

TURUN YLIOPISTO
Läketieteellinen tiedekunta

SVÄRD, TAIJA: HLA-A*24:02 alleelin assosiaatio tyypin 1 diabetekseen suomalaisten valikoiduissa HLA-DR/DQ –haplotyypeissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 10 s., 2 liites.
Immunogenetiikka
Huhtikuu 2018

Opinnäytetyöni on tehty Turun yliopiston immunogenetiikan laboratoriossa ja tulokset on julkaistu osana artikkelia ”The association of the HLA-A*24:02, B*39:01 and B*39:06 alleles with type 1 diabetes is restricted to specific HLA-DR/DQ haplotypes in Finns”. Tämä tiivistelmä koskee omaa osuuttani artikkelista.

Tutkin HLA-A24 –geenin vaikutusta tyypin 1 diabeteksen sairastumisriskiin. Tyypin 1 diabetekselle merkittävimmin altistavat geenit sijaitsevat HLA (human leukocyte antigen)-alueella. Nämä geenit vastaavat valkosolujen tunnistusmolekyylien rakenteista. HLA-geenit ovat tiukasti toisiinsa kytkeytyneitä, minkä vuoksi niiden itsenäisen riskin arvioimisen sijaan on tutkittava kokonaisia haplo- ja genotyyppisiä.

Tutkimukseni perustuu Finnish Diabetes Registry –DNA-näytekokoelmaan, joka koostuu perhenäytteistä, joissa on DNA-näyte tyypin 1 diabetesta sairastavalta lapselta ja hänen terveiltä vanhemmiltaan. Analyysissä oli mukana 1822 perhettä ja aineistoa laajennetaan jatkuvasti. A24-alleelin kantajuus selvitettiin DELFIA-menetelmällä, joka perustuu PCR-monistukseen A24-alleelin tunnistavalla alukkeella ja alukkeen toteamiseen koettimella. Tilastollisessa haplo- ja genotyyppianalyysissä A24-alleelin periytyminen vanhemmilta jälkeläiselle analysoitiin transimission disequilibrium –testillä. Tulokset yhdistettiin näytteille aiemmin tehtyyn luokan II (DRB1-DQA1-DQB1) ja luokan I HLAB39-alleelin analyysiin, jolloin alleelin itsenäisen vaikutuksen arviointi mahdollistuu kytkentäepätasapainosta huolimatta. A24-alleelin periytyvyys kussakin luokan II haplotyyppissä ja B39-alleelin suhteen arvioitiin Fisher’s exact –testillä. Genotyyppianalyysissä genotyypin periytyvyys määritettiin vertaamalla sitä AFBAC (affected family based control) –kontrolliyksilöön, joka on keinotekoisesti ei-periytyneestä genotyypistä koottu vertailujälkeläinen.

Tutkimus vahvisti A24:n olevan tyypin 1 diabeteksen riskiä lisäävä alleeli. Analyysissä löytyi kolme altistavaa haplotyyppiä. Kun B39-alleelin vaikutus huomioitiin, itsenäinen vaikutus yhteen haplotyyppiin osoittautui ei-merkitseväksi. Genotyyppianalyysissä A24-alleeli lisäsi sairastumisen riskiä tilastollisesti merkitsevästi kahdessa genotyypissä, joihin havaitut kaksi riskihaplotyyppiä sisältyivät. Analyysien toistaminen suuremmilla näytämäärillä voi myöhemmin muuttaa luokan II alleelien, B39:n ja A24:n yhteisvaikutuksen merkitsevyyttä.

Asiasanat: Tyypin 1 diabetes, HLA-A24