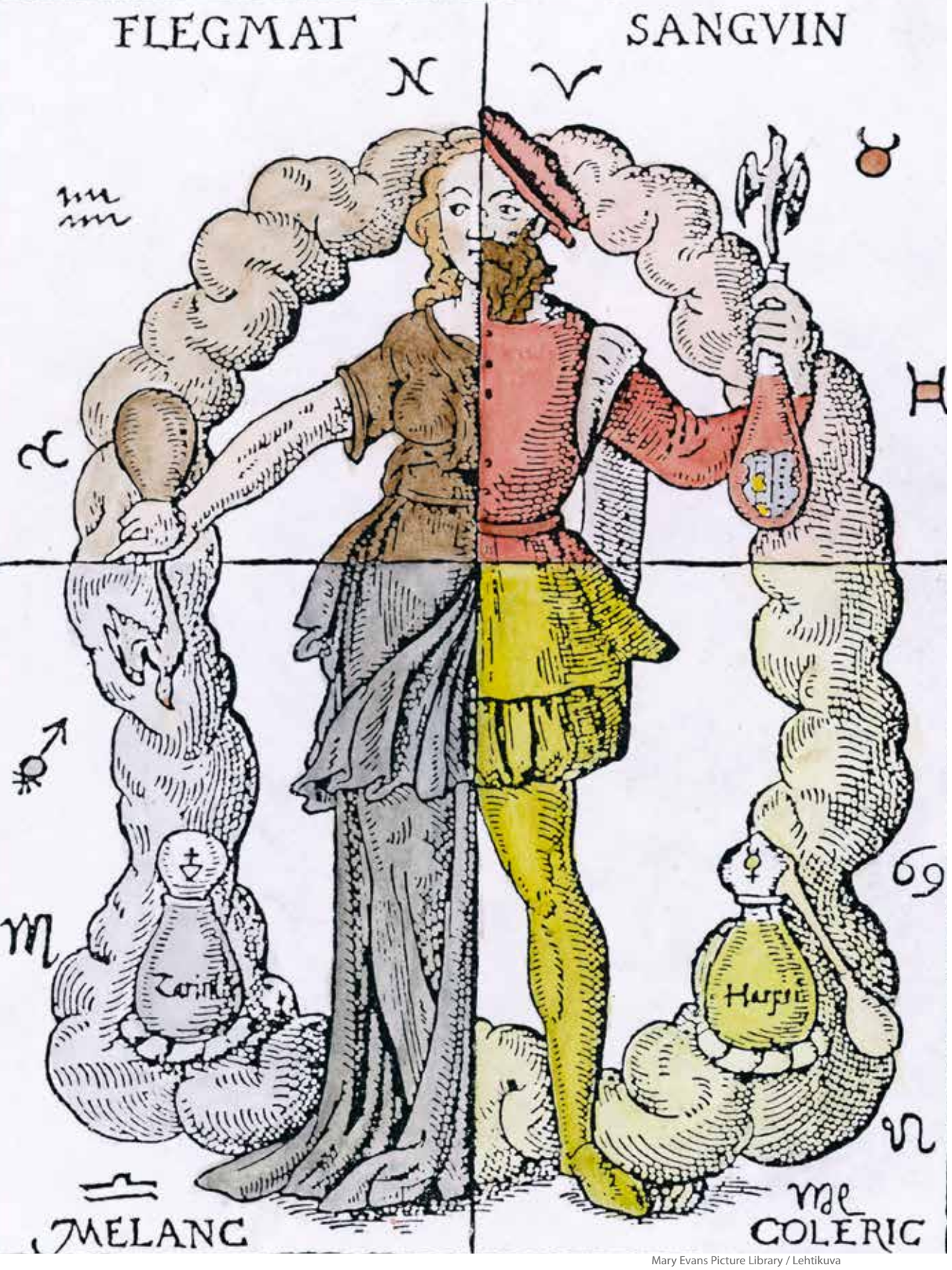


Mary Evans Picture Library / Lehtikuva

Juha Kere

Galenoksen temperamenttityypeistä sydäninfarktin molekyyligeneettisiin riskiennustuksiin

Me ihmiset eroamme toisistamme rakenteeltamme, luonteenpiirteiltämme ja suhtautumistavoiltamme. Lääketieteen isä Hippokrates ja kenties ajattelijat jo häntäkin ennen jakoivat ihmiset ruumiinrakenteen perusteella pitkiin ja hoikkiin sekä lyhyisiin ja pyyleviin. Eri rakennetyyppeihin liittyi myös erilainen alttius sairastua tavallisiin vaivoihin.

Toinen lääketieteen oppi-isistä, Galenos, jalosti Hippokrateen ajatuksia pidemmälle ja laati kuuluisan jaottelunsa neljään temperamenttityyppiin: melankoliseen, flegmaattiseen, koleeriseen ja sangviiniseen (**KUVA 1**) (1). Hän yhdisti ruumiinrakenteen ja kasvonpiirteet toimintaan, vieläpä mielen toimintaan. Temperamenttityyppien ominaisuudet selitettiin johtuvaksi neljän ruumiinnesteen (musta ja keltainen sappi, lima ja veri) tasapainosta, jotka samalla heijastelivat jo antiikin filosofian tuntemaa neljää alkuainetta (maa, ilma, tuli ja vesi). Kaiken kattava ajatusmalli hallitsikin sitten lääketiedettä aina valistuksen aikaan saakka.

Lääketiede saavutti sittemmin suuria edistysaskeleita omaksumalla kokonaan uusia näkökulmia. Tartuntatautioppi uudistui mikrobiologisten havaintojen kautta, lääkeaineoppi mullistui synteettisen kemian myötä. Kaiken kaikkiaan kehityksen perustaksi tuli tutkimuksellinen näyttö, joka nojasi havainnointiin ja kokeellisiin ja tilastollisiin menetelmiin. Myö-

KUVA 1. Neljä persoonallisuuden päätyyppiä. Sveitsiläisen fysiognomin Johann Kaspar Lavaterin puupiirros vuodelta 1792 julkaistiin teoksessa "Physiognomische Fragmente zur Beförderung der Menschenkenntnis und Menschenliebe" (1).

Duodecim 2017;133:2279–85

hemmin perinnöllisyystieteen ja viime vuosikymmeninä molekyyligenetiikan vallankumoukset siirsivät meidät nykyaikaan, geenien ja genomiikan aikakauteen. Niiden tarjoamat selitysmallit ovat alkaneet hallita ajatteluamme, joskus jopa yliampuvasti.

Näin hyvän mielen jouluaikana voimme antaa mielemme vaeltaa ja miettiä hetken, voisimmeko lopultakin laatia kattavan selitysmallin ja yhdistää Galenoksen temperamenttityypit moderniin molekyyligenetiikkaan. Saammeko lopulta rakenteen – nyt DNA:n rakenteen – ja mielen liikkeet saman mallin sisään? Ovatko geenit myös persoonallisuutemme piirteiden ja siten ehkä mielihyvän ja mielipahan taustalla?

Tämän jälkeen voimme sallia ajatustemme jatkaa vielä tarkastelemaan geenien ja muiden selittäjien vaikutusmekanismeja monitekijäisten ominaisuuksien ja sairauksien taustalla. Asia on mitä ajankohtaisin uutta genomistrategiaa toteutettaessa. Joutaako idea geenitesteistä roskakoppaan? Miten voisimme paremmin ennustaa tavallisia tauteja?

Panostammeko väärään asiaan, kun yritämme löytää geeneistä ennustekijöitä, joita niistä ei voi löytää?

Persoonallisuuspiirteiden molekyyligenetiikkaa

Hippokrateen ja Galenoksen ajatukset siitä, että ihmisiä voidaan luokitella temperamentin tai persoonallisuuden piirteiden avulla, ovat osa nykylääketiedettäkin – eivätkä pelkästään lääketiedettä, vaan ne kukoistavat erilaisten soveltuvuustestien muodossa myös työmarkkinoilla. Nykyään piirreteoriaksi kutsuttu osa-alue kuuluu persoonallisuuspsykologian piiriin. Ajattelua on 1960-luvulta alkaen hallinnut jako viiteen ulottuvuuteen, joihin kuuluvat ekstroversio ja introversio (extroversion ja introversion; suuntautuminen ulos- tai sisäänpäin, eloisuus), neuroottisuus (neuroticism; tasapainoisuus, suhtautuminen uhkiin), tunnollisuus (conscientiousness; suunnitelmallisuus ja päättäväisyys), miellyttävyys (agreeableness; ystävällisyys, kyky mukautua toisten tunteisiin) ja avoimuus (openness; seikkailunhalu, uteliaisuus).

Toki useita muitakin eri viitekehyksiin perustuvia jakoja on olemassa. Monien pohjalta on kehitetty testimenetelmiä käytännön tarpeisiin, kuten kliinisen psykologian käyttöön tai työntekijöiden valintaan. Ne voivat perustua itsearviointiin (esimerkiksi Myers–Briggsin tyypittely), oivallusta tai lahjakkuutta mittaaviin tehtäviin (Mensan älykkyystesti) tai yksilön reaktioihin abstrakteja ärsykkeitä kohtaan (Rorschachin mustetahratesti). Olkoon menetelmä mikä hyvänsä, sitä voidaan käyttää luokittelusuureena etsittäessä DNA:n säätelyvaikutuksia genominlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa (GWAS).

Tarkkaa lukua ei ole saatavilla kaikista ihmisen ominaisuuksista tai sairauksista, joihin GWAS-tutkimusotetta on sovellettu, mutta GWAS-julkaisuja on luetteloitu yli 2 500, ja niissä on raportoitu yli 24 000 geenimerkin ja tutkitun ominaisuuden välistä merkitsevää assosiaatiota (2). Luonteenpiirteiden viisi ulottuvuutta eivät ole jääneet GWAS-tutkijoilta käsittelemättä. Onneksi sentään alun perin Franz Joseph Gallin kehittämä frenologia, kallon muotojen luokittelu ja liittäminen persoonallisuuden piirteisiin, on jäänyt GWAS-tutkijoiden huomiotta.

Persoonallisuuspiirteiden GWAS-tutkimuksia on julkaistu yhteensä ainakin viisi (**TAULUKKO 1**) (3–7). Osanottajia tutkimuksissa on ollut noin tuhannesta meta-analyysien yli sataantuhanteen. Tulokset ovat – ehkä tutkijoiden mielipahaksi – olleet yllättävän vaatimattomia: merkitseväksi luokiteltuja osumia genomissa on ollut eri tutkimuksissa niukasti, eikä toistettavuus aineistojen välillä ole ollut järin suuri. Tämä saattaa selittää myös tällaisten julkaisujen suhteellisen pienen osuuden kaikista GWAS-tutkimuksista (vain 2 ‰): yrityksiä lienee enemmän, mutta laihoja tuloksia on vaikea julkaista.

Aiempien kaksostutkimusten perusteella persoonallisuuden piirteet näyttävät määräytyvän suurelta osin geneettisesti (8). Tilanne on samankaltainen kuin pituuskasvun osalta: kaksos- ja perheaineistojen GWAS-tutkimuksissa tämä voimakkaan geneettinen ominaisuus

TAULUKKO 1. Julkaistut genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset (GWAS) ihmisen luonteenpiirteistä julkaisuajankohdan mukaisessa järjestyksessä (ajankohtainen luettelo saatavilla osoitteessa http://www.ebi.ac.uk/gwas/, käytetyt hakusanat personality, temperament). Taulukkoon ei ole otettu mukaan varsinaisten psykiatristen sairauksien assosiaatiotutkimuksia (3–7).

Luonteenpiirre (englanninkielinen termi)	Tutkittujen lukumäärä	Assosioituvien geenimerkkien (SNP) lukumäärä, paras p-arvo	Geenit	Lähde
Persoonallisuuden ulottuvuudet (personality dimensions)	5 100	7, ei merkitseviä assosiaatioita	Ei nimettyjä geenejä	(3)
Temperamentti, persoonallisuuden ulottuvuudet (temperament)	12 400	16, ei merkitseviä assosiaatioita	Ei nimettyjä geenejä	(4)
Temperamentti kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä (temperament, bipolar disorder)	1 200 potilasta, 1 400 verrokkia	13, 2×10^{-8}	*FBLN1*, *INTS7*, *MDM1*	(5)
Viha (anger)	8 700	14, 3×10^{-8}	*FYN*	(6)
Persoonallisuuden ulottuvuudet (personality traits)	76 000–122 000	8, 3×10^{-24}	*XKR6*, *MFHAS1*, *WSDC2*	(7)

SNP = yhden emäksen polymorfismi

paikantuu heikosti perimään, ja silloinkin vasta kun tutkitaan satojentuhansien osanottajien aineistoja. Pituuskasvuun vaikuttavia geenejä tulkitaan nykyisin olevan ainakin tuhatkunta, mutta kukin niistä vaikuttaa pituuteen hyvin pieneltä osin (9). Sama tulkinta sopii arvaukseksi persoonallisuuden piirteiden osaltakin: suuri määrä geenejä, mutta kukin niistä vaikuttaa hyvin pienellä osuudella. Päätelmäksi jää, että erilaisten geeniyhdistelmien ja tietysti persoonallisuuksien kirjo on käytännössä ihmiskuntaa suurempi. Saamme pitää yksilöllisyytemme.

Monitekijäisten ominaisuuksien määräytyminen ja tautiennusteet

Yksi perinnöllisyystieteen peruskysymyksiä jo ennen molekyyligenetiikan aikakautta on ollut selvittää, kuinka suuri merkitys perinnöllisyydellä on verrattuna ympäristötekijöihin. Kaksosten on keksitty tarjoavan hyvän luonnollisen koeaineiston tämän selvittämiseen. Samamunaiset (identtiset, monotsygoottiset) kaksoset ovat saaneet alkunsa yhdestä hedelmöittyneestä munasolusta syntyneen alkion jakauduttua kohdussa kahdeksi samanaikaisesti mutta erikseen kehittyväksi yksilöksi. Erimunaiset (epäidenttiset, ditsygoottiset) kaksoset ovat taas saaneet alkunsa kahden munasolun hedelmöityttyä erikseen saman kuukautiskierron aikana. Molemmissa tapauksissa kehityksen aikainen kohtuympäristö on kummallekin kaksostyypille sama, ja tyypillisesti lapsuuden kasvuympäristönkin katsotaan olevan molemmille samankaltainen.

Kaksostutkimusten perusasetelmassa verrataan jonkin ominaisuuden esiintymistä kaksosparin molemmilla jäsenillä yhtaikaisesti (konkordanssi) tai vain toisella (diskordanssi). Samamunaisten kaksosten yksinkertaisen, vallitsevasti periytyvän ominaisuuden konkordanssi on odotetusti 100 %, erimunaisten 50 %. Perinnöllisyyden suuri osuus ilmenee samamunaisten kaksosparien selvästi suurempana konkordanssilukuna kuin erimunaisten kaksosten.

TAULUKKOON 2 on koottu esimerkkejä kaksostutkimusten tuloksista (10). Jokseenkin kaikissa monitekijäisissä sairauksissa samamunaisten kaksosten konkordanssi on suurempi sairauden osalta kuin erimunaisten. Tämä kertoo perinnöllisyyden vaikutuksesta. Mutta samamunaistenkin kaksosten konkordanssi yltää tavallisten tautien yhteydessä suurimmillaan 40–50 %:iin.

Vaikka nämä yksilöparit ovat siis täsmällisesti samalla perimällä varustettuja, emme pelkän saman perimän perusteella voi ennustaa kolikonheittoa paremmin sairauden ilmenemistä toisella kaksosista, jos yksi on taudin jo saanut. On tärkeää huomata, että tämä on täysin riippumatonta siitä, mitkä geenit kunkin parin osalta ehkä vaikuttavat riskiin: ne voivat itse asiassa olla eri geenejä eri pareilla. Jos näin

TAULUKKO 2. Kaksostutkimusten tuloksia. Samamunaisten ja erimunaisten kaksosten konkordanssilukuja sekä periytyvyysarvioita valikoitujen monitekijäisten tautien yhteydessä (10). Täysin samankaltaisilla DNA-sekvensseillä saadaan monissa taudeissa parhaimmillaan hieman yli 40 %:n riskiennuste (samamunaisten kaksosten konkordanssi).

Tauti	Samamunaiset, konkordanssi	Erimunaiset, konkordanssi	Periytyvyys
Tyypin 1 diabetes	43 %	7,4 %	0,88
Tyypin 2 diabetes	34 %	16 %	0,64
Astma	49 %	18 %	0,60
Alzheimerin tauti	32 %	8,7 %	0,48
Parkinsonin tauti	16 %	11 %	0,34
Skitsofrenia	41 %	5,3 %	0,81
Paksusuolisyöpä	11 %	5 %	0,35
Rintasyöpä	13 %	9 %	0,27 (N)
Eturauhassyöpä	18 %	3 %	0,42 (M)
Sepelvaltimotauti	31 % (N), 40 % (M)	26 % (N), 34 % (M)	0,38 (N), 0,57 (M)

N = naiset, M = miehet

on, se ei suinkaan lisää ennustusvoimaa, vaikka tuntisimme jokaisen yksilöllisen perimän.

Samamunaisten kaksosten konkordanssiluku kertoo, mikä on paras mahdollinen tautiennusteen osuvuus, jos yksilöiden perimä on täsmälleen sama (DNA) ja lapsuuden kasvuympäristö mahdollisimman sama (kotiympäristö). Selventäköön yksinkertainen esimerkki asiaa käytännönläheisesti: Kuvitellaan, että tekisimme koko genomin DNA:n sekvensoinnin potilaalle, jonka sydäninfarktiriskin haluaisimme selvittää. Tulosten perusteella huomaisimme hänen jakavan täsmälleen kaikki tunnetut riski-SNP:t (yhden emäksen polyformismit) erään samamunaisen kaksosparin yksilöiden kanssa, joista toinen on saanut sydäninfarktin ja toinen ei. Mitä sanoisimme riskistä?

Sattuma morfogeneesissä ja patogeneesissä

Miksi geenit ja perimä ovat niin huonoja monitekijäisten ominaisuuksien ja tautiriskien ennustajia? Usein unohdetaan tärkeä kolmas tekijä perinnöllisyyden ja ympäristön lisäksi: sattuma. Aloitetaan kehitysbiologiasta: arkikokemuksemme kertoo, että samamunaiset kaksoset näyttävät hyvin samanlaisilta lapsina, aikuisina ja vieläpä vanhoina (**KUVA 2**). Morfogeneesi, elimistön rakenteen muodostuminen, on siis vahvasti geenien säätelemää.

Tästä on poikkeuksia, jotka osoittavat sattuman vaikutuksen jopa muuten tarkoin säädellyssä morfogeneesissä. Samamunaisilla kaksosilla on yksilölliset sormenjäljet (kuitenkin samankaltaisemmat kuin kahden sattumalta valitun ihmisen) ja yksilöllinen aivojen poimutus, mutta kaikkein selvimmin yksilöllinen silmän värikalvon kuvioitus. Silmän värikalvon topologia on itse asiassa tyyppiesimerkki stokastisten prosessien (siis sattuman) säätelemästä morfogeneesistä. Se on niin voimakkaan yksilöllinen, että sitä pidetään yhtenä vahvimmista biometrisistä yksilöntunnistusmenetelmistä turvallisuusteollisuudessa (11).

Tavallisten tautien geenitestit jäävät sattuman jalkoihin

Sattumanvaraiset tapahtumat ja jopa elimistön rakenteen sattumanvarainen muokkautuminen vaikuttavat myöhemmin elämän aikana monella tavalla. Monet tavalliset sairaudet saavat alkunsa vähitellen, epäedullisten elämänaikaisten prosessien seurauksena. Syövän kannalta tämä on helppo ymmärtää. Kahdesta mielellään aurinkoa ottavasta samamunaisesta kaksosesta vain toinen saa sattumalta ultraviolettifotonista osuman kriittiseen geeniin, mutaation soluunsa ja edelleen melanooman. Syövän alkumekanismi on usein mutaatio solunjakautumista eli mitoosia säätelevässä geenissä, ja syövän kehitykseen kuuluu mutaatioiden kasautuessa kaikkein nopeimmin jakautuvan solukon valtaus.

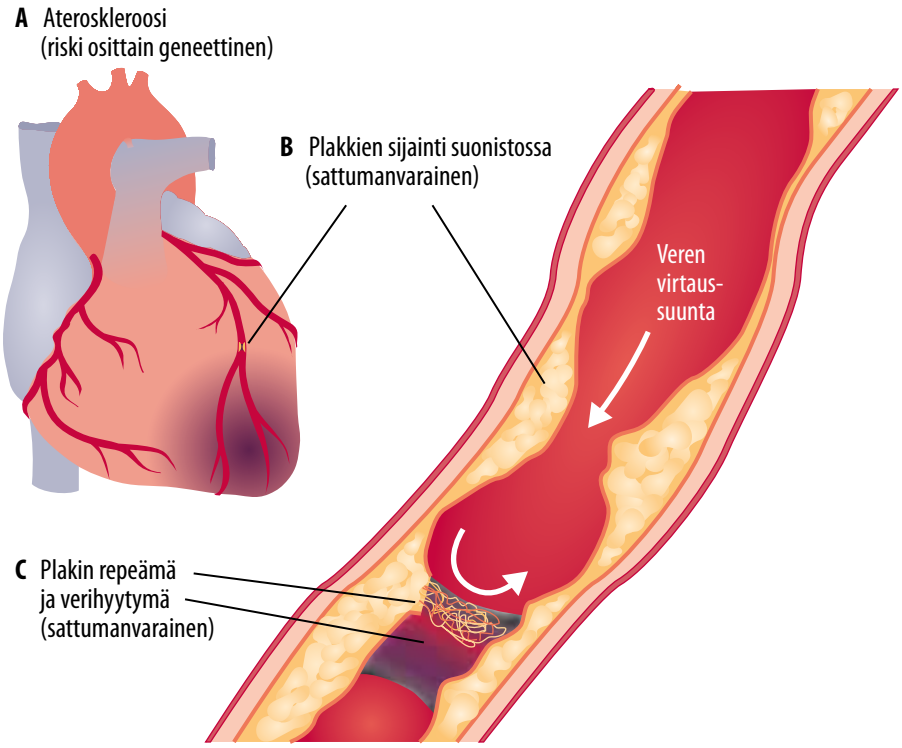
KUVA 2. Samamunaiset kaksoset Mauno ja Paavo Hakala 80-vuotiaina. Geenien voimakas vaikutus morfogeneesiin on ilmeinen. Kuva: Katri Lehtola. Kuva on julkaistu ET-lehden numerossa 3/2010 ja se julkaistaan uudelleen ET-lehden ja Hakaloiden luvalla.

Syöpä on mekanismeiltaan omanlaisensa, mutta entäpä toinen tavallinen sairausryhmä, sydän- ja verisuonitaudit? Arkinen esimerkki on verisuoniston rasvoittuminen. Geenit vaikuttavat voimakkaasti rasva-aineenvaihdunnan biokemiaan, ja tunnemmekin esimerkiksi monia hyperlipidemioiden alttiusgeenejä (12). Geenien lisäksi rasvoittumiseen vaikuttavat tietysti ympäristötekijöinä ravinto ja mahdollinen lääkitys. Miksi emme sitten voisi ennustaa sydäninfarktia täsmällisesti, kun kerran verisuoniston rasvakertymien ja valtimoplakkien muodostuminen ovat sen tärkeä mekanismi?

Tässä vaiheessa kuvaan astuu sattuma. Geenit tai ympäristötekijät eivät ennusta mitään verisuoniston rasvakertymien ”maantieteestä”, topologiasta, eli tarkalleen ottaen sitä, mihin suonen mutkiin valtimoplakit muodostuvat (**KUVA 3**). Tämä verisuoniston plakkien topologia on toki kartoitettavissa, mutta ei geenien eikä ravintototottumuslomakkeiden avulla. Siihen tarvitaan erityistä kuvantamista, jolla selvitetään toteutuneet sattuman vaikutukset verisuonten rasvoittumisprosessissa.

Plakkien sijainnin tarkka tuntemuskaan ei kuitenkaan riitä tarkkoihin infarktiennusteisiin. Toinen sattumatekijä, plakin repeäminen ja siitä nopeasti alkava verisuonen tukkeutuminen ovat varmasti geenitutkimusten ulottumattomissa. Vasta joka ikisen plakin sijainnin ja repeämistodennäköisyyden tunteminen antaisi meille mahdollisuuden sydäninfarktin yksilölliseen ennustamiseen vain ylimalkaisia riskilukuja tarjoavien geenien ja ravintototottumusten asemesta.

Mihin geeniennusteita ylipäätään tarvitaan, jos voimme kuvantaa verisuoniston plakit ja niiden hienorakenteen – ehkä jopa repeämisriskin – kuten viimeaikaiset tutkimukset osoittavat (13)? Panostammeko väärään asiaan, kun yritämme löytää geeneistä ennustekijöitä, joita niistä ei voi löytää?



KUVA 3. Sydäninfarktin syntymekanismi. Vaikka geenien avulla voidaankin jollain tarkkuudella ennustaa yksilön alttius valtimoplakkien muodostumiseen **(A)**, geeneillä ei voida laatia ennusteita siitä, mihin kohtaan sepelvaltimoita plakit muodostuvat **(B)** tai millä todennäköisyydellä kukin plakki ehkä repeää **(C)**. Plakkien sijaintia voidaan todentaa kuvantamalla, mutta ehkä vain dynaamiset solutuhon mittarit voisivat ennustaa todennäköisyyden sille, että jokin plakki on repeämäisillään.

Muuttumattomista geeneistä dynaamiseen geenien toiminnan mittaukseen

Astukaamme vielä askel pidemmälle. Solujemme DNA on jokseenkin muuttumaton koko elinaikamme (syöpäsoluja lukuun ottamatta). Sairaudet sitä vastoin ovat hyvinkin dynaamisia: niillä on usein jollekin ikäkaudelle tyypillinen alkamisaikansa (joskin vaihteluväli on kymmeniä vuosia useimmissa taudeissa) ja hoitamattomana ominainen kulkunsa. Moni meistä sairastaa elämänsä aikana useita eri tauteja, ja kunkin taakka on omanlaisensa kaikkien tautien valikoimasta. Miten muuttumaton DNA voisikaan ennustaa hyvin tarkasti näin vaihtelevaa ja vuodesta toiseen yksilöllisesti muuttuvaa kirjoa?

Genomitutkijat eivät enää uskokaan pelkän DNA:n ennustusvoimaan. Tutkimus suuntautuu nykyään dynaamisempiin, solujen ja geenien toimintaa kuvaaviin mittausmenetelmiin. Monet nykyään käyttämämme laboratoriotutkimusmittarit kohdistuvat veressä kiertäviin valkuaisaineisiin. Valkuaisaineiden lisäksi veressä kuitenkin kiertää sekä siihen liuennutta DNA:ta että solujen erittämiä tai solujen hajoamisessa syntyviä kalvopintaisia rakkuloita, eksosomeja. Ne puolestaan sisältävät RNA:ta, joka kantaa mukanaan viestejä alkuperäisistä soluista.

Alan tutkimuksia on julkaistu jo useita tuhansia. Vaikka sovellukset ovat vasta joissakin tapauksissa ehtineet klinikkaan, on jokseenkin varmaa, että veressä vapaana kiertävistä tai kalvorakkuloiden sisältämistä nukleiinihapoista saadaan uusi, herkkä ja tautitiloja dynaamisesti kuvaava mittaristo.

Yksi jo kokonaan aiemmat sikiötutkimusmenetelmät syrjäyttänyt uusi menetelmä on non-

invasiivinen prenataalitutkimus (NIPT), raskauden aikana äidin veressä kiertävän DNA:n sekvensointi sikiön kromosomipoikkeavuuksien (trisomioiden) löytämiseksi (14). Vaikka äidin veressä on vain niukasti sikiöperäistä DNA:ta, voidaan herkällä DNA:n sekvensointimenetelmällä todentaa poikkeava määrä kromosomista 21 peräisin olevaa DNA:ta, mikäli sikiöllä on kromosomin 21 trisomia.

Muina esimerkkeinä dynaamisista mittareista veren valkosolujen DNA-metylaatioprofiilit ovat herkkiä tulehdusprosessin mittareita esimerkiksi reumasairauksissa, ja valkosolujen lähetti-RNA-profiili näyttäisi riittävän lasten astman diagnosointiin (15,16).

Veressä kiertävää DNA:ta voidaan käyttää vähäisenkin solutuhon herkkänä mittarina, vieläpä niin, että tuhoutuva solukko voidaan tunnistaa kullekin solutyypille ominaisen DNA:n metylaatiosormenjäljen perusteella (17). Vastadiagnosoiduilla tyypin 1 diabetespotilailla on veressään haiman saarekesoluperäistä DNA:ta poikkeavan paljon. Olisiko sitä tarpeeksi jo ennen diabeteksen puhkeamista, niin että se kelpaisi vasta kehittymässä olevan diabeteksen ennustamiseen? Jos vasta alkava saarekesolujen tuho voitaisiin tunnistaa ajoissa, voitaisiin ehkä kehittää hoitomenetelmä immuunihyökkäyksen pysäyttämiseen. Irtoaako repeämässä olevista valtimoplakeista endoteelisolukolle ominaista DNA:ta, jonka voisi mitata verestä? Uhkaava sydäninfarkti olisi silloin yksilöllisesti tunnistettavissa (**KUVA 3**).

Lopuksi

Selittävätkö geenit mielihyvän ja mielipahan – tai tavalliset tautimme? Uskon hyvillä mielin, että lääketieteen kehitys hyötyy valtavasti modernin genomiikan tarjoamista mahdollisuuksista, erityisesti sairausmuutosten mittauksesta dynaamisten ja herkkien DNA- ja RNA-testien avulla. Sen sijaan genomisekvenssin hyödyntäminen tavallisten tautien ennustamisessa on umpikuja, vaikka jotkut siihen yhä tuntuvat uskovan. Älköön tämä näkemys kuitenkaan tuottako mielipahaa – uudet sovellukset, kuten NIPT, tulevat luultavasti jo pian klinikkaan. Tarkentuva diagnostiikka uusilla menetelmillä tuottaa lopulta paljon hyvää mieltä kliinikoille ja potilaille. ■

JUHA KERE, LKT, professori
King's College London, Lontoo, Englanti
Karolinska Institutet, Tukholma, Ruotsi
Folkhälsans Genetiska Institut ja molekyylineurologian ohjelma, Helsingin yliopisto

KIRJALLISUUTTA

1. Lavater JC. Physiognomische Fragmente zur Beförderung der Menschenkenntnis und Menschenliebe. 1. painos. Lepzig: Weidmann & Reich; Steiner 1775.
2. MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, ym. The new NHGRI-EBI catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). Nucleic Acids Res 2017; 45:D896–901.
3. Verweij KJ, Zietsch BP, Medland SE, ym. A genome-wide association study of Cloninger's temperament scales: implications for the evolutionary genetics of personality. Biol Psychol 2010;85:306–17.
4. Service SK, Verweij KJ, Lahti J, ym. A genome-wide meta-analysis of association studies of Cloninger's temperament scales. Transl Psychiatry 2012;2. DOI: 10.1038/tp.2012.37.
5. Greenwood TA, Akiskal HS, Akiskal KK, ym. Genome-wide association study of temperament in bipolar disorder reveals significant associations with three novel loci. Biol Psychiatry 2012;72:303–10.
6. Mick E, McGough J, Deutsch CK, ym. Genome-wide association study of proneness to anger. PLoS One 2014;9. DOI: 10.1371/journal.pone.0087257.
7. Lo MT, Hinds DA, Tung JY, ym. Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders. Nat Genet 2017;49:152–6.
8. Turkheimer E, Pettersson E, Horn EE. A phenotypic null hypothesis for the genetics of personality. Annu Rev Psychol 2014; 65:515–40.
9. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, ym. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. Nature 2017;542:186–190.
10. van Dongen J, Slagboom PE, Draisma HH, ym. The continuing value of twin studies in the omics era. Nat Rev Genet 2012; 13:640–53.
11. Iris ID Advanced Identity Authentication [verkkosivu]. http://www.irisid.com.
12. Ripatti P, Rämö JT, Söderlund S, ym. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias. PLoS Genet 2016;12. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006078.
13. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, ym. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. Sci Transl Med 2017;9. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal2658.
14. Deans ZC, Allen S, Jenkins L, ym. Recommended practice for laboratory reporting of non-invasive prenatal testing of trisomies 13, 18 and 21: a consensus opinion. Prenat Diagn 2017;37:699–704.
15. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, ym. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. Nat Biotechnol 2013;31:142–7.
16. Persson H, Kwon AT, Ramilowski JA, ym. Transcriptome analysis of controlled and therapy-resistant childhood asthma reveals distinct gene expression profiles. J Allergy Clin Immunol 2015;136:638–48.
17. Lehmann-Werman R, Neiman D, Zemmour H, ym. Identification of tissue-specific cell death using methylation patterns of circulating DNA. Proc Natl Acad Sci USA 2016;113:E1826–34.