



**TURUN  
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen  
tiedekunta

## ***Anorexia nervosa ja genetiikka sen taustalla***

Saara Niiniranta

Biologia (genetiikka)  
LuK-tutkielma  
Laajuus: 6 op

24.3.2025  
Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu  
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

## LuK-tutkielma

**Pääaine:** Biologia

**Tekijä(t):** Saara Niiniranta

**Otsikko:** *Anorexia nervosa* ja genetiikka sen taustalla

**Ohjaaja(t):** Heidi Viitaniemi

**Sivumäärä:** 29 sivua

**Päivämäärä:** 24.3.2025

---

Anorexia nervosaa tutkittaessa on ilmennyt useita sairastumisen todennäköisyyteen vaikuttavia alttiusgeenejä. Anoreksia on tappavin syömishäiriö, ja se on yleisempi naisilla sekä nuoremmassa väestössä. Monipuoliset tutkimukset ovat osoittaneet, että ihmisellä on useita geenejä, jotka lisäävät alttiutta sairastua anoreksiaan. Alttiusgeenejä on pyritty tunnistamaan sairastuneiden perimästä erilaisin menetelmin, kuten assosiaatioanalyyseilla, genotyypauksella ja kytkentäanalyyseilla.

Sairastumiseen vaikuttavat sekä geneettiset että ympäristötekijät. Tutkimukset eivät ole osoittaneet yhtä anoreksiaa aiheuttavaa geeniä, vaan sairastumisen on todettu olevan usein monen tekijän summa. Kuitenkin sairastumisriskiä kasvattavia geenejä on tunnistettu selvittämällä sairastuneiden ja terveiden henkilöiden perimiä ja vertailemalla niiden geneettisiä variantteja.

Anoreksian oirekuvaan kuuluu häiriintynyt syömiskäyttäytyminen. Sairastunut henkilö pyrkii eri keinoin vähentämään ja kontrolloimaan syömistään. Useat tunnistetut alttiusgeenit liittyvät syömiskäyttäytymisen säätelyyn eri mekanismein. Näitä geenejä ovat muun muassa aivoperäisen hermokasvutekijän ja epoksidihydrolaasin geenit, joiden vaikutukset syömiskäyttäytymiseen voivat selittää anoreksian oireita.

Havaitut alttiusgeenit liittyvät myös hermoston kehitykseen ja toimintaan. Kontaktiini 4:n ja aivoperäisen hermokasvutekijän geenit osoittavat yhteyden hermoston toimintaan. Geenien toimintahäiriöt voivat aiheuttaa muutoksia hermoston kehitykseen ja edistää anoreksiaan liittyvien haitallisten käyttäytymismallien syntymistä. Hermoston ongelmat voivat siis johtaa häiriöihin syömiskäyttäytymisessä.

Kaikkia geenejä ei kuitenkaan ole pystytty tutkimuksissa varmistamaan. Anoreksiaan liittyviä lokuksia on havaittu kromosomeista 1 ja 11. Näiden lokusten merkitystä sairauden kannalta voidaan toistaiseksi vain arvioida, ja niiden tarkka vaikutus tulisi selvittää. Lisäksi esimerkiksi opioidien 1. reseptorin ja estrogeenin beetareseptorin geenien tutkimustulokset ovat epävarmoja ja kaipaavat lisävarmistusta. Osan geenien vaikutusmekanismeja on vaikea arvioida, sillä ne todennäköisesti vaikuttavat muiden geenien säätelyn kautta. Tästä syystä muutokset tietyssä geenissä voivat aiheuttaa laajemman muutosketjun, jonka tarkkaa vaikutusta ei vielä tunneta.

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan todeta, että anoreksialle on alttiusgeenejä. Osa geeneistä on kyetty varmistamaan, mutta monien suhteen on vielä epävarmuutta. Tutkimusta tulisi jatkaa, jotta tietoa voitaisiin soveltaa sairauden ehkäisy- ja hoitokeinojen kehitykseen.

---

**Avainsanat:** *anoreksia nervosa*, alttiusgeenit, sairastumisriski, syömishäiriö

## SISÄLLYS

1	Johdanto.....	1
2	<i>Anorexia nervosa</i> .....	1
2.1	Yleisyys.....	2
2.2	Heritabiliteetti .....	4
2.3	Oireet.....	5
3	Geenit.....	5
3.1	Kromosomien lokukset .....	7
3.1.1	Kromosomi 1 .....	7
3.1.2	Kromosomi 11 .....	9
3.2	Hermostoon liittyvät geenit.....	9
3.2.1	<i>CNTN5</i> .....	9
3.2.2	<i>CNTN4</i> .....	10
3.2.3	<i>BDNF</i> .....	12
3.3	Solumetaboliaan liittyvät geenit .....	14
3.3.1	<i>EPHX2</i> .....	14
3.4	Reseptorien geenit.....	16
3.4.1	<i>ESR2</i> .....	16
3.4.2	<i>HTR1D</i> .....	16
3.4.3	<i>OPRID</i> .....	18
4	Yhteenvedo.....	20
5	Kirjallisuus.....	21

# 1 JOHDANTO

Nuorilla naisilla yleisimmin esiintyvää syömishäiriötä, *anorexia nervosaa*, on havaittu yhä enemmän yli sadan vuoden ajan. Tieto sairaudesta on yleistynyt viime vuosikymmeninä. Tappavimpana syömishäiriönä tunnetulla anoreksialla on todettu olevan perinnöllisyyttä. Sille ei ole myöskään löytynyt varmasti toimivaa hoitokeinoa.

Geneettisen tutkimuksen menetelmien kehittyessä sairauden periytyvyyttä on alettu tutkia uudelta näkökannalta. On pitkään tiedetty, että sairastumiseen vaikuttavat voimakkaasti ympäristö, kulttuuri ja elämäntilanne (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR<sup>TM</sup>*, 2024). Kuitenkin vasta 2000-luvulla on alettu tutkia geenejä, jotka saattavat aiheuttaa alttiuden sairaudelle (Bergen ym., 2003; Grice ym., 2002). Nämä perityt alttiusgeenit kasvattavat riskiä sairastua, ja ympäristötekijät voivat laukaista sairauden. Alttiutta aiheuttavien geenien tunnistaminen voisi helpottaa toimivan hoitokeinon kehittämistä. Lisäksi ne voisivat mahdollistaa sairastumisen ennakkoinnin ja ehkäisyn.

Nykypäivän tutkimusmenetelmät ovat mahdollistaneet alttiusgeenien tunnistamisen ja tutkimuksen. Vaikka alttiusgeenejä ja niiden lokuksia on tunnistettu useita, on edelleen paljon, mitä sairastumisesta ei ymmärretä. Kaikkien geenien merkitystä tai vaikutusta on vaikea arvioida ilman lisätutkimusta. 2000-luvulla tehtyjen tutkimusten mukaan anoreksian alttiusgeenien on todettu liittyvän syömiskäyttäytymiseen ja hermoston toimintaan (Hashimoto ym., 2005), muiden geenien säätelyyn ja solusignointiin (Nakabayashi ym., 2009) sekä stressiin (Oguro-Ando ym., 2021).

Tässä kandidaatin tutkielmassa käsittelen anoreksian sairastumisriskiin vaikuttavia alttiusgeenejä. Olen tutkimuksien perusteella selvittänyt alttiusgeenien olemassaoloa, sijainteja ja mahdollisia vaikutusmekanismeja. Tieto alttiusgeeneistä voisi mahdollistaa uusien hoitomenetelmien kehityksen.

## 2 ANOREXIA NERVOSA

*Anorexia nervosa* kansankielellä anoreksia, AN, tai laihuushäiriö on syömishäiriö. Sairautta ilmenee ympäri maailmaa, useammin naisilla kuin miehillä. Se on yleisempää nuoremmalla väestöllä (*Laihuushäiriö (anoreksia nervosa)*, 2025). Sairastumiseen ei ole toistaiseksi selvinnyt yksittäistä syytä. Tiedetään, että sekä yksilön geenit että ympäristötekijät vaikuttavat sairastumisriskiin. Vuosien aikana on yritetty selvittää yksilön geenien ja ympäristön vaikutuksia. On kuitenkin usein hankala erottaa näitä kahta toisistaan.

Sairaudesta ilmenee erilaisia muotoja ja oireilu voi olla potilailla erilaista. DSM-5-TR (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition Text Revision, (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR<sup>TM</sup>*, 2024)) on mielenterveyden häiriöiden diagnostinen ja statistinen käsikirja. Sen uusin versio, DSM-5-TR, on julkaistu vuonna 2022. Se sisältää muun muassa ohjeet psyykkisten sairauksien diagnosointiin, tyypillisiin oireisiin ja yleisyyteen. Sen mukaan sairaudelle on kaksi alatyyppeä: rajoittava anoreksia, RAN, (engl. restrictive subtype) ja ahmimis-tyhjentäytymis-tyyppinen anoreksia, BPAN, (engl. binge-eating/purging subtype) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR<sup>TM</sup>*, 2024). Yksilöllä voi olla ilmentyä molempien alatyypin piirteitä ja alatyypit risteävät oirekvaltaan osittain.

Sairaus voidaan luokitella myös vakavuuden perusteella neljään luokkaan: lievä, kohtalainen, vakava ja äärimmäinen (engl. mild, moderate, severe, extreme). Luokittelu perustuu kehon painon muutoksiin painoindeksiin, BMI, (engl. body mass index) nähden (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR<sup>TM</sup>*, 11.10.2024.).

Anoreksia voi johtaa kuolemaan. Diagnoosimanuaalin DSM-5-TR mukaan kuolleisuus on noin 5 %, jokaisella vuosikymmenellä. Kuolleisuus voidaan myös ilmoittaa suhteessa ihmisten lukumäärään. Tällä määritelmällä luku on 10 % (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR<sup>TM</sup>*, 2024).

Anoreksiaa ilmenee myös epätyypillisen anoreksia nervosan (engl. atypical anoreksia nervosa) muodossa (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR<sup>TM</sup>*, 2024). Siinä yksilö täyttää vain osan diagnoosikriteereistä. Kuitenkin erot diagnosoinnissa ovat osassa tapauksista hankalat erottaa. Tässä kandidaatintutkielmassa käsitellen vain *anorexia nervosa* -sairautta koskevia tutkimuksia, enkä epätyypillistä anoreksiaa.

## 2.1 Yleisyys

Anoreksiaa ilmenee ympäri maailmaa. Se on kuitenkin yleisempää länsimaalaisessa kulttuurissa (van Eeden ym., 2021). Van Eedenin ym (2021) tutkimuksen mukaan naiset sairastuvat miehiä useammin; kuitenkin sairaus koskee myös miehiä. Yhdysvalloissa tehdyn epidemiologisen tutkimuksen mukaan naisten prevalenssi eli esiintyvyys 12 kuukauden ajalla on 0–0,08 %, kun miesten prevalenssi on 0–0,01 %. Yleinen esiintyvyys 12 kuukauden ajalla on 0–0,05 %. Koko elinajan yleinen prevalenssi on 0,60–0,80 %. Naisille vastaavat koko elinajan luvut olivat 0,9–1,42 % ja miehille 0,12–0,3 %. (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR<sup>TM</sup>*, 15.10.2024.). Luvuissa on selvät erot naisten ja miesten välillä molempien aikavälien kohdalla.

Aikavälin kasvaessa naisten prevalenssi kasvaa yli 0,5 prosenttiyksiköllä. Miehillä prevalenssin kasvu on noin 0,1 prosenttiyksikön luokkaa. Sairautta ilmenee koko elinajan aikana enemmän naisilla kuin miehillä. Yleisesti käsitys myös on, että sairaus koskee enemmän naisia. Vain 5-10 % sairastuneista on miehiä (*Jaana Ruuska, Laihuushäiriö (anoreksia nervosa), 16.10.2024.*).

Suurin osa tutkimuksesta ja tuloksista perustuu diagnosoiduille AN-tapauksille. Sairaus voi ilmetä lievöireisempänä tai jäädä diagnosoimatta. Duodecimin terveyskirjasto (*Laihuushäiriö (anoreksia nervosa), 2025*) mainitsee, että lievöireisempi häiriökäyttäytyminen on yleisempää kuin varsinainen sairaus. Sairauden yleisyyden arviointi voi olla myös hankalaa, sillä sairastunut yksilö pyrkii piilottamaan sairauden (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR<sup>TM</sup>, 2024*). Useat sairastuneet jäävät ilman diagnoosia, joten luvut eivät ole täysin realistiset. Lisäksi diagnoosikriteerit ovat hieman epämääräiset, joten diagnosoinnissa on eroja ja epätasapainoisuutta.

Sairautta ilmenee enemmän nuoremmalla väestöllä. Se on yleisintä nuorilla ja nuorilla aikuisilla. Sairastuminen tapahtuu useimmiten murrosiän alun jälkeen ja ennen vaihdevuosien alkua. Suurin osa sairastuneista on nuoria aikuisia tai teini-ikäisiä. On myös tapauksia, joissa lapsi sairastuu. Sairaus voi kestää lyhyemmän aikavälin yksilön elämästä tai jatkua pitkälle aikuisuuteen. Yleisesti sairaus kohdistuu lyhyelle aikavälille elämästä mutta vaikuttaa yksilöön jollain tavalla loppuelämän. (*Laihuushäiriö (anoreksia nervosa), 2025*)

Yleisyyteen vaikuttaa myös muiden erilaisten sairauksien esiintyminen yksilöllä tai yksilön sukulinjassa. Yleisesti muiden psyykkisten sairauksien ilmeneminen kasvattaa riskiä sairastua. Anoreksian sairastaminen kasvattaa myös riskiä sairastua muihin psyykkisiin sairauksiin. 101:n anoreksiaa sairastaneen murrosikäisen naisen tutkimus osoitti tutkittavista 72,3 %:lla ilmenevän sairauksien yhteisesiintyvyyttä (engl. comorbidity) anoreksian ja luokan I häiriöiden välillä (Salbach-Andrae ym., 2008). Luokan I häiriöihin (engl. axis I disorders) kuuluivat kliiniset oireyhtymät, kuten syömishäiriöt ja ahdistuneisuushäiriöt. Tämä termi oli käytössä vanhassa diagnosointimanuaalissa DSM-4, joka ei enää ole käytössä. Salbach-Andraen ym. vuoden 2008 tutkimus osoitti voimakkaimman sairauksien yhteisesiintyvyyden ilmenevän anoreksian ja mielialahäiriöiden välillä. Yhteisesiintyvyys oli 60,4 %. Ahdistuneisuushäiriöiden ja anoreksian välinen yhteisesiintyvyys oli 25,7 %. Ahdistuneisuushäiriöihin ei kuulunut pakko-oireinen häiriö (OCD), jonka yhteisesiintyvyys anoreksian kanssa oli 16,8 %. Päihteiden käyttöön liittyvillä häiriöillä luku oli 7,9 %. Todennäköisyyksissä oli eroavaisuuksia anoreksian alatyypin välillä. Yhteisesiintyvyys oli BPAN-alatyyppin kohdalla yleisempää kaikkien muiden häiriöiden kohdalla paitsi pakko-oireisen häiriön. Muiden kohdalla erot olivat selvästi suuremmat, aina yli 10 prosenttiyksikön verran. Pakko-oireisen häiriön kohdalla erot yhteisesiintyvyydessä anoreksian alatyypin välillä olivat 0,2

prosenttiyksikköä (Salbach-Andrae ym., 2008). Yhteisesiintyvyyden taustalla voivat olla sairauksien ja häiriöiden yhteiset riskitekijät, geneettiset tai ympäristön aiheuttamat. Oireet voivat ristettä ja sairauksissa voi olla samoja piirteitä. Yhteinen geneettinen tausta voi selittyä yhteisillä alttiusgeeneillä, sairauteen liittyvillä geeneillä tai niiden puutteella.

## 2.2 Heritabiliteetti

Anoreksiaan sairastumiseen vaikuttavat yksilön perimä ja ympäristö. Tutkimalla sairauden periytymistä on myös todettu sen esiintyvän paljon perheissä ja sukulinjoissa. Sairaus siis periytyy. Jos lähisukulaisilla ilmenee sairautta, kasvattaa se yksilön riskiä sairastua. Periytymistä on tutkittu sukulinja-analyysien sekä kaksois- ja perhetutkimuksien avulla.

Heritabiliteetin eli periytyvyyden on arvioitu olevan 33–84 % (Wade ym., 2000). Luvun vaihteluväli on suuri, mikä osoittaa puutteita tiedossa. Anoreksian heritabiliteettia on tutkittu paljon, mutta varmaa tulosta ei ole koskaan saatu. Tutkimusten tuloksien välillä on paljon eroja. Tarkaksi heritabiliteetti-arvioksi on annettu 58 %, kuitenkin heritabiliteetti-arvion 95 %:n luottamusväli on 33–84 %. Luvut perustuvat kaksoistutkimuksiin, jotka on toteutettu vain naispuolisilla kaksosilla.

Periytymistä ja sen riskejä on tutkittu perhetutkimusten avulla. Naisilla on väestöriskin nähden kaksikymmentä kertaa suurempi todennäköisyys sairastua anoreksiaan, mikäli sairautta on ilmennyt miespuolisella ensimmäisen asteen lähisukulaisella. (Strober ym., 2001) Naispuolisen henkilön riski on kymmenkertainen, jos jollain ensimmäisen asteen lähisukulaisella ilmenee sairautta (*Syömishäiriöiden perinnöllinen tausta, Duodecim, 7.10.2024*). Artikkelin mukaan miespuolisen henkilön sairastumiseen vaadittaisiin enemmän erilaisia alttiustekijöitä.

Kaksostutkimusten avulla on onnistuttu selvittämään anoreksian konkordanssia. Kahdestakymmenestäviidestä monotsygoottisesta kaksosesta 56 % oli konkordanteja ja kahdestakymmenestä ditsygoottisesta kaksosesta 5 % (Holland ym., 1988). Samassa tutkimuksessa todettiin, että 5 % tutkimuskohteiden naispuolisista ensimmäisen asteen sukulaisista on sairastanut anoreksiaa. Hollandin ym. (1988) mukaan myös 1,16 % toisen asteen naispuolisista sukulaisista ilmeni sairaushistoriaa. Nämä luvut ovat kuitenkin suuremmat kuin samassa artikkelissa mainittu vuoden 1988 prevalenssiluku 0,1 %. Konkordanssi osoittaa anoreksialla olevan geneettinen tausta, sillä sairaus on lähes samanlaiset genomit omaavilla monotsygoottisilla kaksosilla yleisempi.

## 2.3 Oireet

Anoreksian taudinkuvaan kuuluu valtava määrä erilaisia fyysisiä, psyykkisiä ja käytöksellisiä oireita. Se myös diagnosoidaan oireiden avulla. Anoreksian diagnosikriteerejä ovat energiansaannin rajoittaminen, joka johtaa selvästi alhaiseen painoon suhteessa ikään, sukupuoleen, kehityksen vaiheeseen ja fyysisen terveyden tilaan. Toinen kriteeri on voimakas pelko painon noususta, lihavaksi muuttumisesta tai jatkuva käytös, joka estää selvästi liian alhaisen painon nousun. Painon muutosta tutkitaan BMI:n avulla. Häiriöt yksilön kokemassa kuvassa omasta painosta, kehon muodosta tai sen hetkisen alhaisen painon vakavuudesta on yksi kriteeri. Diagnosointiin vaikuttaa myös syömishäiriön alatyypit ja se, onko se remissiossa (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR<sup>TM</sup>*, 11.10.2024.).

Oireet voivat liittyä käytökseen. Niitä on muun muassa laihduttaminen terveellisemmän ruoan, ruokamäärien vähentämisen, aterioiden väliin jättämisen ja liiallisen urheilun avulla ("Laihuushäiriö (anoreksia nervosa)," 13.10.2024.). Osalla voi ilmetä fiksaatioita elintarvikkeiden ravintosisältöihin, ruuanlaittoon tai syömisen välttelyyn. Oksentamisoireet kuuluvat BPAN-tyyppiin. Terveyskirjasto Duodecimin mukaan oireisiin saattaa kuulua diureetti- tai ulostuslääkkeiden turha käyttö. Naispotilaille voi ilmetä kuukautisten poisjäämistä eli amenorreaa.

Anoreksiaa sairastavilla on havaittu poikkeavuuksia aivoissa ja hermovälittäjäaineiden tasapainossa. Erityisesti muutoksia on todettu syömiskäytökseen ja kehonkuvaan liittyvissä aivoalueissa ja hermoverkoissa (*Syömishäiriöt ja neurobiologia*, 6.1.2025.).

Laihtuminen johtuu liian vähäisestä energiansaannista suhteessa yksilön energiankulutukseen. Tämä vaikuttaa yksilön fyysiseen ja psyykkiseen jaksamiseen. Psyykkisiä oireita voivat olla väsymys, ärtyneisyys ja eristäytyminen. DSM-5-TR:n mukaan itsetuhoisia oireita ilmenee useilla potilailla, ja 9–25 % yrittää itsemurhaa. Fyysisiä oireita voivat olla muun muassa alhainen syke, rytmihäiriöt, hiustenlähtö ja pyörtyily. Vakavaoireinen ja pitkälle edennyt sairaus voi johtaa kuolemaan. Anoreksian yhteydessä voi ilmetä myös muita sairauksia, kuten yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä.

## 3 GEENIT

Anoreksiassa on selvä geneettinen tausta, ja tutkimukset ovat osoittaneet sen periytyvyyden. Useat tutkimukset ovat tunnistaneet geenejä, joita esiintyy anoreksiaa sairastavilla potilailla. Geenit voivat vaikuttavaa sairauden riskiin tai ilmenemismuotoon (Bergen ym., 2003; Brown ym., 2007). Yksittäistä anoreksian aiheuttavaa geeniä ole toistaiseksi ilmennyt. Geenit voivat olla alttiusgeenejä, jotka kasvattavat riskiä sairastumiseen. Sairastumiseen vaikuttavat myös ympäristötekijät ja elintavat.

Yhden geenin omaaminen ei automaattisesti tarkoita sairastumista, vaan alttiustekijöitä tarvitaan useampia. Geenit voivat myös epäsuorasti vaikuttaa sairastumiseen esimerkiksi hermovälittäjäaineiden tai hormonasapainon kautta (Hashimoto ym., 2005; Oguro-Ando ym., 2021). Silloin ne voivat liittyä sairauden etiologiaan. Tämä kandidaatintutkielma käsittelee ainoastaan anoreksian alttiuseenejä.

Altiusgeenien määrittäminen tapahtuu erilaisilla tutkimusmenetelmillä. Käytetty menetelmä määrittää tulosten laadun ja niistä tehtävät johtopäätökset. Käytettyjä menetelmiä on esimerkiksi assosiaatioanalyysit, joissa tutkitaan koe- ja kontrolliryhmien genomeissa esiintyviä eroja (*Monitekijäisten tautien genetiikka*, 10.2.2025.). Genomista pyritään tilastollisin menetelmin tunnistamaan yhteyksiä tutkittavaan ilmiöön, kuten anoreksian alttiuteen. Aineistoina voivat olla esimerkiksi yksittäisiin nukleotideihin kohdistuvien polymorfismien, SNP:n (engl. single nucleotide polymorphism) tietokannat. Näitä käytetään esimerkiksi genomilajuisessa assosiaatiotutkimuksessa (GWAS, engl. genome-wide association study) (Nakabayashi ym., 2009).

Genejä voidaan tarkastella myös periyymisen kannalta. Niitä voidaan tutkia selvittämällä geenien kytkeytymistä eli niiden yhdessä periyymistä. Kytkeyntäanalyyseissa (engl. linkage analysis) geenien sijaintia kromosomeissa kartoitetaan geneettisten markkerien avulla. Menetelmä soveltuu hyvin sairauksien alttiuseenien määrittämiseen, sillä se perustuu geenien sijainnin läheisyyteen liittyvään kytkeytymiseen. Sijaintien määrittäminen perustuu markkerien ja fenotyyppien periyymiseen tarkasteluun. Geneettisiä markkereita on monia erilaisia, kuten esimerkiksi mikrosatelliittimarkkerit (MS-markkerit). Jos kytkeyntäanalyysi ei perustu tunnettuun periyymismalliin, kyseessä on ei-parametrinen kytkeyntäanalyysi (NPL, engl. non-parametric linkage analysis) (Grice ym., 2002; *Linkage Analysis - an overview | ScienceDirect Topics*, 2025).

Genotyyppauksessa yksilön perimästä voidaan tutkia geneettisiä eroja analysoimalla sekvenssejä (Bergen ym., 2003). Sillä tunnistetaan sekvensseistä variantteja erilaisten geeniteknologian menetelmin avulla. Ihmisten perimän erilaiset variantit voidaan yhdistää fenotyyppiin (*Genotyping - an overview | ScienceDirect Topics*, 11.2.2025.). Sairauden aiheuttava tekijä voi johtua genomien poikkeamista.

Tutkimuksissa voidaan yhdistää monen yksilön geenit ja luoda niistä tutkimuksen geenipooli. Koottua geenijoukkoa voidaan tutkia DNA:n ryhmittelyyn perustuvalla menetelmällä eli DNA-poolauksella (engl. DNA pooling). Menetelmässä useiden yksilöiden DNA yhdistetään yhdellä polymeerasiketjureaktiolla (PCR, engl. Polymerase Chain Reaction). Yhdistely mahdollistaa alleelifrekvenssien määrittämisen, ja geenipoolin tutkimisen. Tutkimuksissa voidaan käyttää geneettisiä markkereita. Se on tehokkaampi kuin yksittäinen genomien tutkiminen, ja sen avulla on

mahdollista havaita kytkentäepätasapainoa (engl. Linkage Disequilibrium). DNA-poolaus mahdollistaa geneettisesti monimutkaisten sairauksien, kuten anoreksian, tutkimisen (*Accuracy and sensitivity of DNA pooling with microsatellite repeats using capillary electrophoresis - ScienceDirect*, 2025; Nakabayashi ym., 2009).

Tutkimuksessaan Nakabayashi ym. (2009) käyttivät erilaisia assosiaatiomenetelmiä, kuten GWAS:a, sekä DNA:n poolaukseen perustuvaa genotyypausta. He genotyypittivät ensiksi 320 anoreksiaa sairastavaa ja 341 kontrollihenkilöä käyttäen 23465 MS-markkeria. MS-markkerit olivat alun perin kehitetty nivelreuman tutkimista varten (Tamiya ym., 2005). Koeryhmän yksilöillä oli DSM-IV:n kriteerien mukaan diagnosoitu anoreksia. Genotyypausta jatkettiin analysoimalla geenipoolien avulla 90 naispuolista RAN-potilasta ja 90 naispuolista kontrolliryhmän 1 jäsentä. Tämä toistettiin toisessa ryhmässä samalla koeasetelmalla. Geenipoolin genotyypaus toteutettiin (Collins ym., 2000) protokollan mukaisesti. Nakabayashi ym. (2009) tutkimus jatkui 140 anoreksiatapauksen ja 161 kontrolliryhmä 2:n yksittäisellä genotyypauksella. Monivaiheinen tutkimusasetelma toteutettiin tuloksien tarkentamiseksi ja varmistamiseksi.

### 3.1 Kromosomien lokukset

#### 3.1.1 Kromosomi 1

Anoreksialle tunnistettiin kytkentäanalyysillä alttiusgeenin sijainti vuonna 2002 (Grice ym., 2002). Geenin sijainti on kromosomi 1:n lyhyessä käsivarressa (kromosomi 1p). Alun perin tutkimuksen otoskoko oli 192 perhettä, joilla ilmeni anoreksiaa ja siihen liittyviä muita syömishäiriöitä. Otoskoko karsittiin, sillä alkuperäisen tutkimuksen tulokset osoittivat vain heikkoja todisteita kytkentäepätasapainosta. Jatkotutkimuksessa analyysi toteutettiin 37 perheelle, joissa vähintään kahdella sukulaisella oli restriktiivisen anoreksian (RAN) diagnoosi. Jatkotutkimus osoitti mahdollisen alttiusalueen kromosomi 1p:ssä lähellä D1S3721 geneettistä markkeria.

Kytkenäanalyysi toteutettiin monipisteisenä NPL-analyysinä. Alkuperäiseen koeryhmään kuului 192 perhettä, mutta otoskoko pienennettiin ja tarkennettiin 37 perheeseen tulosten parantamiseksi. NPL-analyysissä käytettiin geneettisiä markkereita, joista lopulta tilastollisesti merkitsevin oli D1S3721. NPL-analyysi toistettiin pienemmälle koeryhmälle, eli RAN-koeryhmälle (n=37) useammalla eri markkerilla. Tämän myötä geneettinen markkeri D1S3721 sai suurimman NPL-arvon 3,45. Tulosten perusteella kromosomi 1p:n alueella sijaitsi mahdollinen alttiusgeeni.

Itse geeniä ei onnistuttu tunnistamaan, mutta sen sijainti määritettiin. Pelkkä lokus ei itsessään kerro geenistä mitään tarkkaa. Tarkimman arvon antoi markkeri D1S3721, jonka tarkka sijainti on

1:41260820–41261034. Tällä alueella on RNA-geenin *SCMH1* variantti, *SCMH1-DT* (*Marker: DIS3721 - Details - Homo sapiens - Ensembl genome browser 113, 5.1.2025.*). Variantti on pitkää ei-koodaavaa RNA:ta (lncRNA engl. long non-coding RNA) (*Gene: SCMH1-DT (ENSG00000235358) - Summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 113, 5.1.2025.*). LncRNA ei suoraan koodaa proteiineja, joten se ei todennäköisesti ole anoreksialle alttiutta aiheuttava tekijä. Kuitenkin lncRNA:t voivat toimia yhdessä muiden geneettisten elementtien tai proteiinien kanssa säädellen geenien ekspressiota useilla tasoilla. Alttiustekijä voi mahdollisesti vaikuttaa epäsuorasti geeniekspression kautta. RNA-molekyylit säätelevät myös solukehitystä ja erilaistumista, mikä saattaa vaikuttaa solujen toimintaan ja sen myötä anoreksia-alttiuteen. On myös mahdollista, että oikea alttiusgeeni sijaitsee markkerin lähistöllä. Alttiusgeeni voisi olla harvinaisempi eikä välttämättä ole ilmennyt sekvenssikartoituksissa käytettyjen henkilöiden genomeissa.

Vuonna 2009 tutkimuksissa tunnistettiin anoreksian alttiusalueita kromosomi 1:n pitkästä käsivarresta sekä kromosomi 11:n pitkästä käsivarresta (Nakabayashi ym., 2009). Kromosomi 11:n lokusta käsitellään tarkemmin kohdassa 3.1.2. Ensimmäisen kromosomin tarkka alue sijaitsee lokuksessa 1q41. Tutkimuksen menetelmiä olivat GWAS, muut assosiaatioanalyysimenetelmät ja DNA-poolaukseen perustuva genotyypaus (engl. pooled DNA typing).

Nakabayashi ym. (2009) tutkimuksen ensimmäisen vaiheen (käsitely kohdassa 3) tuloksena saatiin 1414 tilastollisesti merkitsevää markkerin osumaa. Seuraavan vaiheen myötä määrä väheni 158 markkerin osumaan. Lopulta eri ryhmien genotyypauksien jälkeen jäljellä jäi enää 16 osumaa. Nämä 16 osoittivat koko tutkimuksen ajan samanlaista alleelistä efektiä. Niiden alueita genotyypattiin yksittäin alkuperäisestä tutkimusjoukosta (320 anoreksiaryhmän tutkimushenkilöä ja 341 kontrollihenkilöä). Useiden tilastollisten testien jälkeen seitsemän markkerin alueet olivat tilastollisesti merkitseviä. Lopuksi toteutettiin SNP-assosiaatioanalyysi 331 anoreksiaa sairastavalle ja 872 kontrollihenkilölle. Analyysin tuloksena oli 1q41-alueelta kolme tilastollisesti merkitsevää SNP:ä.

Lokuksesta 1q41 genotyypattiin 38 SNP:tä MS-markkerilla D1S0562i. Locus jaettiin kolmeen haplotyyppi-blokkiin: 1q41-#4, 1q41-#5 ja 1q41-#6. Kolme SNP:tä ilmeni geenin *SPATA17* (engl. spermatogenesis associated 17) 3'-alavirrasta. Tilastollisesti merkitsevin oli rs2048322. Lisätutkimukset osoittivat, että resessiivisellä CC-genotyypillä oli suurin alttiusvaikutus anoreksiaan japanilaisessa väestössä. Blokista 1q41-#5 tunnistettiin myös SNP rs1397178. Blokista 1q41-#6 ilmeni neljä tilastollisesti merkitsevää SNP:tä: rs17691163, rs34418611, rs1934216 ja rs1538555. Markkerien ja SNP:n haplotyyppianalyysi osoitti, että D1S0562i:n haplotyyppi G-2-A-T-G voisi liittyä anoreksian alttiuteen.

MS-markkerin D1S0562i osoittama sekvenssi on nimeltään AB136096,1. Se on genomista DNA:ta ja sen pituus on 228 emäsparia ([ENA Browser, 7.1.2025.](#)). Kuitenkaan yhtäkään geeniä ei ole siihen liitetty. Tutkimuksessa tunnistetut haplotyyppi-blokit jakautuvat geenin *SPATA17* ja sekvenssin BC040896 alueille. Kuudes haplotyyppi-blokki ei sijaitse minkään tunnetun geenin kohdalla. SNP:t sijoittuvat *SPATA17*-geenin 3' alavirtaan, siksi ne saattavat vaikuttaa geenin säätelyalueeseen. *SPATA17* on spermatogeneesiin vaikuttava geeni, mutta naisilla ei ilmene spermatogeneesiä. Tutkimus toteutettiin naisilla, joten geenillä voi olla toinen mekanismi aiheuttaa alttiutta. Geenin on huomattu vaikuttavan myös kalmoduliinin (CaM) sitoutumisaktiivisuuteen ([SPATA17 spermatogenesis associated 17 \[Homo sapiens \(human\)\] - Gene - NCBI, 8.1.2025.](#)). Kalmoduliini on kalsiumia sitova signaalintiproteiini, jolla on useita vaikutuksen kohteita solusignaaloinnissa. Alttiutta aiheuttava menetelmä voisi siis liittyä solusignaaloinnin muutoksiin.

Toinen SNP:n sijoittumisalue on BC040896 ([ENA Browser, BC040896, 8.1.2025.](#)), joka vastaa geeniä *LINC00210* (engl. long intergenic non-coding RNA 210) ([Gene: LINC00210 \(ENSG00000231814\) - Summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 113, 8.1.2025.](#)). *LINC00210* ei koodaa proteiinia, mutta se voi osallistua muiden geenien säätelyyn. Mikäli anoreksialle altistava geeni olisi *LINC00210*, sen vaikutus tapahtuisi epäsuorasti säätelymekanismien kautta.

### 3.1.2 Kromosomi 11

Kromosomi 11:ssä anoreksiaan liittyvä alue on 11q22. Kolmen erillisen genotyyppauksen perusteella tunnistettiin alueelta anoreksiaan liittyvä lokus. Lokusta analysoitiin MS-markkerilla D11S0268i, jonka avulla ilmeni kolme tilastollisesti merkitsevää anoreksiaan liittyvää SNP:ä. Ne sijaitsivat kontaktiini 5:n geenin (*CNTN5*, engl. contactin 5) kahdeksannessa intronissa (geeniä käsitellään tarkemmin kohdassa 3.2.1). SNP:t ovat nimeltään rs12574821, rs1349782 ja rs6590474. Permutaatiotestien avulla analysoitiin viittä 11q22-#5 blokin polymorfismia: rs6590474, rs7129985, rs1901860, rs737582 ja rs7947224. Samalla alueella sijaitsee *CNTN5*:n yhdeksäs eksoni. Näistä viidestä SNP:stä kolmea käytettiin tunnistena assosiaatioanalyyseissä MS-markkerin lisäksi. Tulosten perusteella haplotyyppi A-4-G-T oli ylliedustettuna anoreksiatapauksissa. Haplotyyppi sisältää kaksi riskialleelia, A ja 4, jotka tunnistettiin SNP:stä rs6590474. (Nakabayashi ym., 2009).

## 3.2 Hermostoon liittyvät geenit

### 3.2.1 *CNTN5*

Nakabayashin vuoden 2009 tutkimuksessa lokuksessa 11q22 ilmenneet SNP:t sijaitsivat *CNTN5*:n alueella. Geeni koodaa kontaktiini 5-proteiinia, joka kuuluu immunoglobuliinien superperheeseen ja

kontaktiiniin perheeseen. Se on hermosolukalvon glykofosfoinositoli-ankkuriproteiini (engl. GPI-anchored protein), joka on soluadheesioon vaikuttava molekyyli. Proteiinin on ehdotettu osallistuvan aksoniverkkojen muodostumiseen. Proteiinia ilmenee eniten aivo-, kilpirauhas- ja istukan kudoksissa ([CNTN5 contactin 5 \[Homo sapiens \(human\)\] - Gene - NCBI, 9.1.2025](#)). Anoreksia-alttiuteen liittyvä SNP sijaitsi geenin yhdeksännessä eksonissa, jonka myötä *CNTN5* voisi olla alttiusgeeni. Yhden nukleotidin mutaatio geenissä voisi muuttaa proteiinin rakennetta ja toimintaa. Geenin polymorfismit voivat vaikuttaa aksoniverkkojen muodostumiseen, mikä puolestaan voi muuttaa hermosignaalien kulkua ja aivojen toimintaa. Proteiinin suuri ilmeneminen istukassa voisi vaikuttaa istukan toimintaan ja sikiön kehitykseen, mikä voi lisätä sairastumisen riskiä aikuisuudessa. Sitä ilmenee myös kilpirauhasessa, ja sen toimintahäiriöt voisivat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-kilpirauhanen-akseliin, (HPT-akseli, engl. hypothalamic–pituitary–thyroid axis). HPT-akseli säätelee ruokahalua ja kehon painoa, minkä myötä se voisi vaikuttaa ravinnonsaantiin ja anoreksia-alttiuteen.

### 3.2.2 *CNTN4*

Myös kontaktiini 4:n geeni *CNTN4* havaittiin alttiusgeeniksi neuropsykiatrisille ja neurodegeneratiivisille sairauksille, kuten *anorexia nervosa*, skitsofrenia, autismin kirjon häiriöt ja Alzheimerin tauti (Oguro-Ando ym., 2021). Tutkimalla *CNTN4*:n suhteen poistogeenisiä hiiriä ilmeni geenin liittyvän kyseisiin sairauksiin. Tutkimusnäkökulma oli *CNTN4*:n vaikutus muistin toimintahäiriöihin ja aivojen plastisuuteen. Geenin vaikutusta tutkittiin hippokampuksen CA1-pyramidisoluilla ja hippokampuksen kudoksetilillä. Tutkimuksen taustalla olivat aikaisemmin ilmenneet *CNTN4*:n ja *CNTN6*:n (kontaktiini 6) assosiaatiot muun muassa anoreksiaan.

Tutkimusta toteutettiin erilaisin menetelmin. Elektrofysiologisia menetelmiä olivat CA1-solureiteille tehty kenttäpotentiaaliin perustuvan eksitatorisen postsynaptisen potentiaalin (fESPS, engl. field excitatory postsynaptic potential) arvojen muutosten tutkiminen ja aivoleikkeiden stimulointi 10Hz ja 100Hz frekvenssein. Tutkimuksessa Oguro-Ando ym. (2021) värjäisivät kudoksia Nisslin ja Golgin värjäyksillä. Lisäksi hiiriltä mitattiin kortikosteronipitoisuudet. Käyttäytymisanalyysiä varten hiiriä risteytettiin. Erilaisia kokeita tehtiin *CNTN4* +/+, *CNTN4* +/- ja *CNTN4* -/- hiirille. Kontrolliryhmä oli +/+ hiiret, sillä ne vastaavat geenin kannalta normaaleja yksilöitä. Tutkimuksessa käytettiin myös tilastollisia menetelmiä, kuten ANOVA:a ja t-testiä.

Hippokampuksen CA1-solujen hermoimpulssien välityksessä ja pitkäkestoisessa voimistumisessa (LTP, engl. long-term potentiation) ilmeni eroja genotyyppien välillä. Hermoimpulssien voimistuminen (engl. synaptic potentiation) oli heikompaa sekä heterotsygooteilla että poistogeenisillä hiirillä. Aivoleikkeiden stimulointi 10Hz taajuudella osoitti heikentyntä

hermoimpulssien voimistumista, kun taas 100Hz taajuudella stimuloitaessa erot olivat pienempiä. *CNTN4* -/- hiirillä fESPS-kokeen ja 10Hz:n stimuloitukokeen tulokset olivat 100, kun taas kontrollihiirillä tulos oli 130. Oguro-Ando ym. (2021) tekemät anatomiset tutkimukset osoittivat, että *CNTN4*:n puute johti hippokampuksen pyramidisolujen pinta-alan kasvuun. Pyramidisolujen morfologioissa ilmeni eroja genotyyppien välillä. Koe- ja kontrolliryhmissä havaittiin eroja myös kylmäkäyttäytymisessä, mikä viittaa eroihin stressi- ja ahdistuneisuusvasteissa. Poistogeenisillä hiirillä havaittiin myös korkeampia kortikosteronitasoja. Tulokset eivät suoraan liity anoreksiaan, mutta muutokset plastisuudessa ja hippokampuksessa viittaavat *CNTN4*:n olevan sairauksille alttiutta aiheuttava geeni.

*CNTN4* kuuluu kontaktiinien geeniperheeseen. Se on solukalvolla sijaitseva aksonien soluadheesiomolekyylä, joka vaikuttaa neuroniverkkojen muodostumiseen ja plastisuuteen. Geenin deleetio tai mutaatio voi mahdollisesti aiheuttaa 3p-deleetiosyndrooman (engl. 3p deletion syndrome) ja autismin kirjon häiriöitä (*CNTN4 contactin 4 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI, 22.1.2025.*).

Geeni vaikuttaa hermoston kehitykseen ja plastisuuteen. Oguro-Andon ym. vuoden 2021 tutkimus osoitti, että poistogeenisillä hiirillä esiintyi eroja hermoimpulssien toiminnassa, anatomisissa rakenteissa ja stressivasteissa. Geenin puute saattaa aiheuttaa muutoksia hermoverkoissa jo yksilönkehityksen aikana. Kuten *CNTN5*:n kohdalla, myös *CNTN4*:n muutokset hermossa voivat vaikuttaa signointiin. Hermoverkoston muodostumisessa voi olla häiriöitä, tai plastisuudessa voi ilmetä ongelmia, mikä saattaa johtaa vääränlaisiin aktivoitumisvasteisiin eri aivoalueilla. Aivoalue, johon muutokset kohdistuvat voi aiheuttaa sairauksille tyypillistä käyttäytymistä.

Oguro-Andon ym. vuoden 2021 tutkimus osoitti, että poistogeenisillä hiirillä oli kohonneet kortikosteronitasot. Kortikosteroni on jyrsijöiden hormoni, joka vastaa ihmisen kortisolia. Korkeammat kortikosteronitasot viittasivat siihen, että hiiret kokivat enemmän stressiä, sillä tämä hormoni säätelee jyrsijöiden stressivasteita. Tutkimuksessa havaittiin hiirillä käytöseroja, jotka viittaavat kohonneeseen stressitasoon. Stressi tiedetään pahentavan monia psyykkisiä sairauksia, joten *CNTN4*:n alttiusvaikutus voi liittyä paitsi hermoston toiminnan muutoksiin myös stressimekanismeihin. Korkeammat stressihormonitasot voivat kasvattaa yksilön alttiutta sairaudelle ja pahentaa sen kulkua elämän aikana.

Oguro-Andon ym. vuoden 2021 tutkimus toteutettiin poistogeenisillä hiirillä, joten tulokset perustuvat geenin puuttumiseen. Tuloksista on mahdollista vain spekuloida, millaisia vaikutuksia geenin mutaatiolla olisi. Mutaatio voisi estää geenin toiminnan kokonaan, jolloin vaikutukset olisivat samanlaiset. Kuitenkin vain osittainen muutos, kuten geenin yli- tai alitoiminta voisi vaikuttaa

alttiuden tai stressivasteen voimakkuuteen. Mikäli vaikutukset ovat voimakkaimmillaan geenin puuttuessa, olisivat mutaation aiheuttavat vaikutukset mahdollisesti lievempiä.

Oguro-Andon ym. (2021) tuloksista ilmeni yhteyksiä moniin eri sairauksiin. Erilaisten sairauksien yhteisesiintyvyys on tyypillistä anoreksian kanssa, mikä herättää kysymyksen siitä, onko *CNTN4*:llä suurempi tehtävä monien sairauksien taustalla. Geenin vaikutus hermoverkkoihin voisi altistaa anoreksian lisäksi monille muille sairauksille. Se, mihin aivoalueeseen tai hermoverkkoon muutokset kohdistuvat voimakkaimmin, voisi määrittää, mille sairaudelle alttius kehittyy.

### 3.2.3 BDNF

Syömishäiriöille, kuten anoreksialle, on tyypillistä häiriintynyt syömiskäyttäytyminen ja kehonkuva. Vuonna 2000 tehty tutkimus osoitti aivoperäisen hermokasvutekijän BDNF:n (engl. brain derived neurotrophic factor) yhteyden epätyypilliseen syömiskäyttäytymiseen. Yhteys havaittiin eläinkokeilla tutkimalla BDNF-geenin suhteen poistogeenisiä heterotsygootteja hiiriä ja niiden BDNF-määriä (Kernie, 2000). Näiden eläinkokeiden lisäksi tutkittiin myös ihmisen veren seerumin BDNF-pitoisuuksia, joiden mukaan syömishäiriötä sairastavalla yksilöillä seerumin hermokasvutekijän määrä oli selvästi alhaisempi (Nakazato ym., 2003). Geneettiset tutkimukset osoittivat BDNF-geenin polymorfismien liittyvän syömishäiriöihin. Monipuolisten tulosten perusteella BDNF-geeni on anoreksialle altistava geeni (Hashimoto ym., 2005).

Eläinkokeissa heterotsygoottiset BDNF-poistogeeniset hiiret osoittivat poikkeavaa syömiskäyttäytymistä (Kernie, 2000). Hiiret jaettiin kahteen koe- ja yhteen kontrolliryhmään. Koeryhmät olivat ei-lihavat heterotsygoottiset poistogeeniset hiiret, NBH, (engl. non-fat BDNF heterozygous mutant) ja lihavat heterotsygoottiset poistogeeniset hiiret, FBH (engl. fat BDNF heterozygous mutant). Koeryhmien hiirillä ilmeni selvästi vähemmän itse hermokasvutekijää eli geenituotetta. FBH-hiiret painoivat enemmän NBH-ryhmään ja kontrollihiiriin nähden. Niillä oli selvästi enemmän rasvakudosta magneettikuvien ja histologisten näytteiden perusteella. Hiirien veren seerumin hormonitasoja mitattiin myös sydänpunktiolla otetusta verestä. FBH-hiirien leptiinin määrä veressä oli 4–5 kertainen muihin tutkittuihin nähden. Muissa hormoneissa, kuten kortikosteronissa tai kilpirauhashormonissa, ei ilmennyt eroja. Tutkimukset toteutettiin useammalle poistogeeniselle hiirilinjalle, mikä varmisti koe- ja kontrollihiirien erojen johtuvan vain BDNF-geenin heterotsygoottisuudesta. Käytöshäiriöt vähenivät, kun hiirille annettiin BDNF-infuusio. Tutkimuksessa todettiin, että BDNF-geenimuutoksen seurauksena joka toisella hiiristä kehittyi syömiskäytökseen liittyvä häiriö, joka johti ylipainoon (Kernie, 2000).

Myös ihmisillä on tutkittu aivoperäisen hermokasvutekijän yhteyttä syömishäiriöihin (Nakazato ym., 2003). Hermokasvutekijän määrää mitattiin veren seerumista 18 bulimiadiagnoosin saaneella

naisella, 12 anoreksiadiagnoosin saaneella naisella ja 21:llä samaan ikäluokkaan (20–25 vuotta) kuuluvalla terveellä naispuolisella kontrollihenkilöllä. Nakazon ym. (2003) tutkimuksessa mittaus toteutettiin entsyymivälitteisellä immunosorbenttimäärityksellä (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Anoreksiadiagnoosin saaneilla henkilöillä BDNF-pitoisuus oli keskiarvolta 24,9 ng/mL, joka oli huomattavasti alhaisempi tutkimuksen bulimiaryhmän keskiarvoon 38,4 ng/mL nähden. Määritys osoitti seerumin BDNF-pitoisuuden alhaisemmaksi koehenkilöillä, sillä kontrolliryhmän keskiarvo oli 61,4 ng/mL. Tutkimustuloksille tehtiin myös tilastollinen analyysi ANOVA.

BDNF-geenin polymorfismien vaikutusta anoreksia-alttiuteen on tutkittu myös ihmisillä (Ribasés ym., 2003). 95 syömishäiriöpotilaalla tehty sekvensointitutkimus osoitti neljä sekvenssivarianttia. Kahdessa variantissa havaittiin SNP-muutos sekvenssin 5' pään UTR-alueella (engl. untranslated region), ja niitä esiintyi kahdella tutkituista. Alueita kutsuttiin -374A/T ja -256G/A. Toiset kaksi polymorfismia aiheuttivat 5'UTR-alueella aminohapposubstituution BDNF:n esiastepteiinissa Val66Met:ssä. Myös 44 %:lla tutkituista ilmeni geenin eksonissa yhden nukleotidin vaihdos eli missense-mutaatio. Lisätutkimuksissa Val66Met-esiastepteiinin Met-alleelin ja RAN-tyypin välille havaittiin voimakas assosiaatio. Tutkimus toteutettiin 143 syömishäiriöpotilaalla ja 112 kontrollihenkilöllä, joilta genotyypattiin -270C/T Val66Met-polymorfismi. Ryhmien välillä ei ollut sukulaisuussuhteita. Tutkittavat jaettiin neljään ryhmään, jotta AN-, RAN-, BPAN- ja bulimiaryhmien tulokset saatiin erikseen. Tilastollisesti tulokset analysoitiin HWE-menetelmällä. Sekvenssivariantin ja alhaisen minimi-BMI:n välille havaittiin yhteys (Ribasés ym., 2003). Tulokset tukevat BDNF:n alttiusgeenihypoteesia.

BDNF-geeni kuuluu hermokasvutekijöiden geeniperheeseen. Se koodaa esiastepteiinia, joka proteolyyttisen käsittelyn myötä kehittyy proteiiniksi. Proteiini eli hermokasvutekijä edistää neuronien elossa pysymistä aivoissa ja on liitetty ahdistuneisuushäiriöiden stressivasteeseen (PubChem, 24.1.2025). Kromosomissa 11 sijaitsevan geeni edistää hermojen kasvua, erilaistumista ja ylläpitoa. Hermokasvutekijää esiintyy runsaasti synapseissa, ja se säätelee plastisuutta. BDNF liittyy syömisen, juomisen ja kehon painon säätelyyn, sillä sitä ilmenee paljon näihin toimintoihin liittyvillä aivoalueilla (*BDNF Gene*, 24.1.2025.).

Alhainen BDNF-pitoisuus veressä viittaa geenin toiminnan muutokseen. Geenin toiminnan muutokset, kuten mutaatiot esiastepteiinissa, voivat vaikeuttaa proteiinin toimintaa. Esiastepteiini ei tällöin kehity kunnolla, mikä johtaa toimivan proteiinin alhaisempaan pitoisuuteen veressä. Proteiini vaikuttaa hermoston toimintaan, jolloin alttius voisi syntyä väärin kehittyvistä hermoverkoista tai plastisuuden ongelmista. Hermokasvutekijän esiasteen toimintahäiriöt vaikuttaisivat merkittävästi syömiskäyttäytymiseen ja kehonpainoon, sillä hermokasvutekijää

esiintyy runsaasti juuri kyseisillä aivoalueilla. Nämä ovat anoreksialle tyypillisiä oireita, joten geeni voi altistaa vaikuttamalla yksilön ravitsemukseen liittyviin käyttäytymismalleihin (*BDNF Gene*, 2025; Kernie, 2000; PubChem, 2025e).

### 3.3 Solumetaboliaan liittyvät geenit

#### 3.3.1 *EPHX2*

Kromosomissa 8 sijaitseva epoksidihydrolaasi 2:n geeni *EPHX2* tunnistettiin anoreksian alttiusgeeniksi (Scott-Van Zeeland ym., 2014). Geeni voi aiheuttaa muutoksia kolesterolin ja BMI:n suhteeseen. Osa geenin varianteista altistaa sairaudelle. Tulokset perustuvat useisiin DNA:n sekvensointeihin, replikointiin ja varianttien tutkimiseen.

Scott-Van Zeelandin ym. (2014) tutkimuksessa DNA-näytteitä otettiin koe- ja kontrolliryhmiltä. Koeryhmään kuului kaukasialaisia anoreksiadiagnoosin saaneita naisia, kun kontrolliryhmä koostui naisista, jotka eivät olleet sairastaneet anoreksiaa elämänsä aikana. Ryhmiltä sekvensoitiin yhteensä 152 aikaisemmin tunnistettua anoreksian kandidaattigeenien DNA-sekvenssiä. Tutkimuksessa käytettiin useita sekvensointimenetelmiä, kuten Agilent-yrityksen kehittämää hybridisaatioon perustuvaa teknologiaa, Illumina GAIx:ää, (Bansal ym., 2011) kehittämää poolaukseen perustuvaa sekvensointia ja replikaatiosekvensointia. Tämä tehtiin 262 koehenkilölle ja 80 kontrollihenkilölle. Yhdisteltyjä sekvenssivariantteja oli 2087, ja ne osoittivat voimakasta korrelaatiota genotyyppeihin perustuviin frekvensseihin. Laaduntarkastuksen yhteydessä poistettiin tulokset, joissa genotyypimäärityksen tarkkuudesta puuttui yli 10 % tai Hardy-Weinbergin tasapainotestin tulos oli  $P < 10^{-4}$ . Erilaisten sekvensointimenetelmien käyttö tuotti monipuolisempia tuloksia. Sekvensointien ja laaduntarkastuksen jälkeen variantteja oli 4798, ja niiden laatua tarkasteltiin bioinformatiikan menetelmin. Variantteja verrattiin myös SNP- ja genomitietokantoihin.

Scott-Van Zeelandin ym. (2014) tutkimuksen aikaisempia tuloksia pyrittiin vahvistamaan. Vahvistamiseen käytettiin 128 uutta näytettä, joiden eri menetelmillä tutkittujen genotyyppien SNP:n konkordansseja verrattiin. Suurin konkordanssi oli geenillä *EPHX2*, jossa tulos oli 97,7 %.

Lisäksi Scott-Van Zeeland ym. (2014) selvitti tunnistettujen varianttien yhteyttä erilaisiin ominaisuuksiin, kuten painonnousuun. *EPHX2*:n ekspressiota aivoissa analysoitiin kolmelta henkilöltä kahdella eri koettimella. Tulokset osoittivat kymmenen poikkeavasti ekspressoituvaa aluetta, joista viisi sijaitsi biologisesti merkittävillä alueilla.

Bansalin ym. (2011) kehittämään Illumina GAIx:ään perustuva menetelmä tuotti Scott-Van Zeelandin ym. (2014) tutkimuksessa 7758 yhden emäksen varianttia (SNV engl. single nucleotide

variant) ja 763 indel-mutaatiota. Mutaatioille tehtiin assosiaatioanalyysi, mutta yksikään lokus ei tuottanut tilastollisesti merkitseviä genomilaajuisia eroja. Alhaisimmat p-arvot olivat *ESR2*:ssa, joka koodaa estrogeenireseptori beeta -proteiinia. Geeni oli esiintynyt aikaisemmissa tutkimuksissa ja löytyi SNP-tietokannasta (käsitellään tarkemmin kohdassa 3.4.1). Tuloksia analysoitiin myös yhdistettyjen varianttijoukkojen (engl. collapsed set variant) analyysimenetelmällä. Eniten variantteja ilmeni geeneissä *ITPR3* ja *EPHX2*, joissa jälkimmäisessä niitä oli 14.

Scott-Van Zeelandin ym. (2014) tutkimuksen koe- ja kontrolliryhmien poolattujen replikaatiosekvenssien variantit analysoitiin lokusten ja alleelien osalta. Vain yksi ryhmä *EPHX2*:n variantteja oli yhdistettävissä aikaisempiin tuloksiin. Alkuperäisistä 14 variantista kahdeksan havaittiin samassa ryhmässä, joka sijoittui alueelle chr8:27456902–27458639. *EPHX2*:n variantit osoittivat yhteyden anoreksiaan. Varianteissa ilmeni koodaavia ja ei-koodaavia alueita. Replikoituneet variantit esiintyivät ensisijaisesti alueella, joissa ilmeni kytkentäepätasapainoa, eli geenin viimeisen kolmen eksonin alueella. *EPHX2* sijaitsee intronissa 15/14. Lopulliset kahdeksan assosioituvaa varianttityyppiä olivat SNP-muotoisia. Niistä kaksi on intronissa 16/15, yksi intronissa 18/17 ja yksi eksonissa 19/18. Lopuista kaksi sijoittui 3'UTR-alueella ja kaksi geenin alavirtaan.

*EPHX2*:n koodaamaa proteiinia ilmenee sytosolissa ja peroksisomeissa. Se sitoutuu epoksideihin ja muuttaa ne dihydrodioleiksi. Ihmisen yksilönkehityksen eri vaiheissa sitä ilmenee eniten lisämunuaisissa ja suoliston kudoksissa. Sen mutaatioiden on todettu aiheuttavan kohonnutta veren kolesterolia ([PubChem, 13.1.2025.](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1312025)).

Scott-Van Zeelandin ym. (2014) tutkimus osoitti, että osa geenin varianteista korreloi masennukseen ja kolesterolitasojen kanssa. *EPHX2* ekspressoitui ruokailukäyttäytymiseen, ahdistukseen ja muihin anoreksian oireisiin liittyvissä hermokudoksissa. Kohonnutta ekspressiota havaittiin talamuksen paraventrikulaarisessa tumakkeessa, jonka toiminta on liitetty ruuan ja veden saannin säätelyyn, stressivasteeseen ja painonnousuun rotilla. Sitä oli myös sukupuolidimorfisilla alueilla, kuten aivokurkiaisessa ja hippokampuksessa, mikä voi viitata geenin sukupuolesta riippuviin vaikutuksiin. Lopputuloksena tunnistettiin siis mahdollinen alttiusgeeni *EPHX2* kromosomissa kahdeksan.

Lisäksi Scott-Van Zeelandin ym. (2014) tutkimuksessa pohdittiin myös geenin vaikutuksia kolesterolitasoihin, jotka ovat anoreksiaa sairastavilla usein koholla. Vain yhden geenin variantti osoittautui kolesterolitasoihin ja painon nousuun vaikuttavaksi tekijäksi. Koska anoreksialle altistavia variantteja oli useita, kolesterolia ei kuitenkaan ole ainoa tapa, jolla alttius muodostuu. Kuitenkin tiedetään, että geenin mutaatiot voivat aiheuttaa kohonnutta kolesterolia. On siis mahdollista, että geeni on osaltaan syynä anoreksiassa havaittuun kolesterolitasojen nousuun.

### 3.4 Reseptorien geenit

#### 3.4.1 ESR2

Scott-Van Zeelandin ja ym. (2014) *ESR2*:n tutkimusten tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, mutta geeni osoitti parempia p-arvoja muihin nähden. Lisäksi havaittiin viitteitä sen vaikutuksesta anoreksiaan, joten on mahdollista, että sillä voisi olla merkitystä anoreksia-alttiuden kannalta. Geeni koodaa estrogeenireseptorien perheeseen kuuluvaa reseptoria, joka on tumareseptori ja transkriptiotekijä. Kun  $17\beta$ -estradioli sitoutuu reseptoriin, se vaikuttaa DNA-sekvensseihin aktivoiden transkriptiota (PubChem, 13.1.2025.). Muutokset geenissä voisivat vaikuttaa estrogeenireseptorin toimintaan ja sitä kautta transkriptioon. Vaikutusten arviointi on haastavaa, sillä transkription muutokset voivat vaikuttaa useiden geenien toimintaan ja käynnistää muutoskaskadin. *ESR2*:n yhteyttä aiheuttaa anoreksia-alttiuteen tulisi tutkia tarkemmin.

#### 3.4.2 HTR1D

Serotoniinin reseptorin 1D (*HTR1D*) ja opioidien 1. deltareseptorin (*OPRD1*) (käsitellään tarkemmin kohdassa 3.4.3) geenit todettiin potentiaalisiksi alttiusgeeneiksi (Bergen ym., 2003). Kytöntäanalyysit osoittivat, että kromosomin 1p alueella 36,3–34,3 sijaitsevat *HTR1D* ja *OPRD1* voivat liittyä anoreksiaan. Lokusten uudelleensekvensointi tuotti uusia SNP:ä ja vahvisti aikaisemmin ilmenneitä. Kytöntäanalyysissä käytettiin MS-markkereita ja sen tulokset viittasivat kromosomialueen liittyvän restriktiiviseen anoreksiaan. Tutkimuksessa ei onnistuttu todistamaan varmoja alttiusgeenejä. Sen mukaan geenien kytkentä voi myös osittain johtaa stokastiseen geneettisen materiaalin, eli alleelien, jakautumiseen sukulaisten välillä (engl. IBD allele sharing) (Bergen ym., 2003).

Bergenin ym. (2003) tutkimuksessa alttiuden kandidaattigeenien ja sekvenssivariaatioiden tunnistamisessa hyödynnettiin julkisia sekvenssi- ja variaatitietokantoja sekä CEPH:n (engl. Center for the Study of Human Polymorphisms) DNA-näytteitä. Tutkimuksessa käytettiin myös Price Foundation -järjestön syömishäiriöpotilaiden aineiston DNA-näytteitä. Aineistoon kuului 196 DNA-näytettä anoreksiaa sairastavilta henkilöiltä, 182 potilaiden vanhemmilta ja 260 sairastuneelta sukulaiselta, joista 52 oli sairastuneita vanhempia. Sairastuneista 95 % oli naisia. Kontrolliryhmä koostui 98 DNA-näytteestä, eikä näytteiden antajilla ilmennyt ylipainoa tai DSM-III-R:n luokan I häiriöitä. Geenien uudelleensekvensoinnissa käytettiin 32 CEPH:n DNA-näytettä. Genotyypin valittiin SNP:t paikan, alleelifrekvenssin ja polymorfismien vaikutusten perusteella ja se toteutettiin 653 sairastuneelle, heidän sukulaisilleen sekä 244 kontrollihenkilölle.

Laaduntarkastusta varten tehtiin tarkistuslevy ja duplikaationäytteiden genotyypaus. Tilastollisiin menetelmiin kuului esimerkiksi HWE-testi.

Koe- ja kontrollinäytteiden SNP:ssä ilmeni kytkentäepätasapainoa anoreksian restriktiivisen alatyypin kanssa. Sitä ilmeni vain kolmessa *HTRID*:n SNP-parin haplotyyppissä. Voimakkain kytkentäepätasapaino havaittiin yhdessä *HTRID*:n ja *OPRDI*:n SNP-parissa.

Kandidaattigeenien SNP:ien kytkentäanalyysissä ilmeni korrelaatio polymorfismin *HTRID*(1080C>T) ja stokastiseen alleelien jakautumiseen liittyen. Polymorfismin *HTRID*(1080A>G) ja anoreksian fenotyypin välille havaittiin tilastollisesti merkitsevä assosiaatio sekä genotyypin että alleelin tasolla. Kun miesten koeryhmän tulokset poistettiin analyysistä, tilastollinen merkitsevyys nousi kaksinkertaiseksi ja yksittäisten alleelien aiheuttama riski kasvoi. Polymorfismin *HTRID*(1080C>T) haplotyyppifrekvenssissä ilmeni heterogeenisuutta suhteessa anoreksiaan.

Bergenin ym. (2003) tutkimuksessa todettiin, etteivät pelkästään kandidaattigeenien SNP:t aiheuta kytkentäsignaalia. *HTRID*(1080C>T) voisi kuitenkin liittyä kytkentään. On mahdollista, että SNP:t ovat kytkentäepätasapainossa muiden polymorfismien kanssa. Mikäli SNP:tä ovat ainoat tähän alttiutta aiheuttavaan genomien alueeseen vaikuttavat tekijät, taustalla on myös stokastinen geneettisen materiaalin jakautuminen sukulaisten välillä. Tällöin ei voida varmuudella sanoa SNP:n olevan anoreksialle altistavia.

*HTRID*:n ja *OPRDI*:n polymorfismien assosiaatiosta ilmeni lisää todisteita (Brown ym., 2007). Tämä aiemmista tutkimuksista itsenäinen assosiaatiotutkimus genotyypasi 4 SNP:tä *HTRID*:stä. Näistä kaksi polymorfismia assosioitui RAN-alatyyppiin. Tulokset tukivat alkuperäistä epäilystä polymorfismien liittymisestä anoreksia-alttiuteen.

Tutkimus toteutettiin 226 kaukasialaiselle naiselle, joilla oli diagnosoitu anoreksia DSM-IV:n kriteerein. Koeryhmä jaettiin kahteen ryhmään RAN- ja BPAN-diagnoosien perusteella. RAN-ryhmässä oli 122 henkilöä ja BPAN-ryhmässä 104 henkilöä. Kontrolliryhmään valittiin jokaista koehenkilöä kohden 3 kontrollihenkilöä, jotka olivat naispuolisia, kaukasialaisia brittejä ja vastasivat koehenkilöiden sukupuolta ja ikää.

Tutkimuksessa analysoitiin 176:n SNP:n assosiaatiota anoreksiaan ja sen alatyyppeihin. Assosiaatioanalyysit tehtiin kaikkien eri ryhmien välillä. SNP-tietokannan tutkimuksissa neljästä *HTRID*:n SNP:stä kaksi assosioitui anoreksiaan. RAN-alatyypin kanssa assosioituivat rs674386 ja rs856510. Markkeri rs856510 osoitti vahvimman assosiaation koe- ja kontrolliryhmien välillä. Lisäksi SNP:tä tutkittiin myös kytkentäepätasapainon kannalta, jota havaittiin enemmän *HTRID*:ssä.

Tulokset tukivat (Bergen ym., 2003) tutkimuksia, joiden mukaan *HTR1D* voi liittyä anoreksia-alttiuteen.

*HTR1D* koodaa 5-hydroksitryptamiinin reseptoria 1D eli serotoniinin (5-HT) reseptoria, joka sijaitsee solukalvolla. G<sub>i/o</sub>-proteiinikytkentäisen reseptorin aktivoituminen serotoniinin sitoutuessa siihen inhiboi adenylaattisyklaasia (AC), mikä vähentää sekundaarisen lähetin, syklisen adenosiinimonofosfaatin (cAMP), synteesiä. Serotoniinireseptorin aktivoituminen liittyy myös suoliston sileän lihaskudoksen supistumiseen (PubChem, 15.1.2025.).

Polymorfismi *HTR1D*(1080C>T) on hiljainen mutaatio, eli se ei suoraan vaikuta reseptorin toimintaan, mutta voi vaikuttaa geenin ekspressioon tai muiden siihen kytkettyjen geenien toimintaan (Bergen ym., 2003). On siis vaikea arvioida tarkkaa alttiutta aiheuttavaa tekijää. Polymorfismi voi geeniekspressiota säätelemällä aiheuttaa muutosketjun, jonka myötä alttius aiheutuu. Brown ym. (2003) havaitsivat erityisesti geenin 5'-yläjuoksussa, säätelyalueella SNP:n rs856510 kohdalla voimakasta kytkentäepätasapainoa. SNP assosioitui voimakkaammin RAN-ryhmään kuin muihin koeryhmiin. Kytkentäepätasapainon aiheuttama *HTR1D*:n alttiusvaikutus voisi johtua yhdessä periytyvistä geneistä tai yhdessä periytyvien geenien yhdistelmästä.

Koska geeni assosioitui erityisesti RAN-alatyypin, on mahdollista, että se vaikuttaa alatyypin kehittymiseen eikä pelkästään anoreksiaan yleisesti. Mikäli sen vaikutus olisi pelkästään toiseen alatyypistä, se tarkoittaisi geenin merkitystä. Tämä herättää kysymyksen, voisiko geneettistä testausta hyödyntää anoreksiariskin tai sairauden etenemisen ennustamisessa. Geenin vaikutusta anoreksian restriktiivisen alatyypin tulisi tutkia tarkemmin.

Serotoniinitasot ovat usein koholla anoreksiaa sairastavilla (Kaye & Weltzin, 1991). Polymorfismin vaikutuksia tulisi arvioida sen suhteen, voimistavatko kohonneet serotoniinitasot polymorfismin vaikutuksia, vai onko serotoniinin säätelyjärjestelmän häiriö itse asiassa syy lisääntyneeseen serotoniinituotantoon.

### 3.4.3 *OPRD1*

*OPRD1*:tä tutkittiin kohdassa 3.4.2 kuvattujen menetelmien avulla. Bergenin ym. (2003) tutkimuksen sekvensoinnin ja genotyypin perusteella *OPRD1*:n kahdeksassa haplotyypissä havaittiin kytkentäepätasapainoa, mutta vain kolme niistä oli assosioitunut RAN-ryhmään. Täydellinen kytkentäepätasapaino ilmeni SNP-parissa *OPRD1*(8214T>C)/*OPRD1*(23340A>G). Kytkentäanalyysit osoittivat, että polymorfismilla *OPRD1*(80T>G) oli taipumus korreloida stokastisuuteen perustuvan alleelien jakautumisen kanssa. Anoreksian fenotyypin ja *OPRD1*(47821A>G):n välillä havaittiin assosiaatio sekä alleeli- että genotyypitasolla.

*OPRDI*(8214T>C) ja *OPRDI*(23340A>G) osoittivat assosiaatiota vain alleelitasolla. *OPRDI*(8214T>C) ja *OPRDI*(47821A>G) ilmensivät merkittävää haplotyyppifrekvenssin heterogeenisuutta anoreksian yhteydessä. Tutkimuksen perusteella *OPRDI*(80T>G) voisi liittyä kytkentään samalla tavalla kuin aiemmin mainittu *HTRID*(1080C>T).

Brown ym. (2007) tutkimuksessa genotyypipaukseen valittiin kolme *OPRID*:n SNP:tä, joista kaikki assosioituivat RAN- ja BPAN-alatyyppeihin. Vahvin assosiaatio havaittiin rs569356:lle. Kun molempia alatyyppejä tarkasteltiin erikseen, rs521809 osoitti genotyypin tasolla kohtalaista yhteyttä RAN-ryhmään. Lisäksi rs4654327 osoitti genotyyppi- ja alleelitasolla lisätodisteita *OPRID*:n yhteydestä anoreksiaan, vaikkakin sillä havaittiin heikkoa kytkentäepätasapainoa muiden *OPRID*:n markkerien kanssa. Kytkentäepätasapainon analyysi osoitti, että *OPRDI*:n SNP:t olivat yhteydessä anoreksiaan yleisesti sekä sen molempiin alatyyppeihin. Markkerin rs569356 CC-genotyyppi on harvinainen väestössä, kun taas CT-genotyyppiä esiintyi runsaasti sairastuneiden keskuudessa. Sen frekvenssi oli suurin RAN-ryhmässä ja alhaisin BPAN-ryhmässä. TT-genotyyppi oli puolestaan yleisin kontrolliryhmässä, mutta sen frekvenssi oli myös suurempi niin RAN-ryhmän kuin BPAN-ryhmässä.

*OPRDI* koodaa G-proteiinikytkentäistä reseptoria, joka osallistuu opioidi-signalointireittiin, soluvasteisiin hypoksiaan ja peptidi-seriinien fosforylaation säätelyyn. Solukalvolla sijaitseva reseptori sitoo enkelfaliineja (PubChem, 20.1.2025.).

Bergenin ym. (2003) tutkimustulosten epävarmuuden myötä, geeniä ei voitu suoraan nimetä alttiisuusgeeniksi. Brownin ym. (2007) tutkimuksessa havaittu rs569356:n genotyyppien (CT, CC ja TT) jakautuminen herättää kysymyksen siitä, voisiko C-alleeli olla alttiutta on aiheuttava tekijä. CC-genotyypin harvinaisuuden vuoksi sen vaikutusta kuitenkin hankala arvioida. CT-genotyypin ollessa yleisempi sen vaikutus ilmenee selvemmin. Lisäksi myös polymorfismi rs521908 oli RAN-ryhmässä yleisempi. Bergenin ym. (2003) tutkimuksessa *OPRDI*-polymorfismit assosioituivat voimakkaammin RAN-alatyyppeihin. Molempien tutkimusten osoittaessa geenin yhteyttä ensisijaisesti RAN-tyyppiin voidaan olettaa, että se aiheuttaa suurempaa alttiutta juuri restriktiiviseen anoreksiaan. Geeni voisi olla myös yleinen alttiisuusgeeni, mutta sen vaikutus olisi voimakkaampi RAN-tapauksissa. On myös pohdittava, voisiko restriktiivinen anoreksia johtaa suurempaan kuolleisuuteen, koska sen vakavampi muoto saattaa olla hengenvaarallinen. Tässä tapauksessa CC-genotyyppi voisi altistaa vakavammalle RAN-muodolle. Tämä voisi selittää sen harvinaisuuden väestössä, jos sairauden vakavin muoto johtaa korkeaan kuolleisuuteen.

## 4 YHTEENVETO

Anoreksiaan vaikuttavat alttiusgeenit tai niiden lokukset liittyvät vahvasti hermoston kehitykseen (Hashimoto ym., 2005), syömiskäyttäytymiseen (Scott-Van Zeeland ym., 2014), säätelyyn eri tasoilla (Nakabayashi ym., 2009) sekä stressiin (Oguro-Ando ym., 2021). Polymorfismit ja geneettiset muutokset voivat aiheuttaa häiriöitä joko geenin toiminnassa tai sen säätelmissä prosesseissa.

Kromosomien lokuksissa sijaitsevien geenien tai niiden merkityksen sairaudelle varmistaminen ei ole täysin varma. Lokusten tunnistamiseen käytetyt markkerit antavat viitteitä alueista ja geneistä, jotka voivat sijaita kyseisissä lokuksissa. Kromosomi yhden lokuksissa sijainneet *SCMH1* ja *LINC00210* voisivat vaikuttaa alttiuteen muiden säätelöllä muiden geenien toimintaa (Nakabayashi ym., 2009). *SPATA17*:n vaikutus puolestaan liittyisi solujen signalointireitteihin (Nakabayashi ym., 2009). Kromosomi 11:n lokuksessa sijaitseva *CNTN5* saattaisi vaikuttaa hermoston, istukkaan ja kilpirauhaseen (Nakabayashi ym., 2009). Hermoston aksoniverkkojen muutokset voisivat aiheuttaa häiriöitä hermoston toiminnassa, ja kilpirauhasen muutokset puolestaan vaikuttaisivat syömiskäyttäytymiseen (*CNTN5 contactin 5 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI, 2025*). Lokusten alueilla mahdollisesti sijaitsevat alttiusgeenit tulisi varmistaa ja niiden vaikutusmekanismeja tutkia tarkemmin. Tämän myötä voitaisiin tunnistaa ne geenit, jotka todella vaikuttavat sairaudelle altistumiseen.

Hermoston toimintaan vaikuttavia geenejä oli useita. *CNTN5*, *CNTN4* ja *BDNF* vaikuttavat hermoverkkoihin (Hashimoto ym., 2005; Nakabayashi ym., 2009; Oguro-Ando ym., 2021). Hermoston häiriintynyt kehitys voi edistää väärin käytösmallien, kuten syömiskäyttäytymisen ongelmien, muodostumista. Aivoperäinen kasvutekijä on laajasti läsnä syömiskäyttäytymiseen liittyvillä aivoalueilla, ja se saattaa vaikuttaa yksilön syömiseen samalla tavoin kuin *CNTN5*, hermoston toiminnan kautta (Hashimoto ym., 2005; Nakabayashi ym., 2009).

Syömiskäyttäytymiseen vaikutti myös *EPHX2*, jota ekspressoitui enemmän siihen liittyvissä hermokudoksissa (Scott-Van Zeeland ym., 2014). Hermostoon vaikuttavien geenien kohdalla tulisi tutkia, miten tukea hermoston normaalia kehitystä sairastumisen estämiseksi. Lisäksi *CNTN4* ja *EPHX2* todettiin vaikuttavan myös stressiin (Oguro-Ando ym., 2021; Scott-Van Zeeland ym., 2014).

Reseptoreihin liittyneistä geeneistä *ESR2* antoi epävarmoja tuloksia, mutta se voisi mahdollisesti vaikuttaa muiden geenien kautta (Scott-Van Zeeland ym., 2014). Sen suoraa vaikutusta ei tutkittu, mutta se saattaa säädellä muiden geenien toimintaa. Geeniä tulisi yleisesti tutkia tarkemmin. *HTR1D*:n hiljainen mutaatio osoitti, ettei itse reseptorissa ole muutoksia (Bergen ym., 2003). Geenin muutokset voisivat kuitenkin altistaa sairaudelle muiden siihen kytkeytyneiden geenien kautta. Koska

kaikkia kytkeytyneitä geenejä ei tunneta, on mahdotonta arvioida tarkasti, miten vaikutus ilmenee. *OPRDI*:n tutkimuksissa saatiin vaihtelevia tuloksia, eikä geeniä voitu suoraan vahvistaa alttiusgeeniksi (Bergen ym., 2003). Sen toiminta liittyy solusignaalointiin, minkä vuoksi sillä saattaisi olla laaja-alainen vaikutus alttiuden muodostumiseen. Reseptoreihin liittyvien geenien mahdollisen alttiusvaikutuksen ymmärtäminen vaatisi tarkempaa tutkimusta. Reseptorien vaikutukset ovat niin moninaiset, ettei ole mahdollista päätellä tarkasti, miten alttius muodostuisi.

Alttiusgeneissa havaittiin monia hermostoon ja syömiskäyttäytymiseen vaikuttavia tekijöitä (Hashimoto ym., 2005; Oguro-Ando ym., 2021). Lisäksi löydettiin geenejä, jotka vaikuttavat solujen toimintaan ja stressiin (Scott-Van Zeeland ym., 2014). Varmempia tuloksia osoittaneiden geenien toiminta liittyi pääasiassa hermostoon ja syömiskäyttäytymiseen, mikä saattaa olla keskeisin alttiuden muodostumisreitti. Stressiin liittyvät vaikutukset voivat puolestaan lisätä tätä alttiutta. Kuitenkin alttiusgeenien osalta on paljon epäselvyyksiä, joita tulisi tutkia tarkemmin.

## 5 KIRJALLISUUS

*Accuracy and sensitivity of DNA pooling with microsatellite repeats using capillary electrophoresis—ScienceDirect.* (2025, helmikuuta 11).

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0890850899902591>

Bansal, V., Tewhey, R., Leproust, E. M., & Schork, N. J. (2011). Efficient and cost effective population resequencing by pooling and in-solution hybridization. *PloS One*, 6(3), e18353.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018353>

*BDNF gene: MedlinePlus Genetics.* (2025, tammikuuta 24).

<https://medlineplus.gov/genetics/gene/bdnf/>

Bergen, A. W., van den Bree, M. B. M., Yeager, M., Welch, R., Ganjei, J. K., Haque, K., Bacanu, S., Berrettini, W. H., Grice, D. E., Goldman, D., Bulik, C. M., Klump, K., Fichter, M., Halmi, K., Kaplan, A., Strober, M., Treasure, J., Woodside, B., & Kaye, W. H. (2003). Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: Serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 8(4), 397–406. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001318>

- Brown, K. M. O., Bujac, S. R., Mann, E. T., Campbell, D. A., Stubbins, M. J., & Blundell, J. E. (2007). Further Evidence of Association of OPRD1 & HTR1D Polymorphisms with Susceptibility to Anorexia Nervosa. *Biological Psychiatry*, *61*(3), 367–373. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.007>
- CNTN4* *contactin 4 [Homo sapiens (human)]—Gene—NCBI*. (2025, tammikuuta 22). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/152330>
- CNTN5* *contactin 5 [Homo sapiens (human)]—Gene—NCBI*. (2025, marraskuuta 13). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/53942>
- Collins, H. E., Li, H., Inda, S. E., Anderson, J., Laiho, K., Tuomilehto, J., & Seldin, M. F. (2000). A simple and accurate method for determination of microsatellite total allele content differences between DNA pools. *Human Genetics*, *106*(2), 218–226. <https://doi.org/10.1007/s004390051031>
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™*. (2024).
- ENA Browser*. (2025, tammikuuta 7). <https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/AB136096>
- ENA Browser, BC040896*. (2025, tammikuuta 8). <https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/BC040896>
- Gene: LINC00210 (ENSG00000231814)—Summary—Homo\_sapiens—Ensembl genome browser 113*. (2025, tammikuuta 8). [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000231814;r=1:217892901-217920034;t=ENST00000659987](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000231814;r=1:217892901-217920034;t=ENST00000659987)
- Gene: SCMHI-DT (ENSG00000235358)—Summary—Homo\_sapiens—Ensembl genome browser 113*. (2025, tammikuuta 5). [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000235358;r=1:41241772-41338644](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000235358;r=1:41241772-41338644)

- Genotyping—An overview* | *ScienceDirect Topics*. (2025, helmikuuta 11).  
<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/genotyping>
- Grice, D. E., Halmi, K. A., Fichter, M. M., Strober, M., Woodside, D. B., Treasure, J. T., Kaplan, A. S., Magistretti, P. J., Goldman, D., Bulik, C. M., Kaye, W. H., & Berrettini, W. H. (2002). Evidence for a Susceptibility Gene for Anorexia Nervosa on Chromosome 1. *The American Journal of Human Genetics*, 70(3), 787–792. <https://doi.org/10.1086/339250>
- Hashimoto, K., Koizumi, H., Nakazato, M., Shimizu, E., & Iyo, M. (2005). Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: Recent findings and its pathophysiological implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(4), 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.01.007>
- Holland, A. J., Sicotte, N., & Treasure, J. (1988). Anorexia nervosa: Evidence for a genetic basis. *Journal of Psychosomatic Research*, 32(6), 561–571. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(88\)90004-9](https://doi.org/10.1016/0022-3999(88)90004-9)
- Kaye, W. H., & Weltzin, T. E. (1991). Serotonin activity in anorexia and bulimia nervosa: Relationship to the modulation of feeding and mood. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 52 Suppl, 41–48.
- Kernie, S. G. (2000). BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *The EMBO Journal*, 19(6), 1290–1300. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.6.1290>
- Laihuushäiriö (anoreksia nervosa)*. (2025, lokakuuta 30). Duodecim Terveyskirjasto. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00111>
- Linkage Analysis—An overview* | *ScienceDirect Topics*. (2025, helmikuuta 11).  
<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/linkage-analysis>
- Marker: DIS3721—Details—Homo\_sapiens—Ensembl genome browser 113*. (2025, tammikuuta 5).  
[https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Marker/Details?m=GATA129H04](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Marker/Details?m=GATA129H04)
- Monitekijäisten tautien genetiikka*. (2025, helmikuuta 10). <https://www.duodecimlehti.fi/duo99113>

- Nakabayashi, K., Komaki, G., Tajima, A., Ando, T., Ishikawa, M., Nomoto, J., Hata, K., Oka, A., Inoko, H., Sasazuki, T., & Shirasawa, S. (2009). Identification of novel candidate loci for anorexia nervosa at 1q41 and 11q22 in Japanese by a genome-wide association analysis with microsatellite markers. *Journal of Human Genetics*, *54*(9), 531–537. <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.74>
- Nakazato, M., Hashimoto, K., Shimizu, E., Kumakiri, C., Koizumi, H., Okamura, N., Mitsumori, M., Komatsu, N., & Iyo, M. (2003). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biological Psychiatry*, *54*(4), 485–490. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01746-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01746-8)
- Oguro-Ando, A., Bamford, R. A., Sital, W., Sprengers, J. J., Zuko, A., Matser, J. M., Oppelaar, H., Sarabdjitsingh, A., Joëls, M., Burbach, J. Peter. H., & Kas, M. J. (2021). *Cntn4*, a risk gene for neuropsychiatric disorders, modulates hippocampal synaptic plasticity and behavior. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 106. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01223-y>
- PubChem. (2025a, tammikuuta 13). *EPHX2—Epoxide hydrolase 2 (human)*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/EPHX2/human>
- PubChem. (2025b, tammikuuta 13). *ESR2—Estrogen receptor 2 (human)*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/ESR2/human>
- PubChem. (2025c, tammikuuta 15). *HTR1D - 5-hydroxytryptamine receptor 1D (human)*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/HTR1D/human>
- PubChem. (2025d, tammikuuta 20). *OPRD1—Opioid receptor delta 1 (human)*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/OPRD1/human>
- PubChem. (2025e, tammikuuta 24). *BDNF - brain derived neurotrophic factor (human)*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/BDNF/human>
- Ribasés, M., Gratacòs, M., Armengol, L., de Cid, R., Badía, A., Jiménez, L., Solano, R., Vallejo, J., Fernández, F., & Estivill, X. (2003). Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Molecular Psychiatry*, 8(8), 745–751. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001281>

Salbach-Andrae, H., Lenz, K., Simmendinger, N., Klinkowski, N., Lehmkuhl, U., & Pfeiffer, E. (2008). Psychiatric Comorbidities among Female Adolescents with Anorexia Nervosa. *Child Psychiatry & Human Development*, 39(3), 261–272. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0086-1>

Scott-Van Zeeland, A. A., Bloss, C. S., Tewhey, R., Bansal, V., Torkamani, A., Libiger, O., Duvvuri, V., Wineinger, N., Galvez, L., Darst, B. F., Smith, E. N., Carson, A., Pham, P., Phillips, T., Villarasa, N., Tisch, R., Zhang, G., Levy, S., Murray, S., ... Schork, N. J. (2014). Evidence for the role of EPHX2 gene variants in anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 19(6), 724–732. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.91>

*SPATA17 spermatogenesis associated 17 [Homo sapiens (human)]—Gene—NCBI*. (2025, tammikuuta 8). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/128153>

Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., Diamond, J., & Kaye, W. (2001). Males with anorexia nervosa: A controlled study of eating disorders in first-degree relatives. *The International Journal of Eating Disorders*, 29(3), 263–269. <https://doi.org/10.1002/eat.1017>

*Syömishäiriöiden perinnöllinen tausta*. (2024, marraskuuta 12). <https://www.duodecimlehti.fi/duo11271>

*Syömishäiriöt ja neurobiologia*. (2025, tammikuuta 6). <https://www.kaypahoito.fi/nix03432>

Tamiya, G., Shinya, M., Imanishi, T., Ikuta, T., Makino, S., Okamoto, K., Furugaki, K., Matsumoto, T., Mano, S., Ando, S., Nozaki, Y., Yukawa, W., Nakashige, R., Yamaguchi, D., Ishibashi, H., Yonekura, M., Nakami, Y., Takayama, S., Endo, T., ... Inoko, H. (2005). Whole genome association study of rheumatoid arthritis using 27 039 microsatellites. *Human Molecular Genetics*, 14(16), 2305–2321. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi234>

van Eeden, A. E., van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2021). Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Current Opinion in Psychiatry*, 34(6), 515–524. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000739>

Wade, T. D., Bulik, C. M., Neale, M., & Kendler, K. S. (2000). Anorexia nervosa and major depression: Shared genetic and environmental risk factors. *The American Journal of Psychiatry*, 157(3), 469–471. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.3.469>