1) association between lifetime DSM-IV diagnoses of ND and MDD among Finnish adult ever smoking twins; (2) magnitude of shared genetic factors influencing this co-morbidity; and (3) association of *Dopamine Receptor* genes with these phenotypes.

Here, we request permission to perform association analyses between the above mentioned SNPs and phenotypes. We have detected associations between these SNPs and depression phenotypes, especially a co-morbid phenotype of MDD and ND, in a twin family sample ascertained from the Finnish Twin Cohort. The twin sample is heavily enriched for smoking and ND, and as a consequence, it is also enriched for the commonly co-occurring depression. Thus, we would like to attempt replication in an unselected population sample.

### Prior permits

We have prior permission to analyze Health2000 phenotype data in association with six SNPs on chr15 (doctoral dissertation of Jenni Hällfors), *DBH* and *BDNF* (The Tobacco and Genetics Consortium (including Kaprio J). Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nature Genetics* 2010; 42(5):441-7), and *HTR2B* stop codon variant (Bevilacqua L, Doly S, Kaprio J, et al. A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature* 2010; 468(7327):106-116).

### Project timelines

Analyses will be completed within a week after permission is granted. Manuscript is currently under preparation (corresponding author: prof. Jaakko Kaprio) and will be submitted during spring 2012.

## 15.047 Kromosomialueen 11q13-14 yhteys eturauhassyöpäalittiuteen suomalaisilla (14.3.2012 / DNA 29.2.2012)

**Tarkoitus ja tavoitteet:** Tutkimuksen tavoitteena on selvittää kromosomialueen 11q13-14 yhteyttä eturauhassyöpäalittiuteen suomalaisilla. Aikaisemmin havaitsimme aggressiiviseen satunnaiseen ja perhetaustaiseen eturauhassyöpään assosioituneen intronisen muutoksen 11q13.5-alueella. Tavoitteena on (1) tutkia 11q13.5-alueen geneettistä rakennetta, jotta saadaan selville onko havaittu assosiaatiosignaali tulosta voimakkaasta kytkentäepätasapainosta toisen, varsinaisen toiminnallisen muutoksen kanssa ja (2) laajemmin hienokartoittaa aluetta 11q13-14 liittyen eturauhassyöpäalittiuteen. Alueelta määritetään syöpään assosioituvia markkereita, joiden perusteella tutkittavaa aluetta rajataan ja karakterisoidaan tarkemmin. Tutkimusryhmän käytettävissä on potilasnäytteitä ja -tietoja suomalaisilta eturauhassyöpäperheiltä, valikoimattomilta syöpäpotilailta, populaatiokontrolleilta ja eurooppalaiseen PSA-seulontatutkimukseen osallistuneilta suomalaisilta miehiltä. Valikoimattomat syöpäpotilaat on diagnosoitu Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella, PSA-tutkimukseen osallistujat ovat Helsingin ja Tampereen sairaanhoitopiireistä ja eturauhassyöpäperheet ovat koko Suomen alueelta.

Ryhmämme toimesta on tuotettu alueelta 11q13.5 genotyyppidataa (genotyypattuja ja imputoituja markkereita) 2200 valikoimattomasta eturauhassyöpäpotilaasta ja 900 anonyymista mieskontrollista. Genotyypatuista tagSNP:eistä 13/31 on Human610-Quadv1\_H\_SNP -listassa, mukaan lukien variantti, joka alustavien analyysien perusteella assosioituu eturauhassyöpään. Imputointireferenssinä on joko HapMap3 tai 1000Genomes data (sis. suomalaisia). Kansainvälisen COGS-yhteistyöprojektin (Collaborative Ovarian, prostate and breast Gene-environment Study) toimesta on saatavilla alueelta 11q13-14

genominlaajuista genotyyppidataa suomalaisista valikoimattomista eturauhassyöpöpötilaista ja eurooppalaisen PSA-seulontatutkimuksen suomalaisista miehistä (yhteensä 5300 henkilöä). Genotyyppaus on tehty Illumina iSelect Custom BeadChip:llä. 11q13-14-alueen markkereista 1088/2860 on Human610-Quadv1\_H\_SNP-listassa. Lisäksi suomalaisista 11q14-kytketyneistä perheistä on saatavilla genominlaajuista genotyyppidataa (Illumina HumanOmniExpress BeadChip) ja RNA-sekvensointidataa. Markkereiden ja haplotyyppien assosiaatio eturauhassyöpään ja sen kliinisiin piirteisiin selvitetään tapaus-verrokkitutkimuksella, ja tarkastellaan tutkittavan alueen kytkentäepätasapainoja sekä haplotyyppiblokkeja. Mielenkiintoisten markkereiden löytyessä eturauhassyöpänäytteiden määrää lisätään. Tutkimuksen odotetaan tuovan lisää tietoa eturauhassyöpän geneettisestä taustasta, mitä voidaan hyödyntää diagnostisten ja hoidollisten menetelmien kehityksessä. Terveys 2000 -aineiston genominlaajuisesti genotyyppattuja terveitä henkilöitä käytettäisiin ensisijaisesti alueen 11q13.5 hienokartoituksessa lisäkontrolleina lisäämään tutkimuksen voimaa (power) sekä myöhemmin lisäkontrolleina alueen 11q13-14 laajemmassa kartoituksessa ja sen perusteella tehtävässä alueen jatkoprofiloinnissa.

**Aineisto:** Terveys 2000 -aineiston genominlaajuisesti genotyyppatut henkilöt. Genotyypit: genominlaajuinen genotyyppidata (erityisesti kromosomialue 11q13-14).

**Tekijät:** Riikka Nurminen (TaY), Rainer Lehtonen (HY), Teuvo Tammela (TAYS), Tiina Wahlfors (TaY), Johanna Schleutker (TY, affilioitunut ryhmä TaY). Tekijänimiin julkaisuissa lisätään tarvittavat Terveys 2000 -tutkijat: Samuli Ripatti.

**Aikataulu:** Genotyyppidata on olemassa eturauhassyöpöpötilaista. 11q13.5-alueeseen liittyviä tilastollisia analyyseja tehdään vuonna 2012. 11q13-14 laajempaan kartoitukseen liittyviä tilastollisia analyyseja tehdään vuosina 2012–2013.

**Julkaisumuoto:** Tieteellinen artikkeli(t) osana osajulkaisuihin perustuvaa Nurmisen väitöskirjaa, joka tehdään professori Johanna Schleutkerin tutkimusryhmässä Tampereen yliopiston Biolääketieteellisen teknologian yksikössä.

**Kieli:** julkaisukieli englanti

**Voimavarat:** Tarvittava henkilökunta, tietotaito, analyysivälineet ja tilat ovat tutkimusryhmällä jo olemassa.

**Yhteistyö:** Ei ole tiedossa toista saman asian parissa työskentelevää ryhmää Suomessa tai maailmalla.

**Rahoitus:** Tutkimus perustuu Schleutkerin saamaan rahoitukseen (SA, Juselius, Syöpäjärjestöt).

## 15.048 Population genetics of Finland and Northern Europe

(14.3.2012 / DNA 27.3.2012)

**Background and aim:** We have previously shown that individuals with genealogical roots in different geographical regions of Finland can be distinguished from each other based on their genetic profiles, and that the most isolated populations originate from the north eastern part of Finland (Jakkula et al. 2009, Am J Hum Genet). Previous studies have also investigated genetic distances between Finland and European neighbours to the south and the west (Nelis et al. 2009, PLoS One). Here, to extend these studies, our aim is to further characterize the population genetics both within Finland and in Northern Europe by:

1. Characterize the genetic distance and shared ancestry between Finns and other Uralic speaking populations.
2. Characterize the haplotype diversity, identity-by-descent (IBD) sharing and founder haplotypes both within Finland and other North European populations.
3. Extending long range phasing and imputation methods that have been developed for the Kuusamo isolate also to the rest of Finland and other isolated populations.



Better knowledge of founder haplotypes and population structure will allow more accurate imputation of genotyped samples for disease related studies. Within the next year, close to 4000 Finnish samples will have been whole genome sequenced and close to 6000 samples will be exome sequenced as part of the SISu (Sequencing initiative Suomi). The imputation of this sequence data into the large, GWAS genotyped Finnish cohorts will add power to detect particularly low frequency and rare variants contributing to disease in subsequent studies. One specific aim is to produce a Finnish reference imputation panel which will be made available for scientist using Finnish samples.

**Design:** The study comprises a large number of previously genotyped individuals from Finland (including H2000, FR and NFBC66) as well as from other Northern-European countries.

**Data involved:** All previously generated SNP genotype data for H2000 and Finrisk, as well as birthplace, parental birthplace and grandparental birthplace where available. The Finrisk and H2000 samples would be a part of a bigger dataset comprising both Finnish and Northern European GWAS genotyped samples, and used without phenotypes for population genetic analyses, haplotype phasing and imputation.

**Resources:** Analyses will be performed jointly by FIMM and WTSI.

**Study PIs:** Samuli Ripatti (FIMM/WTSI), Aarno Palotie (FIMM/WTSI), Richard Durbin (WTSI), Paivi Lahermo (FIMM), Tommi Härkänen (THL)

**Publications:** Results will be published in several publications in high impact international journals.

**Timeline:** Results will be published during 2012 and 2013

### 15.049 Using GWAS data to dissect the ancestral information of individuals

(23.8.2012 / DNA 25.6.2012)

**Background:** The Estonian Genome Center of the University of Tartu (EGCUT) has collected DNA samples from over 50000 individuals. More than 10000 of these samples have been genotyped with genome-wide chips. It is possible to use this information to calculate precise ancestry components for these individuals provided that the same type of information exists for the reference populations. These calculations are performed for a scientific project studying the relationship between the genomic markers and geographical origin of people.

**Use of the additional data requested here:** Here, we request to get the (n=2124) Health 2000 GWAS genotypes for to use as the the Finnish reference population. The information about the sex and the parental birthplace are needed as well. No DNA or other samples will be needed for this study.

The additional genotype data is obtained to increase the number of reference populations and to make the ancestry estimations more accurate. Additionally, genotype data accompanied by nationality information will help to validate the methodology used.

**Aim:** The specific aim is to develop a methodology to assign quantitative ancestry information to each individual based on their genomic markers. The method is used to study the ancestry of the Estonian population in the context of the geographical origin of the people as well as the key historical events.

**Results:** The main scientific results of this this project will be published in the American Journal of Human Genetics. The law governing the EGCUT requires that the EGCUT needs to provide feedback to the gene donors. The general ancestry information is returned to the Estonian gene donors upon their request. No data will be given back to participants from the Health 2000-project, while the individual results will be shared among Health 2000 investigators after publication of the results.

**Investigators:** Toomas Haller, Liis Leitsalu-Moynihan, Krista Fischer, Markus Perola, Kristi Läll, Tõnu Esko, Andres Metspalu (all from the EGCUT, MP is also affiliated to THL).

**Timeline:** June 2012 – June 2013

### 15.050 Meta-analysis of genome-wide association studies on psychotic disorders in Finland

(23.8.2012 / DNA 20.8.2012)

Relates to the following previously accepted study plans: 5.2.048, 5.2.075, 5.2.084, 15.040

**Background:** Psychotic disorders are complex disorders with high heritability, up to 80%. Their prevalence in Finland is high. It has been proposed that genetic variants predisposing to psychotic disorders may have been enriched in Finland, particularly in eastern and north-eastern municipalities which have high prevalence of psychotic disorders and isolated population history. In the THL's Finnish Schizophrenia Family Study, we have found a deletion in chromosome 22 that has originated from Kuusamo, enriched there and increases the risk of schizophrenia and other neurodevelopmental disorders, showing that this enrichment of rare variants indeed has happened and that it is relevant to study whether there are other genetic variants predisposing to psychotic disorders that occur in Finland but are very rare outside Finland.

**Aims:** We aim to perform a meta-analysis of genome-wide association studies involving people with schizophrenia and other psychotic disorders that are based on Finnish samples. These studies include THL's Schizophrenia Family Study, which is the largest of them, Northern Finland 1986 and 1966 Birth Cohorts, and THL's Health 2000 and Finrisk Studies. In the second phase, we will genotype variants from the most promising genetic areas identified in the meta-analysis with additional Finnish schizophrenia study samples, involving a large case-control study from Tampere, THL's MESTA study, THL's first-episode psychosis study and another large clinical study sample from Kuopio.

**Material:** All individuals with available GWAS data from the Health 2000 and Finrisk study samples. People with psychotic disorders will be identified from diagnosed cases from the Psychosis in Finland study sample, a substudy of the Health 2000, and from nationwide registers (a hospital treatment for any psychotic disorder in the Hospital Discharge Register, Disability Pension because of psychotic disorder, or free outpatient antipsychotic medication according to information from KELA). The remaining participants with GWAS data will be used as controls. Variables: age, sex, place of birth, place of birth of the parents if available, diagnosis of psychotic disorder as defined above.

**Funding:** The study has funding from the Sigrid Juselius foundation (professor Jouko Lönnqvist).

**Study group:** Jaana Suvisaari, Tiina Paunio, Johanna Liuhanen, Jenni Kauppinen, Olli Pietiläinen, William Hennah, Jouko Lönnqvist (THL)

**Timetable:** 2012-2013

### 15.051 Candidate gene analysis on low back disorders

(26.9.2012 / DNA 26.9.2012)

#### Background and aims

As described in the overall study proposal (acceptance no 11.2.037), the study aims to identification of genetic factors and their joint/interaction effects with work-related exposures and lifestyle factors in musculoskeletal disorders, in particular non-specific low back disorders and sciatica.

It is known that genetic factors contribute to the development of some 20-70 % of MSDs, including low back disorders. According to our original study plan, we have applied two approaches, i.e. 1) GWA analysis and 2) candidate gene approach, to investigate the role genetic factors in low back disorders and sciatica in the Young Finns Study population (n=2700). The candidate genes studied were selected from the literature as those with evidence for being involved in development of low back disorders but typically studied in rather limited study populations (typically  $\leq 50$  cases), as indicated by a very recent systematic review by us (Eskola P, Lemmelä S et al., submitted). Such genes/SNPs include

structural candidate genes (collagens), inflammatory genes (interleukins) and vitamin D receptor gene as well as candidate genes/SNPs for osteoarthritis, obesity and tobacco addiction. The candidate gene regions which were already covered in the GWAS of the YFS population were excluded from these complementary analyses.

We recently completed the GWA analysis in the YFS population, and a replication analysis using the H2000 GWAS (GenMets) is currently ongoing (THL-FIOH research agreement signed 12.04.2012), with interesting preliminary findings. So far, no GWAS has been published on non-specific low back disorders or sciatica.

### **Proposal to replicate candidate gene analysis in H2000 Study**

We propose to replicate in the H2000 population the candidate gene/SNP analyses carried out in the YFS population, with similar phenotypes (non-specific low back pain [LBP] during the past 30 days, radiating LBP during the past 30 days, and chronic LBP syndrome, as well as sciatica based on physician's diagnosis) as available in H2000. We propose to analyse the same 15-20 most interesting candidate SNPs for low back pain disorders as was analysed in YFS. These include, among others, candidate SNPs in selected collagen, interleukin, FRZB and vitamin D receptor genes, as suggested by published work.

### **Request for DNA**

We request 300ng DNA from the total H2000 population with DNA samples available. DNA samples will be genotyped using the real-time PCR-based technologies; i.e. the OpenArray genotyping technology based on TaqMan Genotyping assays and custom-made OpenArray genotyping plates. The OpenArray technology is highly suitable for this size of sample set ('semi-high throughput', i.e. some thousands of samples), for analysis of specifically selected SNPs, and it needs only a tiny quantity of DNA per analysis. The OpenArray genotyping assay has already been established and in regular use at the FIOH laboratory, including successful analyses of the YFS DNAs. To verify the results obtained, some 10 % of the genotyping analyses will be replicated using ordinary real-time PCR (TaqMan) genotyping technology, as a golden standard and similar to the procedure applied in the YFS analyses (with successful confirmation of all genotyping results replicated). As mentioned, replication of association signals discovered in the YFS GWAS is already ongoing using data from H2000 GWAS. Similarly, replication of the candidate gene/SNP analyses performed in YFS and not covered by the GWAS data in another representative Finnish study population with similar phenotypes available would be extremely valuable for more complete comparisons and understanding.

### **Research group**

Kirsti Husgafvel-Pursiainen, Susanna Lemmelä, Svetlana Solovieva, Rahman Shiri, Eira Viikari-Juntura, FIOH

Markku Heliövaara, THL, and other researchers from H2000 and GWAS research groups as pertinent.

Olli Raitakari, Jorma Viikari, Markus Juonala, and the research group, University of Turku  
Terho Lehtimäki, Mika Kähkönen and the research group, University of Tampere

### **Publication of results**

Scientific articles (1-3) in international peer-reviewed journals.

### **Time table**

2012-2014

### **Funding**

The Academy of Finland (Responding to Public Health Challenges, SALVE), TTL, THL

### **References**

Eskola P, Lemmela S, Kjaer P, Solovieva S, Männikkö M, Tommerup N, Lind-Thomsen A, Husgafvel-Pursiainen K, Cheung K, Chan D, Samartzis D, Karppinen J. Genetic Association Studies in Lumbar Disc Degeneration: a Systematic Review. Submitted.

### 15.052 Genome-Wide Studies of Colorectal Cancer, Uterine Leiomyoma and other tumor types in an isolated founder population

(24.10.2012 / DNA 28.9.2012)

**Background and Purpose:** Each year, approximately 2600 Finns are diagnosed with colorectal cancer (CRC) and fifth of them will ultimately die for it. CRC risk has a substantial heritable component and total of 20 genetic loci are known to be associated with it in outbred population.

Uterine Leiomyomas (Myomas) are very common, non-cancerous, tumors of the smooth muscle of uterus. Up to 75% of women develop myomas before menopause and 25% develop symptoms requiring treatment, typically hysterectomy.

We will study genetic germline predisposition for CRC, myomas and other tumor types of interest in order to find rare (and common) variants associated with tumor predisposition.

We expect to discover rare, medium penetrant, population specific genetic variants by using genotype imputation from population matched whole genome sequences to modest number of cases and large number of controls. The association results for common SNPs in this study will be included in an international meta-analysis of CRC (via COLOrectal cancer GENeTics, COGENT, consortium) which is expected to uncover further low penetrance risk alleles.

**Material:** Whole genome SNP-chip genotypes from Health2000, FinRisk, Young Finns, HBCS, Twins, NFBC66 and ATBC cohorts. Further cases from in-house whole genome and exome sequencing. Total number of samples in the CRC study will be up to 25,000 controls and 1,000 cases. For Leiomyomatosis we expect up to 20% of female cohort samples to have undergone hysterectomy, hence providing ~2,000 cases and 23,000 controls.

**Design:** Both CRC and Leiomyoma studies will be case-control design. All controls and expected few CRC cases will be obtained from the cohorts and the case set is expanded with ~1000 genotyped CRC cases in house. For replication, we have ~1000 further CRC samples in house and we will seek international replication through COGENT consortium. Due to its high prevalence, all myoma cases and controls come from the cohorts.

**Study Group:** Kimmo Palin, Johanna Kondelin, Alexandra Gylfe, Heikki Ristolainen, Riku Katainen, Tomas Tanskanen, Eevi Kaasinen, Netta Mäkinen, Miika Mehine, Sari Tuupanen, Pia Vahteristo, Esa Pitkänen, Niko Välimäki, Outi Kilpivaara, Teemu Kivioja, Johan Eriksson, Jaakko Kaprio, Aarno Palotie, Johannes Kettunen, Samuli Ripatti, Eero Pukkala, Miia Artama, Riitta Luoto, Harri Rissanen, Paul Knekt, Jussi Taipale, Lauri Aaltonen and further individuals from the cohorts

### 15.053 Anomus Terveys 2000 aineiston käytöstä kontrollimateriaalina suomalaisten autismiperheiden molekyyligeneettisissä tutkimuksissa

(27.11.2012 / DNA 28.11.2012)

Tutkimme suomalaisten autismiperheiden geenimuutoksia Helsingin yliopiston Lääketieteellisen genetiikan osastolla. Olen aloittanut tutkimuksen vuonna 1998 THL:ssä. Nykyisin käytössämme oleva perhemateriaali on kerätty vuosina 2007-2008 HUS:n Lasten ja Nuorten sairaalasta yhteis-työssä dosentti, lastenneurologian erikoislääkäri Raija Vanhalan kanssa. Tutkimusmateriaali käsittää 257 DNA-näytettä autismipotilaista ja heidän vanhemmistaan ja terveistä sisaruksistaan. Tutkimuksella on HUS:n Lasten ja Nuorten sairaalan eettiset luvat ja HUSLAB:n tutkimuslupa.

Pyrimme parhaillaan tunnistamaan kopioluvun muutoksia ja uusia ehdokasgeenejä kyseisessä materiaalissa. Tätä varten edellä kuvatussa materiaalissa on tehty Illuminan 730 000 SNP:n paneeli. Hyvän tieteellisen tutkimuskäytännön mukaisesti tutkimukseen tarvittaisiin kontrollinäytteiden vertailu samasta väestöstä. Esitetyt tutkimukset kuuluvat TtM Katri Kantojärven väitöskirjaan, joka valmistuu vuonna 2014.

Anon lupaa käyttää GENMETS-materiaalin terveiden kontrollin SNP- ja CNV-tietoja autismin geenitutkimuksissa. Annan mielelläni lisätietoja tutkimuksesta.

Kunnioittaen  
Irma Järvelä, LKT  
Kliininen opettaja  
Lääketieteellisen molekyyli-genetiikan dosentti

### 15.054 Maahanmuuttajien ja Suomen kantaväestön lipidien ja apolipoproteiinien vertailu

(9.1.2013)

**Tutkimuksen tarkoitus:** Tutkimuksen tarkoituksena on verrata maahanmuuttajien ja kantaväestön lipidejä ja apolipoproteiineja. Tutkimuskysymyksiä ovat:

1. Mitkä ovat erot maahanmuuttajaryhmien sekä miesten ja naisten välillä kolesterolin, HDL-kolesterolin, LDL-kolesterolin, triglyseridin, apoA-I ja apoB tasoissa.
2. Miten tulokset eroavat vastaavista tuloksista Terveys 2011 –aineistossa.
3. Mitkä taustatekijät voivat vaikuttaa mahdollisiin eroihin lipidi- ja apolipoproteiinitasossa.

**Aineisto:** Terveys 2011- ja Maamu–tutkimuksen osallistuneet henkilöt.

Keskeiset muuttajat: Terveys 2011–tutkimuksen kolesterolin, HDL-kolesterolin, LDL-kolesterolin, triglyseridit, apoA-I ja apoB tulokset. Taustamuuttujina ikä, sukupuoli, BMI, alkoholin käyttö, ravinnonkäyttö.

Seeruminäyte apoE:n, PPLTP:n ja CETP-aktiivisuuden määrittämistä varten.

**Tekijät:** Jaana Leiviskä, Jouko Sundvall, Matti Jauhiainen, Tiina Laatikainen, Veikko Salomaa

**Aikataulu:** 2013

Julkaisumuoto: Englannin- ja/tai suomenkielinen tieteellinen artikkeli

**Kieli:** Englanti

**Voimavarat:** virkatyö

### 15.055 15D-arvot väestössä Terveys 2011-tutkimuksessa

(19.3.2013)

**Tarkoitus/tavoitteet:** THL:n terveyden ja toimintakyvyn osaston (Terveys 2011-hankkeen) ja Harri Sintosen yhteistyön tavoitteena on ajaa ja toimittaa aineistosta kolmansien osapuolien (tutkijoiden) tutkimuksiin vastauksia seuraavanlaisiin kysymyksiin:

- Kun tiedetään 15D-elämänlaatulukema sairaudessa X esim. ennen hoitoa ja hoidon jälkeen, mikä on vastaava lukema ikä- ja sukupuolijakaumaltaan samanlaisessa ”normaaliväestössä”.
- Mikä on 15D:llä mitattu elämänlaatu sairaudessa Y ja miten paljon se heikentää elämänlaatua verrattuna vastaavaan ”normaaliväestöön”.

**Aineisto:** Terveys2011-tutkimuksen 15D-aineisto lisättynä vastaajien ominaisuuksilla, iällä, sukupuolella, koulutuksella ja havaintotunnuksella. Harri Sintonen on jo korvannut Terveys 2011-tutkimuksen 15D-aineiston puuttuvat tiedot vakiintunein periaattein ja menetelmin ja toimittanut korjatun datan THL:n käyttöön 15D-datan lopulliseksi ja ”viralliseksi” muodoksi.

**Tekijät:** Harri Sintonen, professori (emeritus), Helsingin yliopisto.

Aikataulu: Tarkoituksen/tavoitteiden mukaisia analyyseja suoritetaan sitä mukaa kuin niistä pyyntöjä tulee lähivuosina.

**Julkaisumuoto:** Tulokset julkaistaan tavallisesti kansainvälisissä, vertaisarviointia soveltavissa lääketieteellisissä tieteellisissä lehdissä kuin myös väitöskirjoissa ja muissa

opinnäytteissä sekä kotimaisissa tieteellisissä lehdissä. Julkaisuissa aineistoon viitataan ilmeisesti seuraavasti: Koskinen S, Lundqvist A, Ristiluoma N. (Toim.) Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. THL, Raportti: 2012\_068 (<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-245-769-1>) tai vaihtoehtoisesti soveltuvaan englanninkieliseen perusjulkaisuun, kunhan sellainen on viitattavissa.

**Kieli:** Tavallisimmin englanti ja suomi, mutta todennäköisesti myös monilla muilla kielillä (15D-lomake on saatavilla lähes 30 kielellä).

**Voimavarat:** Harri Sintonen suorittaa tarkoituksen/tavoitteiden mukaisia analyyseja eläkeläisenä pääosin ”talkootyönä”. THL:lle ei koidu toiminnasta mitään kustannuksia, vaan positiivisena vastineena runsaasti viittauksia kansainvälisillä ja kotimaisilla julkaisufoorumeilla.

### **15.056 Laaturaporttien elinvuosien muutokset suomalaisessa väestössä vuosina 1992-2011**

(19.3.2013)

**Tutkimuksen tavoite:** Tutkia laaturaporttien elinvuosien (QALY) muutokset suomalaisessa väestössä vuodesta 1992 vuoteen 2011. QALY muutokset arvioidaan ikäryhmäkohtaisesti sekä koko väestön tasolla. Muutokset dekomponoidaan elämänlaadun tai elinajan muutoksiksi. Muutosten merkitystä arvioidaan saavutettavissa olevien QALYjen suhteellisella muutoksella (RCOA).

**Aineistot:** Terveys 2000 ja Terveys 2011 aineistot (+muita 15D:n sisältäviä väestöaineistoja).

**Tekijät:** Timo Seppälä, THL Chess, Samuli Saarni, THL MiPo, Harri Sintonen, HY, Tommi Härkönen, THL VeTO

**Muuttujat:** 15D, ikä ja sukupuoli. Painokertoimien laskentaan mahdollisesti sosiodemografiset perustiedot.

**Rahoitus:** Virkatyönä

**Aikataulu:** 2012-2013

**Julkaisusuunnitelma:** Useita kansainvälisiä peer review – julkaisuja

### **15.057 Geneettisen laktoosi-intoleranssi markkerin käyttö arkeologisen tutkimuksen tukena.**

(19.6.2013)

Arkeologi Volker Heyd on tutkinut suomalaisia arkeologisia aineistoja ja hänen tutkimusryhmänsä on löytänyt merkkejä maidon käytöstä 4000 ekr. Hän haluaisi käyttää laktoosi-intoleranssin alleelifrekvenssidataa Suomessa artikkeliinsa. Terveys 2000-aineistossa on määritetty aiempaa tutkimusta varten ko. markkerin genotyypit joita voitaisiin hyödyntää tähän tutkimukseen.

Tämä tutkimus hyödyntää olemassa olevaa dataa, ei tarvitse biologisia näytteitä, ei kuormita T2000 tutkijoita eikä vaadi muita resursseja T2000 tutkimukselta.

**Tarvittavat muuttujat:** rs4988235 genotyypit ja tutkimushenkilöiden asuinkuntakoodit.

**Vastuulliset tutkijat Terveys ja hyvinvoinnin laitokselta:** Johannes Kettunen ja Markus Perola.

**Ehdotettu tutkija T2000:** Antti Jula

**Muut tutkijat:** Päivi Onkamo ja Volker Heyd

**15.058 Terveys 2011-aineistosta kerättyjen migreenifenotyyppien analysointi Terveys2000-tutkimuksesta tuotettua genomilajajuista genotyyppitietoa vastaan**  
(19.6.2013)

**Tarkoitus ja tavoitteet:**

Tutkimuksessamme kartoitetaan migreenin taustalla olevien geneettisten tekijöiden merkitystä. Haluaisimme käyttää aikaisemmin genotyyppattua (ja aikaisemmassa migreenitutkimuksessa kontrolliaineistona käytettyä) n. 2300 henkilön Terveys 2000-aineistoa v. 2013 suorittamassamme migreenin kokogenomi-tutkimuksessa. Pyrimme aineiston avulla kuvaamaan tavallisen suomalaisen alleelivaihtelun tunnistaksemme migreenidiagnoosiin korreloivia muutoksia. Datan analyysi suoritetaan migreenitutkimusryhmän toimesta FIMM:n puitteissa.

**Aineisto:** Genotyyppitetty Terveys 2000-aineisto

**Tekijät:** Aarno Palotie, Verner Anttila, Mikko Kallela

**Aikataulu:** Analysointi tehtäen vv 2013-2014.

**Julkaisumuoto:** Lukuisia tieteellisiä artikkeleita.

**Kieli:** Englanti, suomi

**Voimavarat:** Migreeniprojektin olemassa oleva rahoitus

**Kustannukset:** ks yllä

**15.059 Identification and characterization of risk genes for dyslexia through a genome-wide association study**

(18.9.2013)

**Research Plan:**

Dyslexia is among the most common of all neurodevelopmental disorders, and has a prevalence of 5-8%. Formal genetic studies have consistently indicated a genetic contribution to its development. The proportion of inherited factors has been estimated between 40-80%, the highest estimates have been reported for the phenotype dimensions word reading (up to 58%) and spelling (70%). The aim of the presently proposed project is to identify susceptibility genes for dyslexia using a large sample of patients who have undergone detailed phenotypic characterization. This should provide a substantial contribution to attempts to explain the genetic risk factors underlying this common neurodevelopmental disorder, whose etiology remains poorly understood.

We have established NeuroDys, a consortium consisting of 10 leading scientific institutions in the research field of dyslexia. Using the data of genome-wide association studies (GWAS) obtained by NeuroDys (i) the identification of susceptibility genes will be achieved through a meta-analysis of the largest dyslexia sample studied so far (> 2,000 patients). (ii) The identified genes will be subsequently subjected to molecular genetic analyses in order to characterize them in detail and identify the relevant risk variants. (iii) This will allow the performance of genotype-phenotype analyses using detailed patient information from the NeuroDys cohort.

The results of the proposed analyses may have implications for the diagnosis, therapy, and prevention of dyslexia. In this venture, the genotypes of a large Finish control cohort could make a significant contribution as they could be used for a GWAS on a Finish subsample with dyslexia recruited by Finish collaboration partners from NeuroDys.

**Study group:** Johannes Schumacher, Bertram Müller-Myhsok, Gerd Schulte-Körne, Jessica Becker, Markus M. Nöthen, Darina Czamara, Valéria Csépe, Daniel Brandeis, Paavo H T Leppänen, Juha Kere, Myriam Peyrard-Janvid, Karin Landerl

**Schedule:** The project would start immediately and last around 6-8 months.

**15.060 Do ROH influence complex disease risk? Can we detect inbreeding depression on risk factors for cardiometabolic diseases?**

(29.1.2014)

**Overview**

Genome-wide association studies have successfully identified genetic variants associated with complex diseases but also raised a problem of missing heritability. This has become an important topic of discussion in genetic epidemiology and there is a need for alternative approaches to detect uncommon variants and variants with small effect size. An association between recessive variants scattered across the genome with small individual effect size and complex traits may be observed in large study having more power.

Prevalence of homozygosity is higher in isolated populations therefore Finnish studies are invited to participate in the consortium. Same analyses will be performed across many other cohorts and various statistics related to ROH or trait associations will be distributed to central meta-analysis.

A better comprehension of genetic mechanisms could offer a view in the etiology of complex diseases and a valuable path to further discoveries.

The main purpose of ROHgen is to study the influence of ROH on complex traits. This research aims to elucidate which traits and end points of public health importance show evidence of recessive effects, and in time potentially to count and map these effects.

**Aim of study**

The aim of this study is to investigate the association between genome-wide homozygosity and complex traits conducting analysis with over 200 000 subjects. Here we request to use Health 2000 GWASed data (genmets substudy) as a part of this consortium.

Required variables (if available, if some are missing it does not prevent participation)

Sex, age, region, height, BMI, waist circ., hip circ., WHR, sys bp., dias bp., LDL, HDL, tot chol, triglyc, lipid med, FEV1, FVC, smoking status, HTN med., fs insulin, fs plasma gluc., diabetes, HbA1c, chip batch, SES, edu level, edu yrs and year of birth.

**Central analysts**

Niina Eklund, Hannele Mattsson, Tonu Esko, Peter Joshi, Paul Knekt, Harri Rissanen, Annamari Lundqvist/Tuula Vasankari/other.

**Steering committee**

Jim Wilson and Markus Perola

**Timetable**

Spring 2014

**Funding**

No additional THL funding is necessary.

**Other Consortia**

Notes have been submitted to GIANT, ICBM, MAGIC, GLGC, Spirometa, CHARGE and SSGAC in order to assure their awareness of the activities of ROHgen and other relevant consortia will be informed if further phenotypes are studied.

**Publication plan**

Study results will be published in an high-class international scientific journal

**15.061 Sekvenssivarianttien yhteys kardiometabolisiin riskitekijöihin ja tautitapahtumiin Finriski ja Terveys2000-hankkeissa sekä UK10K-tutkimusten assosiaatiotulosten replikoiminen**

(26.2.2014)



### **Tarkoitus ja tavoitteet:**

Tutkimuksessa haetaan matalafrekvenssisiä ja harvinaisia genomivariantteja, jotka muokkaavat osaltaan kardiometabolisten riskitekijöiden tasoja ja tautitapahtumien riskejä. Edellisen sukupolven perimänlaajuiset assosiaatiotutkimukset ovat menestyksekkäästä keskittyneet tautiriskejä muokanneiden populaatioissa yleisten geenivarianttien etsimiseen. Tyypillisesti yksittäisten varianttien riskiä muokkaava vaikutus on ollut pieni. Nyt on ensi kertaa mahdollista hakea populaatioissa harvinaisempia, mutta yksilön riskiä enemmän muokkaavia variantteja uusien genomimittausteknologioiden avulla. Tämä tutkimus keskittyy tällaisten isompivakutteisten, mutta harvinaisempien varianttien etsimiseen. Variantteja haetaan sekä aiemmin sydän- ja verisuonitautien riskejä ja taudin riskitekijöiden tasoja muokkaavilta genomialueilta että uusilta alueilta.

Tutkimuksessa käytetään genomisen variation mittaamisen osalta yhdistelmää uusimmista kokoperimän sekvenssointitekniikoista sekä laskennallisista menetelmistä, jotka täydentävät harvempaa, sirupohjaista GWAS-genomimerkkietoa. Yhdistäen eri tavoin karakterisoituja kohortteja Finriskistä ja Terveys 2000:sta maksimoidaan otoskoko ja tutkimuksen tilastollinen voima. FIMM Human Genomics –ryhmä on yhdessä Wellcome Trust Sanger Instituutin (Richard Durbin) kanssa vastannut sekvenssidatan laadun varmistuksesta ja GWAS-aineistojen imputoinneista.

### **Tutkimuksessa on kaksi lähestymistapaa uusien riskivarianttien löytämiseksi:**

1. Yleisten ja matalafrekvenssisten genomivarianttien yhteyksien tunnistaminen kardiometabolisiin riskitekijöihin suomalaisissa kokoperimän sekvenssidatoissa: Wellcome Trust Sanger Instituutissa on tehty kokoperimän sekvenointi 1941:lle henkilölle Finrisk ja Terveys2000 –tutkimuksista. Henkilöt on valittu siten, että noin 900:lla on kohonnut SVT-riski (mitattuna matalalla HDL-kolesterolitasolla sulkien diabetikot ja erityisen lihavat henkilöt pois) ja 1050 on valittu muiden tekijöiden perusteella. Tutkimuksessa haetaan sekä yksittäisiä matalan frekvenssin variantteja, jotka muokkaavat riskitekijätasoa että tutkitaan harvinaisten varianttien kumulatiivista vaikutusta riskitekijätasoihin. Milloin mahdollista, kokoperimän sekvenssidata yhdistetään analysoitaessa muuhun samaan geenimerkkitarkkuuteen imputoituun GWAS-dataan.

Mielenkiintoisimmat löydökset pyritään toistamaan joko muissa suomalaisissa SISu-kohorteissa (kuten Botnia ja/tai Metsim; SISu= Sequencing Initiative Suomi) tai laajassa englantilaisessa UK10K-tutkimuksessa.

2. UK10K-tutkimuksessa havaittujen matalafrekvenssisten varianttien kardiometabolisiin ominaisuuksiin havaittujen assosiaatiotulosten replikoiminen: UK10K-projekti ([www.uk10k.org](http://www.uk10k.org)) on massiivinen sekvenointiprojekti, jossa on luettu joko kokoperimäsekvenssi tai genomien proteiineja koodava eksomi läpi 10 000 hengeltä. Näistä 4000 henkeä kuuluu kahteen englantilaiskohorttiin UKtwins ja ALSPAC ja analyysiryhmä on ensimmäiseksi tarkastellut sekvenssivarianttien assosioitumista 50:een metaboliaa ym kuvaavaan tekijään. Tavoitteena on nyt replikoida Terveys2000 ja Finrisk-tutkimuksista Wellcome Trust Sanger Instituutissa tehdyssä koko genomien sekvenssidatassa heidän vahvimmat kandidaattilöydöksensä sekä yksittäisten SNP-markkereita että harvinaisten varianttien kasautumista mittavilla tilastollisilla testeillä. Litteenä UK10K-tutkimuksen analyysisuunnitelma.

**Aineistot, genotyypit:** Finriskien ja Terveys 2000 –aineston kokogenomisekvenoidut 1941 henkeä, sekä Finriskistä ja T2000:sta tehdyt imputoidut GWA-siru aineistot. Aineistot, fenotyypit: Prevalentit ja insidentit SVT- ja diabetes-tapaukset HILMO-, reseptilääke- ja kuolinsyyrekistereistä; Lipid- ja verenpainelääkitystiedot; Riskitekijöistä lipidit (HDL, LDL, kokonaiskolesteroli, TG, ApoA1, ApoB), verenpaine, (paasto) glukoosi ja insuliini, HOMA-B ja HOMA-IR, pulssi ja RR intervallit, CRP, Homocysteiini, BMI, vyötärö-lantio –suhde, ikä ja sukupuoli

**Tekijät:** UK10K: Nicole Soranzo, Nic Timpson, Aarno Palotie, Richard Durbin; THL/FIMM: Veikko Salomaa, Seppo Koskinen, Aki Havulinna, Harri Rissanen, Antti Jula, Himanshu Chheda, Antti-Pekka Sarin, Priit Palta, Emmi Tikkanen, Aarno Palotie, Samuli Ripatti

**Aikataulu:** 1. Vuoden 2014 aikana; 2. Vuoden 2014 ensimmäisen neljänneksen aikana.

**Julkaisumuoto:** Useampi yhteisartikkeli

**Kieli:** Englanti

**Kustannukset:** Genomiaineistot on olemassa ja tuotettu tutkimusryhmän toimesta.

Tilastolliset analyysit, raportointi ja kirjoitus tehdään osana tutkimusryhmien perustyötä

## 15.062 Sekvenssivarianttien yhteys spontaaniin ennenaikaiseen synnytykseen FinRiski ja Terveys 2000 tutkimusaineistoissa

(5.3.2014)

### Tausta ja tavoitteet:

Suomalaisessa aineistoissa ja kansainvälisissä yhteistyötutkimuksissa on tunnistettu useita sekvenssivariantteja, jotka liittyvät spontaaniin ennenaikaiseen synnytykseen (1-5). Nyt haluamme selvittää tuleeko sama yhteys esiin suomalaisissa väestöpohjaisissa aineistoissa, joista on olemassa sekvenssitietoa.

### Aineisto ja menetelmät:

Tutkimusaineisto tulisi koostumaan niistä Finriski ja Terveys 2000 kohorttiin kuuluvista naisista, joilta on koko genomin sekvensointitietoa tai sekvenssitietoa imputoiduista GWA siruista. Aineistosta tunnistetaan ensin ne naiset, joilla on HILMO:sta saatujen ICDtautiluokitusten

(ICD8-ICD10) koodien perusteella spontaani ennenaikainen synnytys

(<H37+0). Poissulkukriteereitä ovat synnytykset, joihin liittyy tunnettuja ennenaikaisuuden riskitekijöitä (kuten monisikiöraskaus, polyhydramnion, äidin septinen infektio, äidin päihteiden käyttö, sikiönanomaliat ja kromosomipoikkeavuudet) sekä käynnistetyt ennenaikaiset synnytykset (kuten pre-eklampsian tai sikiön kasvunhidastuman takia käynnistetyt synnytykset). Tutkimuksessa yhdistetään fenotyypidataa sekvenssitietoon emmekä hae lupaa näytteiden käyttöön. Tutkijat lähettävät erillisen listan tarvittavista ICDkoodeista.

### Tutkimusryhmä:

Oulun yliopistollinen sairaala: professori Mikko Hallman, FT Minna Karjalainen

Helsingin yliopistollinen keskussairaala: emeritusprofessori Kari Teramo

Washington University in St. Louis: professori Louis J. Muglia

FIMM: professori Aarno Palotie, dosentti Hannele Laivuori

THL: Finriski ja Terveys 2000 tutkijat

**Aikataulu:** Aloitukset keuhällä 2014

**Julkaisut:** Tulokset julkaistaan yhteisartikkelina kansainvälisessä vertaisarvioidussa julkaisusarjassa

### Kustannukset:

Genomiaineistot ovat olemassa. Fenotyypianalyysi, tilastolliset analyysit, raportointi ja kirjoitus tehdään osana tutkimusryhmien perustyötä.

Page 2 of 2

### Kirjallisuus:

1. Haataja R, Karjalainen MK, Luukkonen A, Teramo K, Puttonen H, Ojaniemi M, Varilo T,

Chaudhari BP, Plunkett J, Murray JC, McCarroll SA, Peltonen L, Muglia LJ, Palotie A & Hallman M (2011) Mapping a New Spontaneous Preterm Birth Susceptibility Gene, IGF1R, Using Linkage, Haplotype Sharing, and Association Analysis. PLoS Genet. 2011 Feb 3;7(2):e1001293. doi:

10.1371/journal.pgen.1001293.

2. Karjalainen MK, Huusko JM, Ulvila J, Sotkasiira J, Luukkonen A, Varilo T, Plunkett J, Anttila V, Palotie A, Haataja R, Muglia LJ & Hallman M A potential novel spontaneous preterm birth gene, AR, identified by linkage and association analysis of X chromosomal markers. PLoS One.

2012;7(12):e51378. doi: 10.1371/journal.pone.0051378. Epub 2012 Dec 5.

3. McElroy JJ, Gutman CE, Shaffer CM, Busch TD, Puttonen H, Teramo K, Murray JC, Hallman M, Muglia LJ. Maternal coding variants in complement receptor 1 and spontaneous idiopathic preterm birth. Hum Genet. 2013 Aug;132(8):935-42. doi: 10.1007/s00439-013-1304-5. Epub 2013 Apr 17.

4. Kim J, Stirling KJ, Cooper ME, Ascoli M, Momany AM, McDonald EL, Ryckman KK, Rhea L, Schaa KL, Cosentino V, Gadow E, Saleme C, Shi M, Hallman M, Plunkett J, Teramo KA, Muglia LJ, Feenstra B, Geller F, Boyd HA, Melbye M, Marazita ML, Dagle JM, Murray JC. Sequence variants in oxytocin pathway genes and preterm birth: a candidate gene association study. BMC Med Genet. 2013 Jul 26;14:77. doi: 10.1186/1471-2350-14-77.

5. Chun S, Plunkett J, Teramo K, Muglia L., Fay JC. Fine-mapping an association of FSHR with preterm birth in a Finnish population. PLoS One. 2013 Oct 29;8(10):e78032. doi: 10.1371/journal.pone.0078032. eCollection 2013.

## **15.063 Genetic variant of the nicotinic receptor gene and the long term prognosis of smokers**

(5.3.2014)

### **1. Tutkimussuunnitelman numero:**

Ei vastauksia.

### **2. Tutkimuksen otsikko:**

-Genetic variant of the nicotinic receptor gene and the long term prognosis of smokers

### **3. Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet**

-Tutkimuksessa tarkastellaan CHRNA3/A5 nikotiinireseptorigeeniklusterin geenivarianttia rs1051730. Tutkimuksen pääaineistona on n. 600 keuhkohtaumatautipotilaasta koostuva alakohortti, joka on osa CAD Helsinki –kohorttia (Chronic Airway Disease cohort).

rs1051730 geenivariantti löytyy genotyypattuna Terveys2000-aineiston genomilaajuisesta Illumina-SNP-datasta ja Terveys2000-aineistoa käytetään verrokkiaineistona, jonka avulla verrataan alleelifrekvenssien eroja yleisessä populaatiossa ja keuhkohtaumatautipotilailla. Koska Terveys2000 potilaat edustavat analyysissä terveitä verrokkeja, analyysiin valitaan vain potilaat joiden keuhkofunktiot ovat normaalit (FEV1-arvo >80% viitearvosta).

Tutkimuksella on kaksi päätavoitetta. Ensimmäisenä tavoitteena on arvioida rs1051730 geenivariantin vaikutusta keuhkohtaumataudin kehittymiseen suomalaisessa väestössä.

Toisena tavoitteena on analysoida nostaako sama variantti keuhkohtaumatautipotilaiden riskiä runsaaseen tupakointiin, syöpätapauksiin ja kohonneeseen kuolleisuuteen.

THL:n Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Lung Cancer Prevention Study (ATBC-tutkimus) aineistoa käytetään Helsinki CAD – aineistossa saatujen tulosten toistamiseen suomalaisilla tupakoivilla miehillä.

### **Lisätietoja:**

Tutkimus aloitettiin yhteistyönä THL:n sekä Turun ja Helsingin yliopistoissa työskentelevän tutkimusryhmän kanssa jo vuonna 2011, jolloin analyysit on tehty. Tutkimusprojekti on edennyt hitaasti ja työstä päävastuussa oleva tutkija on vaihtunut tutkimuksen aikana.

Vuonna 2011 tutkimusta veti silloin THL:ään työsuhteessa ollut Mikko Kuokkanen. Hän teki v. 2011 tutkimussuunnitelman Terveys2000 –datan käytöstä. Vuodesta 2012 eteenpäin tutkimuksesta on vastannut Henna Kupiainen, lääketieteen opiskelija, joka tekee

väitöskirjaa Turun yliopistossa keuhkohtaumataudista. Tästä tutkimuksesta tulee osa Kupiaisen väitöskirjaa. Artikkelit on nyt viimeistelyvaiheessa ja kommenttikierroksella huomattiin, että tutkimussuunnitelmaa ei löydy T2000 nettietokannasta. Tarvitsemme siis virallisen hyväksynnän jo tehdylle tutkimukselle.

#### **4. Aineisto**

Terveys 2000 (lisätietoja)

#### **5. Rajataanko aineisto muulla tavoin?**

kyllä, miten?

Avoimet vastaukset: kyllä, miten?

-Aineistona käytetään T2000 osallistujia, joilta on genotyyppattu rs1051730 SNP ja keuhkofunktiota mittaava FEV1-arvo on >80% odotusarvosta.

6. Mitä aihepiirejä koskevia haastattelussa, kyselylomakkeilla ja/tai terveystarkastuksessa kerättyjä tietoja tutkimusaineistoon tarvitaan?

Sosiodemografiset tekijät ja elinolot

Hengityselimistön sairaudet ja allergiat

Genetiikka

#### **7. Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja?**

ei

#### **8. Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja?**

ei

#### **9. Tutkimusasetelma**

Referenssiaineisto (Asetelma, jossa väestöaineisto toimii viiteaineistona varsinaiselle tutkimusaineistolle)

#### **10. Tutkimussuunnitelmasta vastuussa olevan henkilön yhteystiedot:**

Henna Kupiainen, FM, Lk, Turun yliopisto

#### **11. Muut tekijä(t)**

-Mikko Kuokkanen FT

Jukka Kontto FT, Veikko Salomaa Prof., Jarmo Virtamo Prof. (THL)

Tarja Laitinen Prof. (TY)

#### **12. Aikataulu**

Aloitussajankohta: Valmistumisajankohta:

2011huhtikuu 2014

#### **13. Julkaisumuoto:**

väitöskirjan osatyö

#### **14. Lisätietoja:**

Ei vastauksia.

### **15.064 Onko filaggrinin tai muiden ihon läpäisykykyyn vaikuttavien geenien varianteilla kliinistä merkitystä atooppisen ekseeman hoitotuloksessa?**

(2.4.2014)

#### **Johdanto**

Atooppinen ekseema on monitekijäinen kansantauti, jolle altistavat sekä ympäristötekijät että geneettiset riskitekijät. Arviolta yli miljoona suomalaista sairastaa atooppista ekseemaa jossain elämänvaiheessa, näin ollen taudilla on myös suuri kansantaloudellinen merkitys. Suurella osalla tauti on lievä, mutta Iho- ja allergiasairaalaan lähetetyillä potilailla on usein keskivaikea tai vaikea tauti ja näillä potilailla hyvän hoitotuloksen saaminen voi olla kovan työn takana. Olemme Iho- ja allergiasairaalaossa seuranneet keskivaikeaa ja vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavia potilaita vuosien ajan. Tehokkaalla paikallishoidolla ja tehostetulla seurannalla voidaan saada vaikeakin tauti hyvin hallintaan ja näin hoitokustannuksia laskettua.

Atooppisen ekseeman hoidossa tulisi pyrkiä sammuttamaan ihotulehdus kokonaan mahdollisimman aikaisin, kuten astmassa pitkään on toimittu (1). Tällöin atooppisen ekseeman pitkäaikaishoitotulokset ovat selvästi paremmat kuin aikaisemmin, ja potilailla nähdään tällöin myös atooppisten hengitystieoireiden ja seerumin immunoglobuliini E:n (S-IgE) vähenemistä (2,3). Kalsineuriinin estäjien käyttö atooppisen ekseeman hoidossa on kustannustehokasta (4). On kuitenkin potilaita, joiden hoitovaste on huono, ja hyvään hoitotulokseen vaikuttaa suuresti myös potilaan sitoutuminen hoitoon. Tässä tutkimuksessa haluamme selvittää onko ihon läpäisyesteen rakennegeenien toimintaan vaikuttavilla geneettisillä variaatioilla osuutta hoidon vaikuttavuuteen suomalaisväestössä. Ihon läpäisyeste on ollut vilkkaan tutkimuksen kohteena viimeiset vuodet. Ihon uloin sarveiskerros, stratum corneum, koostuu erilaistuneista keratinosyyteistä, korneosyyteistä sekä soluja yhdistävistä korneodesmosomeista. Tämän lisäksi sarveiskerroksessa on lipidikerroksia, jotka ympäröivät korneosyyttejä estäen veden haihtumisen. Korneosyytit sisältävät luonnollista kosteutta säilyttävää tekijää (natural moisturizing factor, NMF), joka estää veden haihtumisen ja aiheuttaa korneosyyttien turpoamisen. Näin solujen välitila pienenee eivätkä allergeenit pysty tunkeutumaan ihoon. Filaggriinilla on keskeinen rooli tässä prosessissa jossa ihon uloin solukerros erilaistuu asteittain ihon kosteuden säilyttäväksi läpäisyesteeksi (5). Filaggrinigeenissä tunnetaan jo lähes 50 geenitoiminnan hävittävää loss-of-function (LOF) varianttia, jotka altistavat atooppiselle ekseemalle ja johtavat heikentyneeseen ihon läpäisyesteen toimintaan (6). Kahden yleisimmän variantin (R501X ja 2282del4) on osoitettu laajassa meta-analyysissä olevan atooppisen ekseeman riskitekijöitä (OR 3.12, 95% CI 2.57 – 3.79) ja näiden yleisyys eurooppalaisessa väestössä on noin 4-6 % (7). Filaggrinigeenin LOF-variantteja tavataan yleisesti potilailla joilla on vaikea atooppinen ekseema, korkea S-IgE, tai jotka sairastavat atooppisen ekseeman lisäksi myös astmaa tai allergista nuhaa (8,9).

Myös niin kutsutuilla tiiviin liitoksen (tight junction) valkuaisaineilla on tärkeä rooli ihon läpäisyesteen toiminnassa. Tiiviit liitokset kiinnittävät epiteelisoluja toisiinsa solulevyiksi ja muodostavat soluja ympäröivän tiivisteiden joka toimii fysikaalisena esteenä soluvälitilassa. Liitosten proksimaalipuolelle taas ulottuvat Langerhansin solujen haarakkeet. Niiden tehtävänä on käynnistää immuunivaste, mikäli vieraita rakenteita pääsee tunkeutumaan tiivisten liitosten läpi (10). Tärkeitä tiiviin liitoksen valkuaisaineita ovat klaudiini, okludiini, involukriini, lorikriini, filaggrini-2, tight junction protein ZO-1 sekä junctional adhesion molecule 1 (JAM-1) (11,12). Kaikki nämä valkuaisaineet osallistuvat solujen liittämiseen toisiinsa tiiviiden liitosten alueilla, mutta geenitasolla niiden variaatioista ja mahdollisesta yhteydestä atopia-alttiuteen tiedetään toistaiseksi erittäin vähän. Transmembraaniproteiini klaudiinista on kuvattu toistaiseksi 23 alalajia, ja vain klaudiini-1 geenistä on julkaistu yhteys atooppiseen ihottumaan (13). Tässä tutkimuksessa haluamme selvittää onko ihon läpäisyesteeseen vaikuttavilla valkuaisaineilla osuutta atooppisen ekseeman pitkäaikaishoitovasteeseen.

### **Tutkimuksen tavoite**

Tutkimuksen päätavoitteena on selvittää ihon läpäisyesteen tiiviiden liitosten rakennegeenivarianttien esiintyvyyttä suomalaisilla atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla, sekä näiden varianttien mahdollista vaikutusta hoitoennusteeseen. Mikäli variantit ennustavat huonompaa hoitotulosta, voisi atooppista ekseemaa sairastavilta potilailta tutkia kyseiset pitkäaikaishoitotulokseen vaikuttavat geenit ja antaa erityistä hoidollista tukea tunnistetuille kantajapotilaille.

Filaggrinigeenin mutaatioseulonnoissa on havaittu, että sekä eurooppalaisessa että aasialaisessa väestössä nähdään tyypillinen populaatiospesifinen mutaatiokirjo (14,15). Koska suomalaisen tautiperimän on osoitettu geneettisesti poikkeavan jonkin verran eurooppalaisväestöstä (16) on tärkeää selvittää filaggrinin sekä myös muiden ihon läpäisyesteeseen vaikuttavien geenivarianttien yleisyys sekä atooppista ekseemaan sairastavissa potilaissa että terveessä suomalaisväestössä. Tätä ajatellen tutkimme varianttien esiintymisen kontrolliryhmällä (noin 2000 henkilöä).

## Aineisto ja toteutus

Tutkimuksessa pyritään kohdistetulla genotyypityksellä seulomaan noin 500 atooppista ekseemaa sairastavaa potilasta, jotka ovat Iho- allergiasairaalassa atopiapoliklinikan seurannassa. Tutkittavilta potilailta on määritetty käynnin yhteydessä taudin vaikeusaste Rajka-Langelandin mukaan (lievä, keskivaikea, vaikea), ihottuman pinta-ala sekä S-IgE. Lisäksi on selvitetty myös muiden atooppisten sairauksien (allerginen nuha, astma) esiintyminen ja aiemmat atooppisen ekseemaan käytetyt hoidot sekä atooppisen ekseeman esiintyminen ensimmäisen asteen sukulaisilla. Lisäksi kartoitamme infektioanamneesin herpesvirusinfektioiden suhteen. Potilaiden DNA:t on eristetty verinäytteestä.

Kaikkia potilaita seurataan vähintään vuoden ajan ja osa potilaista kutsutaan lisäseuranta-käynneille 4 vuoteen saakka. Seurantakäynneillä määritetään S-IgE, sekä ihottuman pinta-ala ja hoitovaste. Jokaiselle seurantakäynnille (24, 36 ja 48 kuukautta) pyydetään erillinen potilassuostumus. Pidempi seuranta-aika parantaa pitkäaikaishoitovasteen arvioinnin luotettavuutta.

Terveiden kontrollien ryhmä on tarkoitus koota Terveys 2000-aineiston GENMETS-alaotoksesta, josta on olemassa valmiit DNA-laimennokset sekä tiedot atooppisista sairauksista. Kyseessä on Terveys2000/GENMETS –tutkimuksen 01/2008 Sanger Instituuttiin toimitetut DNA:t, jotka on myöhemmin palautettu Suomeen. Laimennoslevyjä säilytetään Suomen molekyyliäketieteen instituutin Human Genomics –yksikössä (FIMM), ja levyillä on jäljellä noin 20-30 µl DNA:ta konsentraatiossa 8-10 ng/µl. GENMETS-alaotos sisältää 1000 metabolista oireyhtymää sairastavaa potilasta sekä 1000 tervettä kontrollia. Tekemämme taustaselvityksen mukaan atooppisella ekseemalla ja metabolisella oireyhtymällä ei näytä olevan minkäänlaista yhteyttä suomalaisessa väestössä.

Kontrolliryhmästä on tarkoitus poistaa analyysivaiheessa atopiaa sairastavat (n. 15-20 %). Kontrollimateriaalista pyritään keräämään samoja taustatietoja kuin potilasmateriaalista. Taudin vaikeusastetta tai ihottuman laajuutta ei kuitenkaan pelkän haastattelukaavakkeen avulla pystytä määrittämään.

Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa tutkitaan sekä potilas- että kontrolliryhmän näytteet filaggrini, klaudiini, okludiini, involukriini, lorikriini, filaggrini-2, tight junction protein ZO-1 ja junctional adhesion molecule 1 -geeneissä todettujen noin 60:n eurooppalaisissa väestöissä rikastuneen variantin suhteen. Tutkittavat variantit ovat eurooppalaisissa tai suomalaisessa väestössä tavattuja, valkuaisaineiden toimintaan todennäköisesti vaikuttavia funktionaalisia variantteja. Tällaiset variantit voivat johtaa joko geeniluennan virheisiin tai ennenaikaiseen keskeytymiseen nonsense-, missense-, silmukointi- tai lukuraamimutaatioiden seurauksena. Kussakin näistä geeneistä on funktionaalisten varianttien lisäksi todettu suuri joukko myös muita yleisiä polymorfioita, joista kaikkia ei kuitenkaan voida tämän tutkimuksen puitteissa tutkia. Lisäksi tutkimuksessa määritetään alueellisen kytkentärakenteen avulla filaggrinin intrageeninen kopiokurakenne (tunnetaan 10, 11 ja 12 toistojakson mittaiset alleelit) ja sen mahdollinen vaikutus atopiariskiin suomalaisväestössä. Tuoreen irlantilaisstudion mukaan filaggrinin intrageeninen toistojaksovaihtelu vaikuttaa merkittävästi atopiariskin annosefektin kautta siten, että tautiriski pienenee suhteessa toistojaksojen kasvavaan lukumäärään (OR 0.88 95% CI 0.78 – 0.98) (17).

Tutkimuksen kohteeksi valikoitujen noin 60:n variantin testaamiseen tarvitaan kolme Sequenom iPLEX reaktiota. iPLEX analyysi on Sequenom kehittänyt tehoseulonta-tekniikkaa hyödyntävä SNP genotyypausmenetelmä, jossa testattava varianttipaneeli jaetaan  $\leq 40$  SNP:n ryhmiin (multiplexeihin), PCR-monistetään, ekstensoidaan ja lopuksi tunnistetaan massaspektrometrialla. Kolmeen iPLEX reaktioon tarvitaan noin 30 µl DNA:ta 10ng/µl konsentraatiossa eli 300 ng:aa. Näiden varianttien osalta verrataan niiden yleisyyttä eri vaikeusastetta sairastavien potilasryhmien välillä sekä verrattuna kontroleihin. Lisäksi verrataan niiden yleisyyttä hyvän ja huonon hoitovasteen potilasryhmillä. Mikäli eurooppalaisessa väestössä yleiset filaggrinigeenin LOF-variantit osoittautuvat harvinaisiksi Suomessa, pyritään sekvensoimaan filaggrinigeeni noin 30:ltä atooppista ekseemaa sairastavalta potilaalta suomalaisen mutaatiokirjon selvittämiseksi. Näin tunnistettujen

varianttien yleisyyttä verrataan sitten eri potilasryhmissä. Jos filaggriniin variantit osoittautuvat suomalaisilla harvinaisiksi atooppisen ekseeman perinnöllisiksi riskitekijöiksi, tarjoaa tämä ainutlaatuinen potilasmateriaali hyvän mahdollisuuden tunnistaa jatkossa mahdollisesti uusia atooppisen ekseeman perinnöllisiä riskitekijöitä mahdollisissa jatkotutkimuksissa hyödyntäen kehittyviä teknologioita.

Tutkimukseen osallistuminen on täysin vapaaehtoista ja kaikilta atooppista ekseemaa sairas-tavilta potilailta pyydetään kirjallinen suostumus halukkuudesta osallistua tutkimukseen, sekä uudelleen jokaisen jatkoseurantakäynnin osalta (24, 36 ja 48 kuukauden seurantakäynnit). Tutkimukseen osallistuvien potilaiden tiedot kerätään tavallisen potilaskäynnin tai ylimääräisen tutkimuskäynnin yhteydessä Iho- ja allergiasairaalassa. Geneettiset analyysit tehdään Suomen molekyyli lääketieteen instituutin teknologiakeskuksen kanssa (FIMM).

### **Henkilötietojen käsittely**

Laboratorionäytteet koodataan, joten ainoastaan tutkijat pystyvät yhdistämään tutkimustulok-sen potilaaseen. DNA-näytteistä tutkitaan ensivaiheessa vain yllä mainittujen geenien variaatiot, ja jos ne osoittautuvat suomalaisilla harvinaisiksi atooppisen ekseeman perinnöllisiksi riskitekijöiksi, jatkotutkimuksissa voidaan pyrkiä tunnistamaan uusia atooppisen ekseeman riskitekijöitä ja hoitovasteeseen liittyviä perinnöllisiä tekijöitä. Näin ollen näytteet säilöittäisiin mahdollisia jatkotutkimuksia varten.

### **Tutkimusryhmä**

HYKS Ihotautien klinikka

Anita Remitz

Ville Kiiski

Johanna Mandelin

Maria Ahola

Hannele Virtanen

Sakari Reitamo

HYKS, kliinisen genetiikan yksikkö

Minna Pöyhönen

Eveliina Salminen

Sirpa Kivirikko

Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM)

Tiia Luukkonen

Ida Surakka

Aarno Palotie

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

Markku Heliövaara

Aikataulu

Tutkimusaineisto kerätään vuosien 2011- 2017 välisenä aikana.

Rahoitus

Tutkimusta varten on saatu apurahoja seuraavasti:

Anita Remitz: Finska Läkaresällskapet, EVO-rahoitus klinikalta

Minna Pöyhönen: Evorahoitus klinikalta

Sakari Reitamo: Astellas Pharma-stipendi, Englanti

### **Tutkimuksen tämänhetkinen vaihe**

Olemme tähän mennessä tutkineet ja haastatelleet noin 500 potilasta ja heistä on otettu veri-näytteet S-IgE määrittystä ja mutaatioiden tutkimista varten. Noin puolet tutkimukseen osallis-tuvista potilaista ovat käyneet 12 kuukauden seurantakäynnillä. Potilaat jotka eivät ole käyneet ensimmäisellä seurantakäynnillä, kutsutaan lähiaikoina käynnille Iho- ja allergiasairaalaan. Halukkaita potilaita kutsutaan lisäksi jatkossa vielä 24, 36 ja 48 kuukauden seurantakäynneille. Terveiden kontrollien suhteen teemme yhteistyötä epidemiologien Arpo Aromaan ja Markku Heliövaaran kanssa. Koska terveiden kontrollien määrä on lisääntynyt alkuperäisestä 200 näytteestä noin 2000:een näytteeseen

(aineistokoolla 200 ei saavuteta riittävää tilastollista voimaa) lisää tämä jonkin verran tutkimuksen kokonaiskustannuksia. Olemme nyt saaneet ulkopuolista rahoitusta jolla voimme kattaa ylimääräisten käyntien kustannukset, sekä uusien potentiaalisten riskivarianttien määrittäykset.

### **Kirjallisuus**

- 1.Reitamo S, Remitz A, Haahtela T. Hit early and hit hard in atopic dermatitis and not only in asthma. *Allergy* 2009; 64:503-504.
- 2.Mandelin JM, Remitz S, Virtanen HM, Malmberg P, Haahtela T, Reitamo S. 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatol Treat* 2010; 21:167-170.
- 3.Virtanen H, Remitz A, Malmberg P, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, Reitamo S. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis- does it benefit the airways? A 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1464-1466.
- 4.Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I, Dorsch B, Koehne-Volland R, Schaff M, Ehlken B, Berger K. Economic evaluation of maintenance treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008; 159:1322-1330.
- 5.Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane MF, Moustafa M, Guy RH, MacGowan AL, Tazi-Ahnini R, Ward SJ. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1892-1908
- 6.Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38:441-446.
- 7.Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, Irvine AD, Weidinger S. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: Robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1361-1370.
- 8.Ekelund E, Lieden A, Link J, Lee SP, D'Amato M, Palmer CNA, Kockum I, Bradley M. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are associated with atopic eczema and associated phenotypes in swedish families. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:15-19
- 9.Van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:1203
- 10.Kirschner N, Brandner JM. Barriers and more: functions of tight junction proteins in the skin. *Ann NY Acad Sc* 2012; 1257:158-66.
- 11.Pellerin L1, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Méchin MC, Hansmann B, Rodriguez E, Weidinger S, Schmitt AM, Serre G, Paul C, Simon M. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 ;131(4):1094-102.
- 12.Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest* 2012;122:440-447.
- 13.De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, et al. Reductions of claudin 1 may enhance susceptibility to HSV-1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 128:242-246.e5
- 14.Nomura T, Sandilands A, Akiyama M et al. (2007) Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 119:434-440
- 15.Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR et al. (2007) Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 39:650-654
- 16.Nelis M, Esko T, Mägi R, Zimprich F, Zimprich A, Toncheva D, Karachanak S, Piskácková T, Balascák I, Peltonen L, Jakkula E, Rehnström K, Lathrop M, Heath S, Galan P, Schreiber S, Meitinger T, Pfeufer A, Wichmann HE, Melegh B, Polgár N, Toniolo D, Gasparini P, D'Adamo P, Klovins J, Nikitina-Zake L, Kucinskas V, Kasnauskiene J, Lubinski J, Debniak T, Limborska S, Khrunin A, Estivill X, Rabionet R, Marsal S, Julià A, Antonarakis



SE, Deutsch S, Borel C, Attar H, Gagnebin M, Macek M, Krawczak M, Remm M, Metspalu A. Genetic structure of Europeans: A view of the North-East. *Plos One* 2009; 4:5472-5482. 17. Brown SJ1, Kroboth K, Sandilands A, Campbell LE, Pohler E, Kezic S, Cordell HJ, McLean WH, Irvine AD. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol.* 2012 Jan;132(1):98-104.

## **15.065 Migreenin ja muiden päänsärkyjen yhteys sydän- ja verisuonisairauksiin sekä aivoinfarktiin**

(5.3.2014)

### **1. Tutkimussuunnitelman numero:**

Ei vastauksia.

### **2. Tutkimuksen otsikko:**

-Migreeniin ja muiden päänsärkyjen yhteys sydän- ja verisuonisairauksiin sekä aivoinfarktiin.

### **3. Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet**

-Migreeni on tavallisin neurologisista sairauksista Suomessa mutta migreenikivun mekanismit eivät ole täysin tunnettuja. Migreenin yhteys muihin sairauksiin, kuten aivoinfarktiin, sydän- ja verisuonisairauksiin mm. verenpainetautiin sekä masennukseen on hyvin tunnettu (Kallela 2005) mutta tätä yhteyttä ei ole laajemmin selvitetty suomalaisessa väestössä. Maailmalla tehdyt tutkimukset ovat jossain määrin ristiriitaisia (Etminan ym, 2005; Ahmed ym, 2006; Bigal ym, 2009; Stam ym, 2012). Viime vuosina on migreenipotilailla osoitettu löytyvän suonten seinämän muutoksia (Napoli ym, 2009) jotka voisivat olla migreenin ja muiden, esim. sydän- ja verisuonisairauksien taustalla. Migreeniä onkin kuvattu vain yhtenä monista mahdollisista vaskulopatian ilmentymistä (Tietjen, 2009) ja jopa suonten terveyden peilikuvana (Kurth ja Tzourio, 2010). Myös migreenipotilaan autonomisen hermoston toiminnassa on osoitettu poikkeavuuksia (Schlechter et al, 2002; Peroutka, 2004).

Myös omien tutkimustemme perusteella näyttää siltä, että migreeniin liittyy autonomisen hermoston toiminnan ja siten myös verenkierron säätelyn häiriö. Kehon ääreis-osien lämpötiloissa havaittiin migreenipotilailla poikkeamia terveisiin koehenkilöihin verrattuna, mutta poikkeavuus mm. nitroglyseriinin aiheuttamissa verenkiertovasteissa havaittiin myös niillä terveillä henkilöillä, joilla oli migreeniä sairastavia lähisukulaisia. Migreenin esiintyminen lähisukulaisissa on hyvin tunnettu (Stewart ym, 2006) ja migreenille tyypillisiä muutoksia löytyy myös potilaiden lähisukulaisilla (Di Clemente ym, 2007).

Kaikkiaan, näyttäisi siltä että em. sairauksia yhdistävinä tekijöinä voisi olla sekä suonen seinämän muutos /toimintahäiriö että autonomisen hermoston normaalista poikkeava verenkierron säätelytoiminta. Sydän- ja verisuonisairauksien kansanterveydellinen merkittävyys huomioon ottaen, mahdollisten yhdistävien mekanismien selvittäminen olisi tärkeää näiden sairauksien patofysiologian selvittämiseksi (Kallela 2005).

Tämän tutkimuksen tavoitteena on tarkastella mahdollisia yhteyksiä migreenin ja aivoverenkiertohäiriöiden, mm. aivoinfarktin ja sydän- ja verisuonisairauksien välillä eri ikäluokissa. Tutkimusaineistona on vv. 2000 – 2001 toteutetun Terveys 2000–tutkimuksen sekä 2011-seurantatutkimuksen väestö-aineisto. Selvitämme mahdollisia yhteyksiä terveyshaastattelussa ilmoitetun lääkärin toteaman migreenin ja sydän- ja verisuonisairauksien sekä aivo-infarktin välillä sekä niiden samanaikaista esiintyvyyttä. Seurantatutkimuksen (2011) aineiston analyysissä selvitetään kertooko migreenin ja/tai/muiden vaikeiden päänsärkyjen esiintyminen kohonneesta riskistä sairastua muihin verenkiertoelimistön sairauksiin ja aivoinfarktiin. Migreenin vaikeusastetta kuvaavana tekijänä tullaan käyttämään kohtausten esiintymistiheyttä ja lääkkeiden käyttöä. Yhtenä

selittävänä tekijänä käytetään ikää, huomioidaan mm. tutkittavien sukupuoli, koulutus ja muut sosioekonomiset tekijät.

#### **4. Aineisto**

Terveys 2000 (lisätietoja)

Terveys 2011 (lisätietoja)

#### **5. Rajataanko aineisto muulla tavoin?**

ei

#### **6. Mitä aihepiirejä koskevia haastattelussa, kyselylomakkeilla ja/tai terveystarkastuksessa kerättyjä tietoja tutkimusaineistoon tarvitaan?**

Sosiodemografiset tekijät ja elinolot

Koettu terveys ja elämänlaatu

Mielenterveys ja psyykinen hyvinvointi

Lihavuus ja kehon koostumus

Sydän- ja verisuonitaudit sekä diabetes

#### **7. Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja?**

ei

#### **8. Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja?**

ei

#### **9. Tutkimusasetelma**

Poikkileikkaustutkimus

Toistomittaustutkimus (Muuttujasta on vähintään kaksi mittausta samalta tutkittavalta, vain Mini-Suomi/Terveys2000/Terveys 2011)

Kohorttitutkimus (Seuranta-aikana terveyttä koskevissa rekistereissä ilmaantuneiden tapahtumien, esim. kuolema tai sairaalahoitajakso, ennustaminen/selittäminen seurannan alussa mitatuilla tiedoilla)

#### **10. Tutkimussuunnitelmasta vastuussa olevan henkilön yhteystiedot:**

Nina Zaproudina, Hammaslääketieteen ja Biolääketieteen yksikkö (Fysiologia), Itä-Suomen yliopisto

#### **11. Muut tekijä(t)**

Professori Aarno Palotie

LT Mikko Kallela

LT Verner Anttila

Professori Matti Närhi, Itä-Suomen yliopisto

Asiantuntijalääkäri Teemu Niiranen, THL

#### **12. Aikataulu**

Aloitussajankohta: Valmistumisajankohta:

2014-2016 2016

#### **13. Julkaisumuoto:**

muu tieteellinen artikkeli

#### **14. Lisätietoja:**

Ei vastauksia.

### **15.066 Perintö- ja ympäristötekijät hengitysteiden ahtauman synnyssä - seurantatutkimus**

(23.4.2014)

#### **1. Tutkimussuunnitelman numero:**

Ei vastauksia.

#### **2. Tutkimuksen otsikko:**

-Perintö- ja ympäristötekijät hengitysteiden ahtauman synnyssä - seurantatutkimus

#### **3. Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet**

-Obstruktiivisiin keuhkosairauksiin luetaan bronkiektasiat, bronkiitti, astma ja keuhkohtaumatauti (COPD). Näistä astma ja COPD ovat kansanterveydellisesti ja -taloudellisesti merkittävimpiä, COPD:tä sairastaa Suomessa 300 000 - 400 000 ja astmaa noin 300 000 ihmistä. Obstruktiivisia keuhkosairauksia karakterisoi ilmasteiden ahtautuminen, joka voidaan todeta keuhkofunktiomittauksin. Poikkileikkaus-asetelmassa on tunnistettu useita huonoon keuhkofunktion (FEV1) tasoon assosioituvia lokuksia, mutta kyseisten perintötekijöiden vaikutus keuhkofunktion kehittymiseen pitkällä aikavälillä tunnetaan vielä huonosti.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia, mitkä geneettiset ja ympäristötekijät vaikuttavat keuhkofunktionlaskunopeuteen suomalaisväestössä (spirometria tulokset vuosilta 2000 ja 2011). Käytämme sekä ehdokasgeeniasetelmaa (keuhkofunktion assosioituneet geenilokukset aikaisemmissa julkaisuissa) että koko genomitutkimusasetelmaa. Uusia huonoon keuhkofunktion kehitykseen assosioituvia geneettisiä riskitekijöitä pyrimme tunnistamaan Lasso-regressiota käyttäen, joka tunnistaa myös ahtauman kehitykseen mahdollisesti liittyviä ympäristötekijöitä.

Väestötasonanalyysien tuloksia verrataan tuloksiin astma ja COPD-potilaissa Suomessa ja Pohjoismaissa (erilliset kohortit).

#### 4. Aineisto

Terveys 2000 (lisätietoja)

Terveys 2011 (lisätietoja)

#### 5. Rajataanko aineisto muulla tavoin?

kyllä, miten?

Avoimet vastaukset: kyllä, miten?

-GenMets-alaotukseen kuuluvat henkilöt, joilla on vähintään yksi spirometria-mittaus

6. Mitä aihepiirejä koskevia haastattelussa, kyselylomakkeilla ja/tai terveystarkastuksessa kerättyjä tietoja tutkimusaineistoon tarvitaan?

Sosiodemografiset tekijät ja elinolot

Hengityselimistön sairaudet ja allergiat

Koettu terveys ja elämänlaatu

Tuki- ja liikuntaelinsairaudet

Mielenterveys ja psyykinen hyvinvointi

Toiminta- ja työkyky

Elintavat (ravitseminen, liikunta, päihteet ja uni)

Genetiikka

Lihavuus ja kehon koostumus

Muut laboratorioanalyysit

Sydän- ja verisuonitaudit sekä diabetes

#### 7. Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja?

ei

#### 8. Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja?

ei

#### 9. Tutkimusasetelma

Toistomittaustutkimus (Muuttujasta on vähintään kaksi mittausta samalta tutkittavalta, vain Mini-Suomi/Terveys2000/Terveys 2011)

#### 10. Tutkimussuunnitelmasta vastuussa olevan henkilön yhteystiedot:

Jukka Koskela, Helsingin Yliopisto

#### 11. Muut tekijä(t)

-Prof. Tarja Laitinen, Prof. Samuli Ripatti, Dos. Tuula Vasankari (ja HAI-ryhmä), Ylilääkäri Markku Heliövaara, Prof. Veikko Salomaa

#### 12. Aikataulu

Aloitussajankohta: Valmistumisajankohta:

3/2014 5/2015

#### 13. Julkaisumuoto:

väitöskirjan osatyö  
 muu tieteellinen artikkeli

#### 14. Lisätietoja:

-Projektin alkuun saattamiseksi minulle on varattu työskentelymahdollisuus FIMM:stä toukokuun alusta alkaen kolmen viikon ajaksi. Aineiston saaminen viimeistään toukokuun alkuun mennessä olisi siten projektin käynnistymisen kannalta hyvin tärkeää.

#### 15.067 Terveys 2011-aineiston 25(OH)-pitoisuuksien standardointi Pohjoismaisessa ministerineuvoston rahoittamassa hankkeessa -"Vitamin D standardization – a Nordic collaboration with our neighbours in the..

(21.5.2014)

Tutkimussuunnitelma

1. Tutkimussuunnitelman numero:

Ei vastauksia.

2. Tutkimuksen otsikko:

-Terveys 2011-aineiston 25(OH)-pitoisuuksien standardointi Pohjoismaisessa ministerineuvoston rahoittamassa hankkeessa -"Vitamin D standardization – a Nordic collaboration with our neighbours in the

3. Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet

-Terveys 2011-aineiston 25(OH)D-pitoisuuksien standardointi muiden Euroopan väestötason terveyshankkeiden tasolle

4. Aineisto

Terveys 2011 (lisätietoja)

5. Rajataanko aineisto muulla tavoin?

ei

6. Mitä aihepiirejä koskevia haastattelussa, kyselylomakkeilla ja/tai terveystarkastuksessa kerättyjä tietoja tutkimusaineistoon tarvitaan?

Muu, mikä?

Avoimet vastaukset: Muu, mikä?

-Ei tarvita

7. Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja?

kyllä, mitä näytteitä (esim. seerumi, DNA) ja kuinka paljon?

Avoimet vastaukset: kyllä, mitä näytteitä (esim. seerumi, DNA) ja kuinka paljon?

-N. 150 seeruminnäytettä, jotka kattavat koko skaalaa 25(OH)D-pitoisuuksien suhteen.

8. Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja?

ei

9. Tutkimusasetelma

Referenssiaineisto (Asetelma, jossa väestöaineisto toimii viiteaineistona varsinaiselle tutkimusaineistolle)

10. Tutkimussuunnitelmasta vastuussa olevan henkilön yhteystiedot:

Nimi Sähköposti Puhelinnumero Yritys / Organisaatio

Christel Lamberg-Allardt christel.lamberg-allardt@helsinki.fi 0294158266

Helsingin yliopisto/ Elintarvike- ja ympäristötieteiden laitos

11. Muut tekijä(t)

-Maija-Liisa Erkkola, Pilvi Saaristo( HY)

Kevin Cashman( University of Cork)

Inge Tetens, Rikke Andersen(National Food Institute, Technical University of Denmark)

Haakon Meyer, Section of Preventive Medicine and Epidemiology, University of Oslo and Division of

Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo

THLn edustaja. Olemme keskustelleet Markku Heliövaaran, Seppo Koskisen ja Päivikki Kopsen kanssa

---

## 12. Aikataulu

Aloitusaikajankohta: Valmistumisajankohta:

15.05.2014 15.05.2015

## 13. Julkaisumuoto:

muu tieteellinen artikkeli

## 14. Lisätietoja:

1. Analyzing 25OHD in already existing blood samples from 2 Danish, 1 Finnish and 1 Norwegian

survey using a LC-Tandem MS platform already established in Ireland.

2. Standardization of the Nordic 25OHD values to the American NIST (National Institute of Standards

and Technology) reference measurement procedure.

3. Evaluation of differences and similarities in 25OHD values between the Nordic and Western surveys.

4. Host one work meeting with participants from USA, IRL, FI, N, DK

## **15.068 Research proposal using FINRISK and Health 2000 data: Replication analyses for T2DGENES - GoT2D study**

### Overview

We jointly analyzed the multiethnic T2DGENES/GoT2D exome sequencing and GoT2D exome chip data and identified promising associations in 27 genes for fasting glucose and fasting insulin. A particularly interesting association is rs184042322 (19:40762860\_G/T, AKT2, MAF= 0.7%,  $P=2.7 \times 10^{-7}$ ) for fasting insulin adjusted for BMI found in the European subset. Upon closer examination, this association appears to be driven largely by the Finnish subset of chip data, i.e. METSIM/Fusion and FINRISK07 cohorts (the MAF is higher in these cohorts ~1.2%).

### Analysis plan

To further verify the role of the AKT2 variant and the other genes in glucose metabolism, insulin resistance and diabetes, we would ask to replicate these suggestive findings in the genotyped Health2000 and FINRISK samples for which fasting glucose and fasting insulin measures are available. We will analyze the genotype data in two ways, using single variant tests and tests that investigate the rare variants in a gene in aggregate, i.e., burden tests. Additionally, given the potential clinical relevance of the discovered variants, we would ask to look into the hospital and medication records of these individuals to see whether the carriers of these variants are more often affected with certain type of disease or more often taking medication to a particular condition. This is of special interest in regards to the AKT2 variant, as in addition to being a known to carry mutations causing Mendelian forms of diabetes, insulin resistance and lipodystrophy. AKT2 is also often mutated in several types of cancers.

Required materials: (if some phenotypes are missing it does not prevent the analyses)

Genotypes: Imputed GWAS chip genotypes, exome chip data (if available);

Phenotypes/variables: Age, sex, geographic region, (fasting) insulin, (fasting) glucose, body-mass index, waist-hip-ratio, HOMA-IR, HOMA-B, diastolic and systolic blood pressure, blood lipids (HDL, LDL, total cholesterol, TG, ApoA1, ApoB); Prevalent and incident diabetes, cancer (solid tumors), lipodystrophy, dyslipidemia and PCOS cases from HILMO, medication and cause-of-death records.

Timetable: Spring/summer 2014

Core analysis group: GoT2D / T2D-Genes: Cecilia Lindgren, Anna Gloyn, Alisa Knodle Manning, Heather Highland, Niels Grarup, Mark McCarthy, James Meigs, David Altshuler, Mike Boehnke.

FIMM / THL: Samuli Ripatti, Taru Tukiainen

Funding: No additional THL funding is required

Publication plan: We aim for the results to be published in a high-class international scientific journal. The authorship for participating cohorts should be along the lines of what other PIs contributing samples in the T2D Genes and GoT2D consortia have.

Suggested FINRISK & Health 2000 authors: Veikko Salomaa, Antti Jula and Aarno Palotie

### **15.069 Verenpaineen kohoamista ennustavat geneettiset tekijät suomalaisessa väestössä**

(hyväksytty 6.8.2014)

Tutkimussuunnitelma

1. Tutkimussuunnitelman numero:

Ei vastauksia.

2. Tutkimuksen otsikko:

-Verenpaineen kohoamista ennustavat geneettiset tekijät suomalaisessa väestössä

3. Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet

-Tutkimuksen tavoitteena on selvittää suomalaisessa väestössä verenpaineen kohoamista ennustavia geneettisiä tekijöitä.

Tutkimusaineistona tulee toimimaan T2000–2011 –tutkimukseen osallistuneet. Tutkimme kohonneen verenpaineen ilmaantuvuuden (RR>140/90 mmHg) ja geneettisten tekijöiden yhteyttä logistisella regressioanalyysillä henkilöillä jotka olivat normaalipaineisia vuonna 2000 (RR<140/90 mmHg). Lisäksi tutkittaisiin koko tutkimusaineistossa verenpaineen muutoksen ja geneettisten tekijöiden yhteyttä lineaarisella regressioanalyysillä. Analyysit korjattaisiin muiden verenpaineen kohoamista ennakoivien tekijöiden suhteen. Näinä tekijöinä olisivat ainakin ainakin ikä, sukupuoli, vapaa-ajan liikunta, lähtötilanteen verenpaine, tupakointi, eGFR, triglyseridit, kolesteroli, BMI, sosiaaliluokka/koulutus, siviilisäätö ja leposyke. Analyysit tehtäisiin lisäksi alaryhmittäin iän ja sukupuolen suhteen.

Geneettiset tekijät: T2000-tutkittaville on tehty 32 kohonneeseen verenpaineeseen yhdistetyn SNP:n genotyyppitys ja niiden pohjalta laskettu geneettinen riskipisteitys kohonneelle verenpaineelle. Tarkoituksena on tutkia kuinka vahva yhteys geneettisillä tekijöillä on kohonneeseen verenpaineeseen vuosina 2000 ja 2011 sekä etenkin verenpaineen muutokseen 2000–2011.

4. Aineisto

Terveys 2000 (lisätietoja)

Terveys 2011 (lisätietoja)

5. Rajataanko aineisto muulla tavoin?

ei

6. Mitä aihepiirejä koskevia haastattelussa, kyselylomakkeilla ja/tai terveystarkastuksessa kerättyjä tietoja tutkimusaineistoon tarvitaan?

Sosiodemografiset tekijät ja elinolot

Genetiikka

Lihavuus ja kehon koostumus

Muut laboratorioanalyysit

Sydän- ja verisuonitaudit sekä diabetes

7. Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja?

ei

8. Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja?

ei

9. Tutkimusasetelma

Poikkileikkaustutkimus

Toistomittaustutkimus (Muuttujasta on vähintään kaksi mittausta samalta tutkittavalta, vain Mini-Suomi/Terveystutkimus2000/Terveystutkimus 2011)

10. Tutkimussuunnitelmasta vastuussa olevan henkilön yhteystiedot:

Nimi Sähköposti Puhelinnumero Yritys / Organisaatio

Eeva Juhanoja, Väestötutkimusyksikkö / THL

11. Muut tekijä(t)

-Eeva Juhanoja, Teemu Niiranen, Antti Jula, Pauli Puukka, Juhani Mäki, Veikko Salomaa, Aki Havulinna, Christopher Newton-Cheh. Lisäksi suunnitelman tarkentuessa osatyön sisällön kannalta keskeinen asiantuntija VETY:stä

12. Aikataulu

Aloitussajankohta: Valmistumisajankohta:

1.8.2014, 1.8.2017

13. Julkaisumuoto:

väitöskirjan osatyö

14. Lisätietoja:

-Tutkimussuunnitelma on lähetetty hyväksyttäväksi Turun Yliopistolle.

### **15.070 A joint Nordic study on the etiology and diagnosis of colorectal cancer**

(hyväksytty 22.10.2014)

#### **Aims/objectives**

This joint Nordic collaborative research project aims to identify causes of and biomarkers for colorectal cancer (CRC). The study includes 3 different stages: (1) Registry study: the role of genetic factors in CRC etiology; (2) The role of environmental factors in CRC susceptibility and interaction between environmental and genetic factors; (3) Analysis of CRC patient's tissue samples. A summary of the research plan in Finnish is attached (document available upon request). The HUS coordinating Ethics Committee has approved the two first stages of this study on 29.4.2014 (document available upon request).

In stage 2 of the study, we plan to perform case-control SNP association analysis using Nordic population cohorts for which there is sufficient amount of DNA and detailed information on exposure, such as diet, smoking, other life-style factors, and occupational data. With information from the national cancer registry, the study participants can be stratified to CRC cases and age-, sex- and region-matched cancer free controls.

Appropriate power calculations will be performed prior to actual genotyping, to ensure that the case-control set is large enough for meaningful analyses. If associations are detected and validated, this will provide important insight into the cell biology of the respective mechanisms of tumorigenesis associated with each risk locus. Furthermore, such information would provide another early step towards personalized cancer prevention

#### **Aims**

1. To identify all CRC cases for which DNA and exposure information is available in the Health 2000 and FINRISK population cohorts.

2. To select a set of age-, sex and region-matched controls for all the CRC cases.

3. To perform a joint Nordic case-control association analyses for approximately 50 SNPs previously shown to be associated with CRC, taking into account also environmental exposure factors.

#### SNP selection and genotyping:

We will select approximately 30 SNPs (Attachment sent via e-mail) that are known to predispose to CRCs through GWAS studies. Another approximately 20 SNPs will be selected from emerging, unpublished CRC GWAS done recently in Finland. These 50 variants will be genotyped in 2 Sequenom iPLEX reactions at FIMM's Technology Center. Sanger sequencing will be used for genotyping the few SNPs that are incompatible with iPLEX genotyping. For the genotyping we request a total of 100 ng from each participant.

The produced genotypes will be analyzed via multiple steps. In the first step, all genotypes will be analyzed individually conditioning on covariates of age, sex, BMI and other genotyped SNPs. In the second step, interaction of each individual pair of factors (Genotypes and Environmental factors) will be tested. In the third step, we will attempt to use machine learning methods, i.e. Support Vector Machines, to predict risk scores based on all of the data.

Requested data: age, sex, region, BMI, physical exercise, occupation, smoking, diet, education, medication.

#### Data

Health 2000 -study (further information)

#### **Will the data be outlined in any other way?**

No

#### **Which topics are needed for the requested data?**

Socio-demographic factors and living conditions

Functional and work capacity

Lifestyle (nutrition, physical exercise, intoxicants, sleep)

Obesity and body composition

Other laboratory analyses

#### **The need for biological specimen?**

Yes, what biological specimen (for example serum, DNA) and how much?

#### **What biological specimen (for example serum, DNA) and how much?**

100 ng of DNA

#### **The need for register data?**

Yes, which registers and what kind of information?

#### **Which registers and what kind of information?**

Colorectal cancer diagnosis (data available from cancer registry, obtained in stage 1 of the study)

#### **Design**

Case-control study

#### **Contact information of the person in charge of the study proposal:**

Anu Jalanko, THL

#### **The names of other researchers involved:**

Anu Jalanko, THL (PI of the Finnish part of the study)

Lauri Aaltonen, University of Helsinki (coordinator of the genomics study)

Kimmo Palin, University of Helsinki (genomics study)

Markus Perola, THL (genomics study)

Eero Pukkala, Cancer Registry (coordinator of the registry study)

Miia Artama, University of Helsinki (registry study)

Kaisa Silander, THL (coordination of the Finnish part of the study)

Seppo Koskinen (Health 2000 PI) or other Health 2000 rep

Veikko Salomaa (FINRISK PI)



---

Annamari Lundqvist, THL

Paul Knekt, THL

**Timetable**

Proposed start date: Proposed end date:  
October 2014 December 2016

**Type of publication:**

Other scientific article

**15.071 Mutation Identification in the DISC1 Network in Finnish Cohorts for Mental Illness**

(Hyväksytty 12.11.2014)

**Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet**

The plan is to identify the functional variant within the DISC1 gene that has previously been alluded to through familial association with haplotypes in families presenting with varied mental illness diagnoses. To date only one DISC1 functional variant has truly been identified, the original balanced translocation. It has been previously noted that some variants in DISC1 display allele frequency heterogeneity between the Finnish and British populations. In this region a number of independent haplotype observations have been made. Yet there has been little convergence on to any singular allelic or haplotypic form. Specifically, this is the locus in which the original haplotype association, HEP3, was noted in the Finnish family cohort for schizophrenia. It is therefore probable that in this region there could be population specific risk variants. The plan is thus to sequence the DISC1 genomic locus in those families from the Finnish cohort where the HEP3 haplotype is noted to segregate, in order to identify any potential Finland specific functional variations. Additionally, an extended HEP3 based haplotype has been observed to associate in a Finnish family cohort for bipolar disorder, while the SNP (rs1538979), has been noted to associate to anxiety disorder in population based cohort Health2000 (unpublished data). Since the original translocation segregated in the Scottish family with several mental illnesses, it is planned that these families and individuals will be included to this study, in order to identify any DISC1 Finnish variant that could also contribute to phenotypically separate diagnoses.

The sub-set of families from the schizophrenia cohort has been sequenced with 1828 variants being noted at the DISC1 locus, including 214 novel mutations. Of these 91 display significant association, from which 18 are novel mutations, with 68 being selected for follow-up genotyping in the extended Finnish neuropsychiatric cohorts. Due to the capabilities of modern sequencing methods in addition to sequencing the DISC1 locus we have also sequenced 26 other genes of interest to major mental illness. Of which 7 others (NDE1, RELN, PDE4D, DTNBP1, ANK3, CACNA1C, CRMP1) have evidence of SNP association in these sub-families that warrant further study in the broader cohorts for neuropsychiatric disorders in Finland. In total 205 SNPs have been selected for follow-up genotyping.

The Health2000 cohort will be used in this study, first to study the role of these potential mutations in anxiety disorders (using the cases (n=321) and controls (n=653) previously used to study these disorders by Iiris Hovatta), but also to act as a control population (using the individuals that have previously been used in this manner (n=2402)) for studying these polymorphisms in the disorder specific family cohorts where the frequency of the alleles of these polymorphisms may be skewed due to the familial nature of the cohort. 35 microlitres of DNA is requested at 10 ng/ul.

**Aineisto**

Terveys 2000 (lisätietoja)

Terveys 2011 (lisätietoja)

**Rajataanko aineisto muulla tavoin?**

ei

**Mitä aihepiirejä koskevia haastattelussa, kyselylomakkeilla ja/tai terveystarkastuksessa kerättyjä tietoja tutkimusaineistoon tarvitaan?**

Mielenterveys ja psyykinen hyvinvointi

**Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja?**

kyllä, mitä näytteitä (esim. seerumi, DNA) ja kuinka paljon?

**Avoimet vastaukset: kyllä, mitä näytteitä (esim. seerumi, DNA) ja kuinka paljon?**

DNA; 35ul at 10 ng/ul, total 350ng of DNA requested

**Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja?**

kyllä, mistä rekistereistä ja mitä tietoja niistä?

**Avoimet vastaukset: kyllä, mistä rekistereistä ja mitä tietoja niistä?**

Hospitalization Register; ICD Codes(for ICD F01-F99 and G00 - G99)

**Tutkimusasetelma**

Kohorttitutkimus (Seuranta-aikana terveyttä koskevissa rekistereissä ilmaantuneiden tapahtumien, esim. kuolema tai sairaalahoitajakso, ennustaminen/selittäminen seurannan alussa mitatuilla tiedoilla)

Referenssiaineisto (Asetelma, jossa väestöaineisto toimii viiteaineistona varsinaiselle tutkimusaineistolle)

**Tutkimussuunnitelmasta vastuussa olevan henkilön yhteystiedot:**

Nimi Sähköposti Puhelinnumero Yritys / Organisaatio

William Hennah, University of Helsinki/FIMM

**Muut tekijä(t)**

The researchers in my group to work on this data are Alfredo Ortega-Alonso (PhD) and Vishal Sinha (MSc). This work is being carried out in collaboration with Iiris Hovatta (for the study of anxiety related phenotypes), and with Tiina Paunio and Jaana Suvisaari (for the use of the cohort as a control in the study of schizophrenia and bipolar families).

This work is performed as part of the PI's contribution to the Marie Curie - Integrated Training Network IN-SENS ([www.in-sens.eu](http://www.in-sens.eu)).

**Aikataulu**

Aloitussajankohta: Valmistumisajankohta:

December 2014 December 2015

**Julkaisumuoto:**

väitöskirjan osatyö, muu tieteellinen artikkeli

**Lisätietoja:**

The other cohorts being used in this study are currently progressing through genotyping at the FIMM technology centre. Therefore the DNA from the Health2000 would be requested promptly so as to join them in genotyping.

## 15.072 Genetic background of intellectual disability in Finland

(hyväksytty 11.3.2015)

### Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet

- The aim of the study is to identify genetic variants that predispose for intellectual disability (ID) and to study their link to other neuropsychiatric disorders, including schizophrenia. The study is based on an ongoing sample collection of individuals with idiopathic intellectual disability (N=377) in Northern Finland (NFID). We propose to expand the study to the Finnish population cohorts and health surveys including H2000, NFBC 1966 and 1986, Finrisk, and the Finnish schizophrenia family sample (FSZ). Combined with NFID we estimate the number of individuals with ID to be close to 600 individuals.

Both the genetic and phenotype heterogeneity associated to ID in the sample set is expected to be high. For this reason we aim to utilize an unbiased genotype driven approach to identify subgroups of patients with similar disorders. We will focus our initial discovery analysis to identify 1) known genetic causes of ID, 2) de novo variants using the trio design in NFID and 3) rare inherited variants. Our focus will be on genomic Copy Number Variants (CNVs) identified from GWAS array data, and rare sequence variation acquired from sequencing (WES and WGS). The unaffected individuals from the cohorts serve as controls for the study.

Recent genetic studies have provided compelling evidence on the shared genetic etiology between developmental disorders and other neuropsychiatric conditions. We aim to further study the connection between the identified variants to other presumably related phenotypes. For this reason we propose to use the diagnostic information for mental retardation (ICD10: F70-F79, ICD8:310-315, ICD9: 317-319), schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (ICD10: F20-F29, ICD8 and ICD9: 295-299), disorders of psychological development (ICD10:F80-F89), behavioral and emotional disorders with onset usually occurring in childhood and adolescence (ICD10: F90-F98, ICD8: 308, ICD9: 312-316), and epilepsy and status epilepticus (ICD10: G40, G41, ICD8 and ICD9: 345) from hospital discharge register and the pension register.

In addition, we ask permission to use questionnaire information of education (AC-osio) information and mental health (BA25-osio), congenital hearing impairment (BA40A\_12\_T11), and measures from neuropsychological test batteries for the subset of H2000 where this information is available.

Existing GWAS data from H2000 from the Genmets or schizophrenia family study controls will be utilized in this study. Individuals with mental retardation (ICD10: F70-F79, ICD8:310-315, ICD9: 317-319) and DNA sample available that lack GWAS data will be genotyped as a part of this project with Illumina HumanCoreExome chip. In addition, these patients will be exome-sequenced. For the genotyping and sequencing we ask to use 2 µg of DNA.

### Aineisto

Terveys 2000 (lisätietoja)

Terveys 2011 (lisätietoja)

---

Mini-Suomi-uusintatutkimukset (1978–80, 2001, 2011) (lisätietoja)

**Rajataanko aineisto muulla tavoin?**

ei

Mitä aihepiirejä koskevia haastattelussa, kyselylomakkeilla ja/tai terveystarkastuksessa kerättyjä **tietoja tutkimusaineistoon tarvitaan?**

Mielenterveys ja psyykinen hyvinvointi

Genetiikka

Muu, mikä?

**Avoimet vastaukset: Muu, mikä?**

Kehitysvammaisuus ja oppimisvaikeudet

Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja?

kyllä, mitä näytteitä (esim. seerumi, DNA) ja kuinka paljon?

**Avoimet vastaukset: kyllä, mitä näytteitä (esim. seerumi, DNA) ja kuinka paljon?**

DNA 2 ug sekvensointia ja genotyyppitystä varten. ks. suunnitelma

**Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja?**

kyllä, mistä rekistereistä ja mitä tietoja niistä?

**Avoimet vastaukset: kyllä, mistä rekistereistä ja mitä tietoja niistä?**

HILMO

**Tutkimusasetelma**

Tapaus-verrokkitutkimus

Meta-analyysi (Eri aineistoista mutta samoilla muuttujilla ja malleilla tehdyt tutkimustulokset yhdistetään keskimääräisen tuloksen arvioimiseksi)

**Tutkimussuunnitelmasta vastuussa olevan henkilön yhteystiedot:**

Aarno Palotie, FIMM

**Muut tekijä(t)**

Elmo Saarentaus (väitöskirjatyöntekijä)

Olli Pietiläinen (tutkijatohtori)

Jukka Moilanen (OYS, kliinikkolääkäri)

Outi Kuismin (kliinikkolääkäri)

Mark Daly (Broad Institute, kollaboraattori)

Ben Neale (Broad Institute, kollaboraattori)

Steve McCarroll (Broad Institute, kollaboraattori)

**Aikataulu**

Aloitussajankohta:

elokuu 2015

Valmistumisajankohta:

elokuu 2018

**Julkaisumuoto:**

väitöskirjan osatyö  
 muu tieteellinen artikkeli

**15.073 Genetic variants of Hp-CD163-HO1 pathway in cerebrovascular diseases**

(hyväksytty 22.4.2015)

**Tutkimuksen otsikko:**

Genetic variants of Hp-CD163-HO1 pathway in cerebrovascular diseases

**Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet**

Background: Haptoglobin (Hp) - CD163 – heme oxygenase 1 (HO1) pathway is the main homeostatic mechanism by which extracorporeal free hemoglobin is degraded and the oxidative damage caused by free heme-iron alleviated. Extravasation of haemoglobin is one pathophysiological phenomenon in many cerebrovascular diseases and potentially aggravates neuronal damage. Both Hp and HO1 are known to have variants that affect their functional properties and capability to limit oxidative stress: Hp exists in two variant alleles in humans, Hp1 and Hp2, and HO1 carries a functional promoter variant.

Objectives: To test whether variants in Hp, CD163 and HO1 associate with different subtypes of stroke, e.g. small vessel disease and subarachnoid haemorrhage.

Research methods and material, ethical issues:

- Stroke subjects belong to **two** patient cohorts from Helsinki University Central Hospital:
  1. Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) is a prospective cross-sectional study examining the cognitive, functional and emotional consequences of ischemic stroke. The cohort includes 486 consecutive patients aged 55 to 85 years that were admitted to Helsinki University Central Hospital between 1993 to 1995 because of suspected stroke and fulfilling the preset inclusion criteria. Patients underwent detailed clinical, neuropsychological and cognitive evaluation.
  2. Patients with intracerebral aneurysms (ICA) were consecutively recruited from the Department of Neurosurgery during years 2004-05 (n=103) and aneurysms were collected in craniotomy for histological studies.
- Genotyping of Hp and HO1 has been performed for the SAM and ICA samples in the Neurological Research Unit in Biomedicum Helsinki. Genotyping has also been performed for the SVDT subcohort of Health 2000 study during the study plan 8.2.1.056 (Oireelliseen kaulavaltimoateroskleroosiin liittyvien geenien ilmentymismuutoksien genomisen taustan selvittäminen).
- **We apply the permission to use the existing Hp and HO1 genotyping data from the SVDT sub-cohort for this new study plan.** No additional DNA is needed. The SVDT cohort will be used as population controls **in statistical analysis. Only gender and age data is required from the SVDT cohort. If other data is needed, a new research proposal is submitted.**
- **In SAM cohort, we test whether Hp and HO1 genotypes associate with ischemic stroke, lacunar stroke and the extent of white matter lesions (using Fazekas scaling) in stroke patients at 3 months poststroke. In ICA cohort, we test whether Hp and HO1 genotypes associate with the total number of cerebral aneurysms, the history of subarachnoid haemorrhage and outcome at 3 months.**

- 
- The studies including patients have been approved by appropriate departmental ethics committees of The Hospital District of Helsinki and Uusimaa.
  - Funding: The costs will be covered from the research grants of Petra Ijäs and Perttu Lindsberg

**Aineisto**

Terveys 2000 (lisätietoja)

**Rajataanko aineisto muulla tavoin?**

kyllä, miten?

**Avoimet vastaukset: kyllä, miten?**

SVTD otos

**Mitä aihepiirejä koskevia haastattelussa, kyselylomakkeilla ja/tai terveystarkastuksessa kerättyjä tietoja tutkimusaineistoon tarvitaan?**

Genetiikka

**Muu, mikä?****Avoimet vastaukset: Muu, mikä?**

ikä, sukupuoli

**Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja?**

ei

**Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja?**

kyllä, mistä rekistereistä ja mitä tietoja niistä?

**Avoimet vastaukset: kyllä, mistä rekistereistä ja mitä tietoja niistä?**

väestörekisteri: ikä, sukupuoli

**Tutkimusasetelma**

Referenssiaineisto (Asetelma, jossa väestöaineisto toimii viiteaineistona varsinaiselle tutkimusaineistolle)

**Tutkimussuunnitelmasta vastuussa olevan henkilön yhteystiedot:**

|            |                   |               |                                                          |
|------------|-------------------|---------------|----------------------------------------------------------|
| Nimi       | Sähköposti        | Puhelinnumero | Yritys / Organisaatio                                    |
| Petra Ijäs | petra.ijas@hus.fi | 050-5381373   | Helsingin Yliopistollinen Sairaala, Neurologian klinikka |

**Muut tekijä(t)**

Neurologian tutkimusyksikkö, Biomedicum Helsinki, HUS: FK N.Lim, FM J.Saksi, LT K.Nuotio, Prof. P.Lindsberg; Wihurin tutkimuslaitos: prof. P.Kovanen; SAM tutkimusryhmä: LT S.Melkas, LKT T.Pohjasvaara, Prof. P.J.Karhunen, Prof. M.Kaste, Prof. T.Erkinjuntti; Intracerebral aneurysm study group: FK S. Salomaa, LK E.Ollikainen, LKT R.Tulamo, dos. J.Frösen, dos. M.Niemelä; THL: dos. M.Jauhiainen, **muuta SVTD-kohortin ja DNA-näytteiden keräämiseen oleellisesti osallistuneita työryhmän arvion mukaisesti**

**Aikataulu**

|                    |                       |
|--------------------|-----------------------|
| Aloitussajankohta: | Valmistumisajankohta: |
| 3/2015             | 12/2016               |

**Julkaisumuoto**

muu tieteellinen artikkeli  
opinnäytetyön raportti (esim. pro gradu)

### **Lisätietoja**

HO1 varianttia aneurysma-aineistossa koskevista töistä muodostuu osa FK Siiri Salomaan pro gradu - työtä.

### **15.074 Replication study of candidate genes for the white-coat effect**

(hyväksytty 6.5.2015)

#### **Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet:**

The white-coat effect is defined as the difference between office and out-of-office blood pressure. Drs. Rimpelä, Hiltunen and Kontula of Helsinki University have performed a GWAS-analysis on the genetic basis of the white-coat effect in 205 participants of the GENRES study. They have identified several candidate loci and wish to do a replication study.

In addition to measurement of conventional blood pressure, approximately 2000 participants of the Health 2000 survey underwent measurement of home blood pressure. Approximately 850 of these persons have also been already genotyped using the Illumina 610K (GENMETS study), which would enable studying at least some of the potential loci. Separate genotyping of the other potential SNPs is a possibility in the future.

In addition to office and home BP values, the replication study would need information on age, sex, bmi, waist-hip-ratio, smoking and use of antihypertensive drugs. In addition, data on 10 SNPs included in the Illumina 610K chip is required.

**Aineisto:** Terveys 2000

**Tutkimusasetelma:** Poikkileikkaustutkimus

**Tutkimussuunnitelmasta vastuussa oleva henkilö:** Teemu Niiranen

**Muut tekijä(t):** Helsinki University: Jenni Rimpelä, Timo Hiltunen, Kimmo Kontula

THL: Antti M. Jula, Teemu J. Niiranen, Veikko Salomaa

**Aikataulu:** 1.6.2015-1.6.2016

**Julkaisumuoto:** väitöskirjan osatyö

### **15.075 Genome-wide CNV association meta-analysis**

(hyväksytty 28.7.2015)

Tutkimuksen otsikko: Genome-wide CNV association meta-analysis

Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet:

GIANT -konsortion hankkeessa etsitään yhteistyökumppaneita otsikon mukaiseen meta-analyysiin.

THL:n ja yhteistyötahojen kohorteista tähän voisi osallistua seuraavat genomilaaajuista genotyypitysdataa ja sopivaa fenotyypidataa sisältävät kohortit:

- 1) Terveys 2000 (GenMets)
- 2) FINRISKI 1997, 2002 ja 2007
- 3) Helsinki Birth Cohort Study
- 4) Young Finns Study

## 5) Corogene (tautitapaukset)

Analyseissa päätemuuttujina olisivat pituus, paino, BMI, päänympäryys, ja vyötärö/lantio -suhde. Analyysin tarkoituksena on löytää genomista kopiolumuutoksia, jotka vaikuttavat päätemuuttujiin.

Tutkimuksessa ei vaadita DNA-näytteitä. Genominlaajuinen signaali-intensiteettidata on jo olemassa.

Hanke on jatkoa aiemmin tehdyille GIANT -konsortion lihavuusmuuttujien genomikartoitukselle.

Työryhmä:

Analysoija: Kati Kristiansson (FINRISKI) ja Hannele Mattsson (T2000, HBCS, YFS, COROGENE tapaukset)  
Kohorttien PI:t: Veikko Salomaa, Markus Perola, Antti Jula, Juha Sinisalo, Terho Lehtimäki, Olli Raitakari ja Johan Eriksson

Tarvittavat muuttujat: Sukupuoli, ikä, pituus, paino, BMI, vyötärönympäryys, lantionympäryys, päänympäryys, GWAS-genotyypitysdatan muuttujat "B Allele Frequency" ja "Log R Ratio". Lisäksi raskausstatus ja syöpästatus (analyseista poissulku varten).

## ANALYSIS PLAN:

## Background

Many single nucleotide polymorphisms (SNP) influence common disease susceptibility but, to date even cumulatively, they explain only a part of the heritability. As large and rare Copy Number Variations (CNVs) were found to be associated with common diseases/traits, it was suggested that part of the missing heritability could be accounted for by rare (or poorly SNP-tagged) variants with intermediate penetrance. However, the extent of this contribution remains largely unknown.

To improve the identification of CNVs of variable sizes we first developed a new quality score for each CNV, which we plan to use to find unknown associations between CNVs and anthropometric traits. After running association with in-house dataset we are currently collecting and analysing data to discover new associations between CNVs and traits as BMI or weight.

## Aims

- Perform genome-wide CNV association meta-analysis with anthropometric traits using classical Illumina platforms (HumanCNV 370, HumanHap 550, HumanHap 610, Illumina 1M, OmniExpress, Omni 2.5, etc.) or Illumina MetaboChip (with the focus on short CNVs).
- Identify new rare/short CNVs associations with some anthropometric traits.

## Traits of interest

- Height (HT)
- Body mass index (BMI)
- Weight (WT)
- Head circumference (HC)
- Waist-hip ratio (WHR)

Only summary statistics will be transferred, not individual level genotype or phenotype data.

Aineisto: Terveys 2000

Rajataanko aineisto muulla tavoin? ei

Mitä aihepiirejä koskevia haastattelussa, kyselylomakkeilla ja/tai terveystarkastuksessa kerättyjä tietoja tutkimusaineistoon tarvitaan? Sosiodemografiset tekijät ja elinolot, Syöpätaudit, Genetiikka, Lihavuus ja kehon koostumus, Muu, mikä?

**Avoimet vastaukset: Muu, mikä?** Pituus, päänympäryys, raskausstatus, GWAS-genotyypitysdatan muuttujat "B Allele Frequency" ja "Log R Ratio"

Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja? ei

Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja? ei

Tutkimusasetelma: Poikkileikkaustutkimus, Meta-analyysi (Eri aineistoista mutta samoilla muuttujilla ja malleilla tehdyt tutkimustulokset yhdistetään keskimääräisen tuloksen arvioimiseksi)

Tutkimussuunnitelmasta vastuussa oleva henkilö: Markus Perola, Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos

Muut tekijä(t): Kyseessä on GWAS -konsortio, jossa on kymmeniä tutkimusryhmiä ja kirjoittajia. Konsortiota vetävät Aurelien Mace ja Zoltan Kutalik Lausannen yliopistosta. Analyysit THL:ssä tekevät Hannele Mattsson, Kati Kristiansson ja Markus Perola. Tämän lisäksi Terveys 2000 johtoryhmää pyydetään nimeämään 1-3 asiantuntijaa kirjoittajaryhmään; Seppo Koskinen, Paul Knekt ja Markku Heliövaara.

Aikataulu: 08/2015-02/2016

Julkaisumuoto: muu tieteellinen artikkeli



**Lisätietoja:** Kyseessä on GWAS -konsortio GIANT, jonka keskusanalysoijat tekevät meta-analyysit kymmenien tutkimusryhmien lähettämien tulosten pohjalta.

## 15.076 Lisääkö kohonnut epigeneettinen ikä maligniteettiriskiä?

(2.9.2015)

### Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet

Epigeneettellä säätelyllä tarkoitetaan niitä muutoksia, jotka säätelevät geenien toimintaa muuttamatta varsinaista emäsjärjestystä. Tällä hetkellä parhaiten tunnettu on DNA:n sytosiinin metylaatio (DNAm), joka tapahtuu genomien CpG emäspareissa. Pääsääntöisesti geenin promoottorialueella tapahtunut metylaatio johtaa geenin ilmentymisen vaimenemiseen. Ikääntymiseen liittyy voimakkaita DNAm muutoksia – tuhansissa CpG kohdissa tapahtuu joko hypo- tai hypermetylaatio (Marttila et al. BMC Genomics 16, 179, 2015). Satojen CpG kohtien metylaatio muuttuu lineaarisesti iän mukana ja näiden kohtien perusteella on muodostettu laskenta-algoritmi, joka kertoo ihmisen epigeneettisen iän (ns. epigeneettinen kello) (Horvath Genome Biol 14, R115, 2013). Ensimmäiset tulokset kertovat, että epigeneettisen kellon lukema on kliinisesti merkittävä. Vanhuksilla 4-5 vuotta kalenteri-ikää korkeampi lukema liittyy alentuneeseen fyysiseen ja psyykkiseen kuntoon ja mahdollisesti lyhentyneeseen jäljelläolevaan elinikään (Marioni et al. Int J Epidemiol 2015, epub Jan22, ks. Hurme, Duodecim, painossa).

Ikä on voimakkain demografinen syöpätautien riskitekijä. Tutkimuksemme tarkoituksena on selvittää vaikuttaako epigeneettisen kellon lukema, ts. kohonnut lukema verrattuna kalenteri-ikään, lisäävästi maligniteettiriskiä näytteenoton jälkeisinä vuosina. On myös huomattava, että epigeneettiset mekanismit ovat keskeisiä solun malignisoitumisessa, joten tutkimus voi tuoda lisätietoa näiden mekanismien ja kellonkaltaisten muutosten yhteydestä.

T2000 materiaalin uudet syöpätapaukset vuosina 2000-2011 ovat tiedossa (esim. naisilla 310 uutta syöpätapausta) (Paul Knekt, henkilökohtainen tiedonanto). Keskityimme kahteen yleiseen syöpätyyppiin, rintaja prostatasyöpään ja kullekin ryhmälle valitaan sama määrä ikä- ja sukupuolivakioitua kontrollia. Niissä kummassakin tapausten määrä on riittävä (>50) toteamaan 100%:n voimalla 5:llä vuodella nopeutunut epigeneettinen ikä.

DNAm analysoidaan veren DNA:sta käyttäen HumanMethylation450k arraytä (Illumina), joka mahdollistaa 450.000 CpG kohdan metylaation analyysin. Näistä lasketaan yllämainitulla Horvath-algoritmilla epigeneettinen ikä. DNA:n tarve on 0.5-1.0 mikrogrammaa/näyte. Tätä arraytä olemme käyttäneet jo aikasemmissa töissämme ja analyysit on tehty Suomen molekyyli lääketieteen instituutissa (FIMM). Tulosten bioinformaattinen analyysi tapahtuisi myös kuten aikaisemmin olemme kuvanneet (Marttila et al. 2015).

Rahoitus: Prof. M. Hurmeen ryhmä

Julkaisusuunnitelma: Artikkelit kansainvälisessä sarjassa (yhteistyössä THL:n tutkijoiden kanssa)

Aineisto: Terveys 2000

Rajataanko aineisto muulla tavoin? ei

Mitä aihepiirejä koskevia haastattelussa, kyselylomakkeilla ja/tai terveystarkastuksessa kerättyjä tietoja tutkimusaineistoon tarvitaan? Syöpätaudit

Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja? kyllä, mitä näytteitä (esim. seerumi, DNA) ja kuinka paljon? Veren DNA 0.5-1.0 mikrogrammaa.

Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja? ei

Tutkimusasetelma: Upotettu tapaus-verrokkitutkimus (Seuranta-tutkimus, jossa ilmaantuneille tapauksille valitaan verrokki; käytetään esimerkiksi varastonäytteitä analysoitaessa)

Tutkimussuunnitelmasta vastuussa oleva henkilö: Mikko Hurme, Tampereen yliopisto

Muut tekijä(t): Professori Mikko Hurmeen työryhmä (dos. Juulia Jylhävä, FM Saara Marttila, FM Laura Kananen, FM Tapio Nevalainen) sekä prof. Paul Knekt (THL).

Aikataulu: I/2016- XII/2016

Julkaisumuoto: muu tieteellinen artikkeli

Lisätietoja: Ei vastauksia.

## 15.077 Biomarkers of ischemic stroke in prospective cohorts (BiStroke)

(30.11.2015)

Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet: Briefly, the overarching aim of this project is to use omics technologies to identify a set of biomarkers for ischemic stroke based on incident data from large population-based cohorts.

This will be achieved by conducting genotyping and metabolite profiling in collaboration with multiple prospective cohorts across Europe. We have attached the 5-page proposal that was originally sent to BBMRI-LPC as well as a summary of criteria that we would need to be fulfilled for the cases/controls to be able to include them in the study.

Aineisto: Terveys 2000

Rajataanko aineisto muulla tavoin? Prevalent cases of ischemic stroke excluded

Tarvitaanko tutkimuksessa näyteaineistoja? kyllä, mitä näytteitä (esim. seerumi, DNA) ja kuinka paljon? 150µl of serum, and 1 µg genomic DNA. Sulatetut näytteet käyvät.

Tarvitaanko tutkimuksessa rekisteritietoja? Kyllä, ischemic stroke tapaukset.

Tutkimusasetelma: Upotettu tapaus-verrokkitutkimus (Seuranta-tutkimus, jossa ilmaantuneille tapauksille valitaan verrokki; käytetään esimerkiksi varastonäytteitä analysoitaessa)

Tutkimussuunnitelmasta vastuussa oleva henkilö: Christian Gieger, Rui Wang-Sattler, Gabi Anton, BBMRI-LPC. Yhteistyöhenkilöt: Katri Sääksjärvi

### **15.078 Biomarkers of human papillomavirus (HPV) infection and risk of two increasing cancers**

(27.1.2016)

Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet:

- Evaluate the validity of HPV16 E6 serology as an early biomarker for HPV-driven oropharyngeal cancer, using prediagnostic blood samples from new cases and matched controls. In particular, we will evaluate its utility in high incidence populations in Europe, and confirm that it has a very high specificity of close to 100%.
- Within cohorts that have collected multiple blood samples, we will evaluate whether (i) HPV16 E6 antibody levels increase for oropharynx cancers closer to diagnosis, (ii) whether antibody levels for HPV serology negative oropharynx cancers remain negative, and (iii) whether rare controls that are HPV16 E6 antibody positive at baseline remain positive several years later.
- We will confirm preliminary findings within EPIC that HPV16 E6 may also be an early biomarker for anal cancer, by analysing prediagnostic serum samples among new anal cancer cases and comparable controls.
- We will identify the optimal titre threshold for defining HPV seropositive subjects, and whether HPV16 E7 antibodies provide additional information,
- Finally, we will calculate the positive predictive value within the participating European cohorts that estimate, based on a positive HPV antibody result, the 5 and 10 year probability of a HPV-related oropharynx or anal cancer diagnosis.

Aineisto: Terveys 2000

Tutkimusasetelma: prospektiivinen

Tutkimussuunnitelmasta vastuussa oleva henkilö: Tim Waterboer, BBMRI-LPC. Yhteistyöhenkilöt: Tommi Härkänen, Harri Rissanen, Paul Knekt

### **15.079 Alzheimerin tautiin ja vanhenemiseen liittyvä sekvensointiprojekti**

(2.6.2016)

Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet: Alzheimeriin ja vanhenemiseen liittyvään sekvensointiprojekti. Tarkoituksena eksomisekvensoida "terveitä ikäihmisiä", joita on T2000:sta tunnistettu noin 250 (sellaisia, joilla ei ole kroonisten lääkkeiden ostoja ja ovat >75 vuotiaita). Kaikki data palautetaan THL:än biopankkiin kun QC on tehty. Koska sekvensointi tehdään NIH rahoitteisena tulisi sekvenssidata tarjota myös dbGAPiin. Dataa analysoidaan ainoastaan T2000/THL biopankin säännösten mukaisesti. Tämän projektin tarkoituksena on tarjota T2000:lle (ja biopankille) näytteiden "upgradaaminen" eksomisekvenssiksi.

Aineisto: Terveys 2000

Tutkimussuunnitelmasta vastuussa oleva henkilö: Aarno Palotie

### **15.080 PR interval Analysis Plan 1000 Genomes**

(7.6.2016)

Tutkimuksen tarkoitus/tavoitteet: In recent years PR prolongation has been shown to be independently associated with an increased risk of atrial fibrillation (AF), pacemaker implantation, and all-cause mortality.

---

Published genome-wide association studies (GWAS) and ongoing exome chip analyses have identified a large number of common genetic variants associated with PR interval, but there remains a large amount of heritability that has not been defined. This project aims to discover further variants influencing the PR interval by taking an imputation strategy based on sequencing data available from the 1000 Genomes (1000G) project.

Aineisto: Terveys 2000

Tutkimussuunnitelmasta vastuussa oleva henkilö: Patricia Munroe, Ioanna Ntalla, Queen Mary University of London. Yhteistyöhenkilöt: Antti Jula ja Kati Kristiansson.