

# Suomalainen tautiperintö

Suomalaisella tautiperinnöllä tarkoitetaan harvinaisia perinnöllisiä sairauksia, joita esiintyy suomalaisilla suhteellisesti enemmän kuin muissa väestöissä. Molekyyliogenetiikan saavutukset ovat vaikuttaneet merkittävästi suomalainen tautiperintö -käsitteen vakiintumiseen. Kaikkien 36 tautiperinnön sairauden taustalla olevat geenit on tunnistettu. Näistä Leena Palotie ryhmineen ja yhteistyökumppaneineen tunnisti 15. Tässä katsauksessa kuvataan joitakin näistä saavutuksista. Niin sanotun perustajailmiön seurauksena tautien taustalla esiintyy väestössämme yksi valtamutaatio, mikä helpottaa kyseisten tautien diagnostiikkaa maassamme. Esimerkiksi AGU- ja INCL-taudeissa valtamutaation osuus on 98 %, vLINCL-taudissa 94 % ja hydroletalusoireyhtymässä 100 %. Monet valtamutaatioista ovat osoittaneet geenien koodittamien valkuaisaineiden toiminnan kannalta keskeisiä rakenteita. Geenien tunnistaminen on myös johtanut tutkijat useiden elimistön toiminnan kannalta keskeisten mekanismien jäljille. Tulevaisuuden haasteena on selvittää tarkemmin kyseisten tautien syntymekanismit ja toivottavasti ainakin joissakin taudeissa pystyä kehittämään syihin pureutuvia hoitomuotoja.

**Termi suomalainen tautiperintö** juontaa juurensa 1970-luvun alkupuolelta, jolloin julkaistiin suomalaisille ominaisia harvinaisia perinnöllisiä sairauksia kuvaava Duodecimin teemanumero 1/1972. Termin toi tuolloin esille teemanumeron erikoistoimittaja Jaakko Perheentupa (Perheentupa 1972), ja englan-

ninkielisessä kirjallisuudessa ilmiö kuvattiin ensimmäisen kerran vuotta myöhemmin (Norio ym. 1973). Sittenkin suomalainen tautiperintö on vakiintunut lääketieteellisen genetiikan alalla käsitteeksi. Sitä käytetään esimerkiksi käsiteltäessä asutushistoriasta aiheutuvan perustajailmiön vaikutusta periytyviä tauteja aiheuttavien geenien yleisyyteen ja jakaumaan väestössä. Tautien rikastumisen maahamme katsotaan johtuvan alkuperäisväestön pienestä määrästä ja sen geenivirhevalikoimasta, maan asutushistoriasta, erityisesti lukuisista ns. pulonkaulailmiöistä sekä vuosisatojen ajan vallinneesta maantieteellisestä ja kulttuurisesta eristyneisyydestä (Norio 2003a, b). Käsitteen vakiintumiseen on vaikuttanut keskeisesti molekyylogeneettinen tutkimus, joka on hallinnut tautiperinnön tutkimusta viimeisten kahdenkymmenen vuoden aikana ja jossa Leena Palotien tutkimusryhmällä on ollut keskeinen osuus. Geenivirheiden kuvaaminen on tuonut uutta tietoa tautiperinnön synnystä, tarkentanut alun perin pelkkiin sairauksien esiintyvyysslukuihin perustuvaa rajausta ja antanut työkalut näiden tautien tarkkaan diagnostiikkaan.

## Taudit

Ei ole yksiselitteisesti määritetty, mitkä taudit luetaan kuuluviksi tautiperintöömme. Olennaista on se, että kyseessä on harvinainen yhden geenin määräämä sairaus, jota esiintyy suomalaisväestössä suhteellisesti enemmän kuin muissa väestöissä, ja että kussakin taudissa sama ja samaa alkuperää oleva geenivirhe aiheuttaa valtaosan tautitapauksista tai jopa kaikki. Käsitteeseen kuuluu myös se, että eräät

muissa maissa yleiset periytyvät sairaudet ovat suomalaisväestössä hyvin harvinaisia tai puuttuvat kokonaan. Usein mainittu esimerkki tällaisesta sairaudesta on fenyylketonuria. On tärkeä kuitenkin muistaa, että suurin osa suomalaisväestössä esiintyvistä periytyvistä sairauksista on meillä yhtä yleisiä tai harvinaisia kuin muuallakin.

Tautiperintöömme voidaan nykyisin laskea kuuluvaksi 36 sairautta (TAULUKKO) (Norio 2003c), jotka esitetään usein ns. Perheentuvan portaina (Norio 2003a, Kere ym. tässä numerossa). Niissä porrasaskelman pystyviiva osoittaa vuoden, jonka aikana taudista ilmestyi ensimmäinen suomalainen lääketieteellinen julkaisu. Tautiperinnön sairauksista suurin osa on autosomissa peittyvästi periytyviä, mutta mukaan mahtuu myös muutama autosomissa vallitsevasti ja X-kromosomissa periytyvä sairaus. Sairauksista noin neljännes ilmenee keskushermosto-oirein. Joukkoon mahtuu monia kasvuhäiriöitä, silmäsairauksia, aineenvaihdunnan häiriöitä sekä sikiöaikana letaaleja sairauksia. Niiden kliinisen oirekuvan luonnehtimista seurannut molekyylogeneettinen selvitystyö on johtanut siihen, että kaikkien tautien taustalla oleva virheellinen geeni on nyt tunnistettu. Viimeisin näistä, PEHO-oireyhtymän geeni, löydettiin vasta aivan hiljattain (Anttonen ym., julkaisematon havainto).

## Tautigeenien etsiminen

Suurin osa tautiperinnön tautien takana olevista geeneistä on tunnistettu niin sanotun positionaalisen kloonauksen avulla, eli tarkoituksena oli aluksi selvittää tautigeenin sijainti kromosomistossa. Kun nämä tutkimukset aloitettiin Leena Palotien tutkimusryhmässä Kansanterveyslaitoksessa 1980-luvun loppupuolella, käytettävissä oli työläs menetelmä, katkoskirjoanalyysi (restriction fragment length polymorphism analysis, RFLP) ns. Southern-hybridisaation avulla. Tutkimusta varten tarvittiin suuri määrä DNA:ta potilaista ja heidän perheenjäsenistään. Tämän johdosta potilaista jouduttiin usein perustamaan solulinjat, joista DNA sitten eristettiin.

Hybridisaatio tehtiin radioaktiivisesti leimautulla koettimella, ja kaikkienensa yhden DNA-merkin tulosten saamisessa saattoi mennä viikkoja.

Vuonna 1990 alkoi ihmisen genomien kartoitusprojekti, jonka tuomia uusia mahdollisuuksia ja työkaluja otettiin aktiivisesti käyttöön Leenan laboratoriossa. Tuolloin mm. aloitettiin perimässä sijaitsevien erittäin informatiivisten toistojaksoalueiden (ns. mikrosatelliitti-DNA-merkit) tutkiminen polymeerasiketjureaktion avulla. Tämän seurauksena DNA:ta ei enää tarvittu kuin muutama nanogramma tutkittavaa DNA-merkkiä kohden ja tuloksia saatiin parissa päivässä.

Edellä kuvatuilla menetelmillä jouduttiin usein tutkimaan joitakin satoja DNA-merkkejä, jotta tautigeenin sijainti kromosomistossa pystyttiin selvittämään. Menetelmien kehittyminen on kahtena viime vuosikymmenenä ollut huimaa, ja viimeisimmät tautiperinnön tautien geenit on löydetty käyttämällä hyväksi ns. SNP-DNA-merkkejä eli yhden emäksen muutoksia perimässä. SNP-DNA-merkit voidaan analysoida mikrosirumenetelmällä, jolloin on samalla kertaa mahdollista saada tulokset esimerkiksi 370 000 DNA-merkistä. Tämä edistysaskel on mahdollistanut sen, ettei tutkittavana välttämättä tarvitse enää olla laajaa perheaineistoa, vaan riittää pelkästään potilaiden DNA:n tutkiminen.

Genomiprojektin tuloksena on kertynyt tietoa siitä, mitä geenejä milläkin kromosomialueella sijaitsee. Kun kromosomipaikka on tunnistettu, on voitu valita tietokannoista ehdokasgeenejä lisätutkimuksia varten ja sen myötä selvittää, mikä geeneistä sisältää kyseisen taudin aiheuttavan geenivirheen. Nykyään tautigeeni ja taudin aiheuttava geenivirhe voi löytyä jopa muutamassa kuukaudessa, kun aiemmin kyseessä oli lähes aina vuosien projekti.

Leena Palotien ryhmässä tai yhteistyössä hänen kanssaan tunnistettiin 15 tautiperinnön geeniä. Riippumatta siitä, kuinka kauan tautigeenin paikan selvittäminen tai geenivirheen tunnistaminen vei, Leena oli aina kannustava, innostui kovasti kaikista löydöksistä ja suunnitteli mahdollisimman pian kyseiseen gee-

niin ja proteiiniin liittyviä jatkotutkimuksia, jotta ymmärrettäisiin, miksi juuri tuon tietyn geenin virhe johtaa kyseiseen taudinkuvaan. Esittelemme seuraavassa lyhyesti muutamia tautiperinnön sairauksia.

## AGU-tauti

Aspartyyli-glukosaminuria eli AGU-tauti on ensimmäinen spesifinen aineenvaihduntahäiriö, joka on osoitettu merkittäväksi kehitysvammaisuuden aiheuttajaksi maassamme. Taudinkuvaa hallitsee lapsuusiässä alkava ja vähitellen etenevä psykomotorinen taantuminen. Potilaiden elinikä on keskimäärin 30 vuotta. AGU-tautigeeni oli ensimmäinen tautiperinnön geeni, joka tunnistettiin Leena Palotien ryhmässä. Sen metsästyksessä ei tarvinnut soveltaa edellä kuvattua paikkaan perustuvaa kloonausta. Geenin löytämisessä auttoi tieto, että taudissa esiintyvä kertymämateriaali, aspartyyli-glukosamiini, oli tunnistettu potilaiden virtsasta 1960-luvun lopulla (Palo ja Autio 1972). Tähän substraattiin perustui entsyymiaktiivisuusmääritys, jonka avulla liukoista aspartyyli-glukosaminidaasi-entsyymiä (AGA) saatiin puhdistettua suuria määriä veren valkosoluista (Halila ym. 1991). Trypsiinipilkkomisella saatujen peptidien aminohapposekvenssien perusteella tuotettiin oligonukleotideja. Niiden avulla metsästettiin sitten cDNA-kirjastoista AGA-klooneja, jotka yhdistettiin entsyymiä koodaavaksi cDNA:ksi, ja tunnistettiin AGU-potilaan geenissä olevat mutaatiot (Ikonen ym. 1991). Tutkijoiden onneksi AGU<sub>Fin</sub>-mutaatioksi nimetty suomalaisen valtamutaatio (**TAULUKKO**) aiheutti paitsi entsyymiaktiivisuuden romahtamisen myös polypeptidiketjun laskostumisessa merkittävän muutoksen rikkisillan puuttumisen takia. Näin saatiin arvokasta tietoa proteiinin rakenteesta ja toiminnasta. Leenan ryhmä yhteistyökumppaneineen eteni AGU-taudin tutkimuksessa mutaatioiden tunnistuksen jälkeen edelleen merkittäviin jatkolöydöksiin, mm. proteiinin kolmiulotteisen kiderakenteen ratkaisemiseen (Oinonen ym. 1995), taudin hiirimallin luomiseen ja geenihoidokokeiluihin tässä mallissa (Peltola ym. 1998).

## Neuronaaliset seroidilipofuskiinoosit

Neuronaaliset seroidilipofuskiinoosit eli NCL-taudit ovat ryhmä yleensä lapsuusiässä ilmeneviä, peittyvästi periytyviä, hermosoluja rappeuttavia sairauksia, joille on luonteenomaista seroidin ja lipofuskiinin kertyminen soluihin, erityisesti hermosoluihin. Ne ovat oirekvaltaan monimuotoisia, mutta kaikille alatyypeille luonteenomaisia piirteitä ovat henkinen ja motorinen taantuminen, epileptiset kohtaukset, näkökyvyn heikkeneminen ja ennenaikainen kuolema. Kliinisen oirekuvan ja molekyylogeneettisten löydösten perusteella on tunnistettu ainakin kymmenen eri NCL-tautimuotoa, joita yksinkertaisuuden vuoksi on tapana kutsua niiden geenipaikan mukaisilla symboleilla *CLN1–CLN10* (Kohlschütter ja Schulz 2009). Taustalla olevista geeneistä on toistaiseksi tunnistettu kahdeksan. Neljän NCL-tautimuodon (*CLN1*, *CLN3*, *CLN5* ja *CLN8*) katsotaan kuuluvan suomalaisen tautiperintöön (Norio 2003c).

**Infantiilinen neuronaalinen seroidilipofuskiinoosi (INCL) eli CLN1-tauti** kuvattiin Suomessa ensimmäisen kerran vuonna 1973 (Santavuori ym.). Taudinkuvaa luonnehtivat 6–12 kuukauden iässä ilmenevä lihasvelttous, psykomotorinen taantuminen, epileptiset kohtaukset ja näön heikkeneminen. Taantuminen on nopeaa, ja potilaat menehtyvät keskimäärin runsaan kymmenen vuoden ikäisinä. INCL-tautigeeni oli ensimmäinen geeni, jota Leena Palotien ryhmä ryhtyi etsimään ns. paikkaan perustuvan kloonauksen kautta työstä RFLP-menetelmää soveltaen. Kun geeni oli paikannettu kromosomiin 1p32 (Järvelä ym. 1991), tarvittiin vielä neljän vuoden kova työ, ennen kuin etsitty geeni löytyi. Sen todettiin koodaavan lysosomaalista entsyymiä palityyliproteiinitioesteraasi 1:tä (PPT1) (Vesa ym. 1995). Suomalaisista potilaista 98 %:lla on sama aminohappomuutoksen aikaansaava pistemutaatio (**TAULUKKO**). *CLN1*-geenissä tunnetaan nykyisin lähes 50 mutaatiota ([www.ucl.ac.uk/ncl/cln1.shtml](http://www.ucl.ac.uk/ncl/cln1.shtml)). Mielenkiintoista on, että geenin mutaatiot voivat johtaa paitsi tyyppilliseen INCL-tautiin myös myöhäisellä lapsuusiällä, nuoruusiässä tai vasta aikuise-

**TAULUKKO.** Suomalaisen tautiperinnön sairaudet. Ne taudit, joiden taustalla oleva geeni tunnistettiin Leena Palotien ryhmässä tai yhteistyössä hänen kanssaan, on korostettu värillä. Taudit on esitetty aikajärjestyksessä sen mukaan, milloin niistä julkaistiin ensimmäinen suomenkielinen artikkeli.

TAUTI		MOLEKYYLIGENETIIKKA		YLEISYYS
NIMI ja OMIM-numero <sup>1</sup>	Taudin luonne	Geeni ja geenituote <sup>2</sup>	Valtamutaatio ja sen prosenttiosuus <sup>3</sup>	Taudin arvioitu kantajuus <sup>4</sup>
Synnynnäinen nefroosi CNF 256300	Sikiöaikana alkava vastasyntyneen nefroosi, iso istukka, proteinuria, turvotukset	<i>NPHS1</i> , nefriini	c.121_122delCT (p.L41fs); 78 % p.R1109X; 16 %	1:45
Cornea plana congenita (CNA2) 217300	Synnynnäinen heikkonäköisyys, sarveiskalvon kaarevuus pienentynyt, samentumia	<i>CNA2</i> , keratokaani	p.N247S; 100 %	1:180
B <sub>12</sub> -vitamiinin malabsorptio 261100	B <sub>12</sub> -vitamiinin imeytymisen häiriö, anemia	<i>CUBN</i> , kubiliini	p.P1297L; 91 %	1:130
Unverricht–Lundborgin tauti (EPM1) 254800	Etenevä myokloninen epilepsia, ensioireet 6–16 vuoden iässä	<i>CSTB</i> , kystatiini B	12 emäksen ekspansio promoottorialueella; 98 %	1:65
Retinoskiisi <sup>5</sup> (RS1) 312700	Keskivaikea etenevä näkövamma, verkkokalvomuutoksia	<i>RS1</i> , retinoskiisi	p.E72K; 70 % p.G109R; 19%	–
APECED 240300	Monioireinen endokrinopatia, johon liittyy sieni-infektioita ja ektodermaalaisia muutoksia	<i>AIRE</i> , autoimmuuniregulaattori	p.R257X; 82 %	1:90
Synnynnäinen kloridiripuli (CCD) 214700	Vastasyntyneen vetinen ripuli, kloridin imeytymisen häiriö	<i>SLC26A3</i>	p.V317del; 98 %	1:95
Nonketoottinen hyperglysemia (NKH) 605899	Vastasyntyneen kouristelu	<i>GLDC</i> , glysiini-dekarboksylaasi	p.S564I; 48 % p.G761R; 30 %	1:120
Lysinuurinen proteiini-intoleranssi (LPI) 222700	Proteiiniaversio, kasvuhäiriö, osteoporoosi, ammoniakkimyrkytys	<i>SLC7A7</i>	c.1181-2A>T; 100 %	1:140
Synnynnäinen laktaasinpuutos (CLD) 223000	Vastasyntyneen vaikea, vetinen ripuli, paino ei nouse	<i>LCT</i> , laktaasi	p.Y1390X; 90 %	1:130
Aspartyyli-glukosaminuria (AGU) 208400	Kehitysvammaisuus, lysosomikertymä, ensioireet 2–4 v:n iässä	<i>AGA</i> , aspartyyli-glukosaminidaasi	p.C163S; 98 %	1:65
Usherin oireyhtymä, tyyppi III (USH3) 276902	Synnynnäinen kuulovika ja myöhempi näkövamma	<i>USH3A</i> , klariini	Y176X; 94 %	1:140
Hakolan tauti (PLOS1) 221770	Luuston kystia ja aikuisiän psyyken muutoksia, dementia	<i>TYROBP</i> , DNAX-activation protein 12	Ex1-Ex4 deletio; 100 %	1:170
Meretojan tauti, suomalainen amyloidoosi (FAF) <sup>6</sup> 105120	Aikuisiässä alkava silmän sarveiskalvon samentuma, hitaasti vaikeutuva näkövammaisuus	<i>GSN</i> , gelsoliini	p.D187N; 100 %	–
Mulibrey-nanismi (MUL) 253250	Sikiökaudella alkava kasvuhäiriö, restriktiivinen perikardiitti, silmänpohjamuutoksia	<i>TRIM37</i>	c.493-2A>G (R166fs); 98 %	1:100
Rusto-hiushypoplasia (CHH) 250250	Luuston kasvuhäiriö, aikuispituus 122–131 cm, soluvälitteisen immuunivasteen häiriöitä	<i>RMRP</i> , RNA-processing endoribonuclease	70A>G; 90 %	1:75
Juveniili NCL (JNCL, CLN3) 204200	Sokeuteen johtava näön huononeminen, ilmaantumisia 4–7 v, psykomotorinen taantuminen, epilepsia	<i>CLN3</i>	g.6060-7025del; 90 %	1:70
Diastrofinen dysplasia (DTD) 222600	Vaikea deformatiivinen kasvuhäiriö, ilmenee jo vastasyntyneellä	<i>SLC26A2</i> , sulfaatinkuljettaja	c.-26+2T>C; 91 %	1:75
HOGA 258870	Lapsuudessa ilmaantuva hämäräsokeus johtaa näkövammaisuuteen, aminohappohäiriö	<i>OAT</i> , Ornitiiniamino-transferaasi	p.L402P; 87 %	1:140
INCL, CLN1 256730	Etenevä keskushermoston taantuminen, ensioireet 6–12 kk:n iässä	<i>PPT1</i> , palmityyliproteiini-1-ostaasi	p.R122W; 98 %	1:60

Jatkuu seuraavalla sivulla

TAUTI		MOLEKYYLIGENETIIKKA		YLEISYYS
NIMI ja OMIM-numero <sup>1</sup>	Taudin luonne	Geeni ja geenituote <sup>2</sup>	Valtamuutaatio ja sen prosenttiosuus <sup>3</sup>	Taudin arvioitu kantajuus <sup>4</sup>
Koroideremia <sup>5</sup> (CHM) 303100	Silmän verkko- ja suonikalvon rappeutuminen, alkaa hämäräsokeutena, näön menetys aikuisiässä	<i>CHM</i> , REP1, Rab-proteiini	c.1639+2insT; noin 80 %	–
Meckelin oireyhtymä (MKS1, MKS6) 249000, 612284	Munuaisten monirakkulatauti, keskushermostoputken sulkeutumishäiriö, polydaktylia	<i>MKS1</i>  <i>CC2D2A (MKS6)</i>	c.1408-7_35del (G470fs); 70 % suomalaisista tapauksista c.1762C>T (V587fs); 20 % suomalaisista tapauksista	1:60
MEB 253280	Synnynnäinen lihasvelttaus, silmäoireet, kehitysvamma	<i>POMGnT1</i>	c.1539+1G>A (L472_H513del); 99 %	1:160
Sallan tauti 269920	Kehitysvammaisuus, ataksia, lysosomikertymä, (siaalihappo)	<i>SLC17A5</i> , sialliini	p.R39C; 95 %	1:90
Hydroletalusoireyhtymä 236680	Hydrannion, aivojen epämuodostuma, polydaktylia, keuhkojen poikkeava lohkoisuus	<i>HYLS1</i>	p.D211G; 100 %	1:75
Lapsuusiän NCL-variantti (vLINCL, CLN5) 256731	Leikki-ikä kehitysviive, näköhäiriö, kouristukset	<i>CLN5</i>	p.Y392X; 94 %	1:120
Cohenin oireyhtymä 216550	Lihavelttous, näkövamma, lievä kehitysviive	<i>COH1</i>	c.3348_3349delCT (C1117fs); 76 %	1:160
IOSCA-oireyhtymä 271245	Lapsuusiän ataksia, kouristuskohtaukset, kuulovamma, silmälihaksen velttaus	<i>C10ORF2</i> , Twinkle ja Twinky	p.Y508C; 99 %	1:180
Letaali synnynnäinen kontraktuuraoireyhtymä (LCCS1) <sup>7</sup> 253310	Sikiön hydropsia, artrogrypoosi, motoneuronien tuhoutuminen selkäytimen etusarvessa	<i>GLE1</i>	p.T144_E145insPFQ; 98 %	1:90
RAPADILINO-oireyhtymä 266280	Sikiökaudella alkava kasvuhäiriö, varttinäläisyys ja polven aplasia, ripulitaipumus	<i>RECQL4</i> , RECQL4-helikaasi	c.1390+2delT (p.A420_A463del); 85 %	1:140
Pohjoinen epilepsia (EPMR, CLN8) 600143	Epilepsia ja etenevä kehitysvammaisuus, ensioireet 6–10 v:n iässä	<i>CLN8</i>	p.R24G; 99 %	–
Tibiaalinen lihasdystrofia (TMD) <sup>6</sup> 600334	Aikuisiässä ilmenevä nilkan heikkous, joka johtuu säären etuosan lihaksiston etenevästä surkastumisesta; kävelykyky yleensä säilyy	<i>TTN</i> , titiini	g.293269-293279 delinsTGAAAGAAA- AAA; 100 %	1:2000
PEHO-oireyhtymä <sup>8</sup> 260565	Vastasyntyneen lihasvelttaus, kouristukset ja kehitysviive, pikkuaivoataksia	–	–	1:130
FSH-RO 233300	Hypergonadotrooppinen munasarjojen toimintahäiriö naisilla, spermato-geenien vaihteleva häiriö miehillä	<i>FSHR</i> , FSH-reseptori	p.A189V; 100 %	1:90
Letaali selkäytimen etusarvitauti (LAAHD) <sup>7</sup> 611890	Sikiön selkäytimen etusarven vialliset liikehermosolut	<i>GLE1</i>	p.T144_E145insPFQ; 50 % p.V617M; 25 % p.I684T; 25 %	–
Letaali maitohappoasidoosi (GRACILE-oireyhtymä) 603358	Vaikea sikiöaikainen kasvuhäiriö, asidoosi	<i>BCS1L</i>	p.S78G; 100 %	1:105

<sup>1</sup> OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man -tietokanta

<sup>2</sup> Mikäli geenituotteen toiminta on tuntematon, tuotetta kutsutaan geenin nimellä

<sup>3</sup> Tiedot muista mutaatioista löytyvät tietokannasta [www.findis.org](http://www.findis.org)

<sup>4</sup> Luvut (Kestilä ja Aula 2006)

<sup>5</sup> Periytyy X-kromosomissa

<sup>6</sup> Periytyy autosomissa vallitsevasti

<sup>7</sup> LCCS ja LAADH johtuvat saman geenin mutaatioista

<sup>8</sup> Geenilöytö vielä julkaisematon

## YDINASIAT

- ▶ Suomalaisen tautiperinnön sairaudet ovat harvinaisia yhden geenin määräämiä sairauksia, joita esiintyy Suomessa suhteellisesti enemmän kuin muissa väestöissä.
- ▶ Kaikkien tautiperintöme sairauksien geenit ja mutaatiot on tunnistettu.
- ▶ Suuri osa näistä taudeista aiheutuu yhdestä tai muutamasta valtamutaatiosta, ja monet näistä johtavat vain yhden aminohapon muutokseen geenituotteessa.
- ▶ Geenitesti voi tarkentaa näiden potilaiden diagnoosia ja ennustetta ja auttaa perinnöllisyysneuvonnassa.
- ▶ Tulevaisuuden haasteena on selvittää, kuinka geenivirhe johtaa kliiniseen tautiin ja voidaanko tätä tietoa hyödyntää hoidossa.

na ilmenevään NCL-tautiin. PPT1-entsyymi katalysoi palmitaattirasvahappojen poistoa valkuaisaineista, mutta INCL-taudin kehittymisen kannalta keskeiset kohdeproteiinit ovat edelleen tuntemattomia.

**CLN5-tauti** on toinen neljästä tautiperintömme NCL-sairaudesta, jonka taustalla olevan geenin löytymisestä saamme kiittää Leena Palotien tutkimusryhmää. Jo varhain oli ilmeistä, että Suomessa esiintyi myöhäisellä lapsuusiällä ilmenevä NCL-muoto, joka erosi ns. klassisesta lapsuusiän NCL:stä (CLN2) myöhäisemmän alkamisien ja taudin hitaamman etenemisen perusteella (Santavuori ym. 1982). Sittenmin on osoittautunut, että tämä ns. suomalainen lapsuusiän NCL-variantti (vLINCL) on yksi monista LINCL:n varianttimuodoista (Kohlschütter ja Schulz 2009). CLN5 on huomattavasti harvinaisempi sairaus kuin CLN1. Se ilmenee 4–7 vuoden iässä psykomotorisen taantumisen oirein ja näön heikkenemisenä. Tauti johtaa syvään kehitysvammaisuuteen ja sokeuteen sekä kuolemaan 2316 15–30 vuoden iässä. CLN5-geenin paikannuk-

nessa hyödynnettiin jo polymeraasiketjureaktioon perustuvia mikrosatelliitti-DNA-merkkejä sekä ns. kytKentäepätasapainoa. Geenin paikannus kromosomiin 13q22 vahvisti CLN5- ja CLN2-tautimuotojen kliiniseen kuvaan perustuvan erottamisen (Savukoski ym. 1994). CLN5-geeni (Savukoski ym. 1998) koodaa kuten CLN1 lysosomaalista valkuaisainetta, mutta sen toimintaa ei tunneta. Suomalainen valtamutaatio on kahden emäksen deleetio, joka johtaa lukukehyyksen muutokseen ja lyhentyneen valkuaisaineen muodostumiseen (TAULUKKO). Se selittää 94 % kaikista CLN5-geenivirheistä Suomessa. Yhteensä geenissä tunnetaan lähes 30 mutaatiota ([www.ucl.ac.uk/ncl/cln5.shtml](http://www.ucl.ac.uk/ncl/cln5.shtml)). Myös CLN5-geenin mutaatiot voivat johtaa joko lapsuudessa tai vasta aikuisällä ilmenevään NCL-tautiin.

**CLN3- ja CLN8-tauti.** Nuoruusiässä alkavan CLN3:n laskeminen mukaan suomalaisen tautiperintöön on joskus kyseenalaistettu, sillä tämä tauti on suhteellisen tavallinen NCL-muoto myös muissa väestöissä. CLN3:n taustalla on tuntemattomalla tavalla toimivaa lysosomaalista kalvoproteiinia koodittavan CLN3-geenin virheitä. Niistä tavallisin on noin 1 000 emäsparin kokoinen deleetio, joka on todettavissa noin 90 %:ssa suomalaispotilaiden CLN3-geeneistä ja noin 80 %:ssa CLN3-geeneistä maailmassa.

Neljäs ”suomalainen NCL” eli CLN8 kuvattiin ensin nimellä pohjoisen epilepsia kainuulaisissa perheissä (Hirvasniemi ym. 1994), ja se liitettiin vasta myöhemmin neuronaalisten seroidilipofuskinoosien tautiryhmään (Herva ym. 2000). CLN8-geeni koodittaa solulimakalvostossa tuntemattomalla tavalla toimivaa kalvoproteiinia (Ranta ym. 1999). Suomalaiset potilaat ovat yhtä lukuun ottamatta homotsygootteja valtamutaation suhteen. Muissa väestöissä CLN8-geenissä on todettu useita muita mutaatioita ([www.ucl.ac.uk/ncl/cln8.shtml](http://www.ucl.ac.uk/ncl/cln8.shtml)), jotka aiheuttavat vaikeamman muodon, lapsuusiän NCL-variantin.

NCL-geenien löytymisen jälkeen on niiden koodittamien valkuaisaineiden toiminnan ja tauteihin liittyvien perusmekanismien selvittämiseksi tehty paljon työtä solu- ja eläinmallien avulla. Esimerkiksi Leena Palotien ryhmä

yhteistyökumppaneineen on tehnyt CLN1- ja CLN5-taudeille hiirimallit (Kopra ym. 2004, Jalanko ym. 2005) ja luonnehtinut niiden avulla hermosolujen kuolemaan liittyviä molekyylireitettä (von Schantz ym. 2008). Kaikesta työstä huolimatta vieläkään ei ymmärretä sitä, miten näiden valkuaisaineiden puutteellinen toiminta johtaa eri NCL-tautimuotoihin (Jalanko ja Brulke 2009). Valkuaisaineiden toiminnan on arvioitu liittyvän yhteisiin molekyyli-tason mekanismeihin, mutta tämän oletuksen osoittaminen oikeaksi vaatii vielä jatkotutkimuksia. Mahdollisen NCL-geenien toiminnallisen yhteyden vuoksi Leena piti NCL-tauteja mallina monitekijäisille sairauksille, ja ne olivat hänen sydäntään lähellä vielä senkin jälkeen, kun hän siirtyi tutkimaan enimmäkseen monitekijäisiä tauteja.

## Sikiöaikana letaalit taudit

**Meckelin oireyhtymän (MKS) ja hydroletalusoireyhtymän (HLS)** geenien etsimisen Leena Palotie aloitti 1990-luvun puolivälissä perinnöllisyyslääkäri Riitta Salosen kanssa käyttämällä paikkaan perustuvaa kloonausta. Meckelin oireyhtymälle tyypillisiä löydöksiä ovat polykystiset munuaiset, keskushermoston sulkeutumishäiriö ja maksan fibroottiset muutokset (Salonen 1984), kun taas hydroletalusoireyhtymän tyypilliset piirteet ovat vesipäisyys, aivojen keskiviivarakenteiden puutos sekä usein lapsiveden erittäin runsas määrä (Salonen ym. 1981). Molemmissa oireyhtymissä esiintyy lisäksi ylimääräisiä sormia ja varpaita. MKS ja HLS voidaan havaita jo ensimmäisen raskauskolmanneksen loppupuolella tehtävässä kaikututkimuksessa. Koska taudit johtavat aina kuolemaan joko raskausaikana tai pian syntymän jälkeen, raskaudet lähes poikkeuksetta keskeytetään diagnoosin varmistumisen jälkeen.

**MKS-geeniä** etsittäessä kävi ilmi, että tauti on maailmanlaajuisesti heterogeeninen. Vähitellen myös Leenalla ja tutkimusryhmällä heräsi epäily siitä, että Suomessakin tauti aiheutuisi useamman geenin virheistä. Tämä varmistui, kun *MKS1*-geeni vuonna 2006 tunnistettiin ja havaittiin, että vain noin 70 %

suomalaisista MKS-tapauksista selittyi tämän geenin virheillä. Näistä potilaista valtaosalla oli 29 emäksen introninen deleetio, joka johtaa silmukoitumisvirheeseen, ja sen seurauksena muodostuu liian lyhyt valkuaisaine (**TAULUKKO**) (Kyttälä ym. 2006). Kyseistä mutaatiota sekä lukuisia erilaisia geenivirheitä on löydetty ulkomaalaisilta MKS-potilailta, kun taas Suomessa valtamutaation lisäksi on löytynyt vain kaksi muuta geenivirhettä (Tallila ym. 2009). Toinen valtageeni suomalaisten MKS-tapausten aiheuttajana, *MKS6*-geeni (*CC2D2A*), tunnistettiin vuonna 2008 (Tallila ym.). Tämän geenin sijainti kromosomistossa selvitetiin käyttämällä SNP-DNA-merkkejä ja tutkimalla ainoastaan MKS-potilaiden DNA:ta. *MKS6*-geenissä yhden emäksen muutos saa aikaan silmukoitumisvirheen, ja se johtaa lyhentyneen valkuaisaineen muodostumiseen (**TAULUKKO**). Tämä geenivirhe löydettiin noin 20 %:lta suomalaisista MKS-potilailta. Myös *MKS6*-geenistä on löytynyt mutaatioita ulkomaalaisilta MKS-potilailta, mutta edellä mainittua mutaatiota on löydetty vain suomalaisilta. Sikiön ilmiäisen perusteella ei ole mahdollista erottaa, aiheutuuko oireyhtymä *MKS1*- vai *MKS6*-geenistä vai vielä tuntemattomasta geenistä. Nykyään tiedetään, että MKS-tapaukset aiheutuvat Suomessa ainakin neljän eri geenin virheistä. *MKS*-geenit koodaavat proteiineja, jotka liittyvät värekarvojen (cilium) toimintaan, ja näin ollen Meckelin oireyhtymä on ns. siliopatia. *MKS*-sikiöiden ihon fibroblastisoluista puuttuvat kokonaan värekarvat, joten kyseessä lienee vaikein siliopatian muoto (Tallila ym. 2008).

**Hydroletalusoireyhtymän** aiheuttajaksi paljastui aminohappomuutos *HYLS1*-geenissä (**TAULUKKO**). Kaikki suomalaiset *HLS*-potilaat ovat homotsygootteja kyseisen mutaation suhteen (Mee ym. 2005). Suomalaista valtamutaatiota tai muita *HYLS1*-geenin mutaatioita ei ole löydetty ulkomaalaisilta potilailta, vaikka ilmiäsu on ollut hyvinkin *HLS*:n kaltainen. *MKS*-proteiinien tavoin *HYLS1*-proteiinin tiedetään liittyvän värekarvojen toimintaan (Dammermann ym. 2009), joten myös *HLS* on siliopatia. *HLS*-potilailla värekarvat ovat kuitenkin olemassa (Honkala ym., julkaisema-

ton havainto), mutta ne eivät todennäköisesti pysty toimimaan normaalisti.

**Letaali synnynnäinen kontraktuuraoireyhtymä (LCCS, Hervan tauti) ja letaali selkäytimen etusarven tauti (LAAHD, Vuopalan tauti)** ovat vakavia liikehermosairauksia (Herva ym. 1985, Vuopala ym. 1995). Leena Palotie tutki niitä yhdessä patologi Riitta Hervan kanssa. Epäily LCCS:stä herää jo raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, kun ultraäänellä havaitaan sikiön täysi liikkumattomuus. Tämän tiedetään johtuvan selkäytimen etusarven motoneuronien lähes täydellisestä puuttumisesta. Lisäksi ultraäänikuvauksessa havaitaan mm. raajojen jäykistyminen virheasentoihin. LCCS:ää sairastava sikiö kuolee aina 32. raskausviikkoon mennessä, mutta nykyisin päädytään lähes aina raskauden keskeytykseen diagnoosin varmistuttua. LAAHD:ssä oireet ovat samantyyppiset kuin LCCS:ssä mutta jonkin verran lievemmat. LCCS:n aiheuttava geeni tunnistettiin positionaalisen kloonauksen avulla. *GLE1*-geenin introninen emäsmuutos johtaa uuden silmukoitumispaikan syntymiseen, minkä seurauksena *GLE1*-pölypeptidiin tulee kolme ylimääräistä aminohappoa (**TAULUKKO**). Valtamutaation osuus on LCCS:ssä 98 %. Kun *GLE1*-geeni tutkittiin LAAHD-tapauksissa, todettiin, että jokainen niistä on heterotsygootti valtamutaation suhteen ja toisena mutaationa on aminohappomuutos (**TAULUKKO**). Tämä selittää jonkin verran lievemmän taudinkuvan (Nousiainen ym. 2008). *GLE1*-proteiini on mukana useissa keskeisissä solun toiminnoissa. Se osallistuu lähetti-RNA:n kuljetukseen tumasta soluliimaan sekä proteiinisynteesin aloitukseen ja lopetukseen. Vielä ei kuitenkaan tiedetä, miksi LCCS- ja LAAHD-potilailla juuri motoneuronit vioittuvat vakavimmin, kun *GLE1*-proteiini on viallinen.

## Tautiperinnön muuttunut diagnostiikka

Molekyyligenetiikan saavutukset ovat mullistaneet tautiperinnön sairauksien diagnostiikan. Vaikka ensisijainen diagnoosi perustuu edelleen kliiniseen kuvaan, on sen varmista-

minen geenitutkimuksin mahdollista kaikilla näitä potevilla suomalaisilla. Valtamutaatioiden olemassaolo helpottaa ratkaisevasti juuri tautiperintömme sairauksien diagnostiikkaa toisin kuin muissa perinnöllisissä sairauksissa, joissa kultakin potilaalta löytyy useasti oma, ”yksityinen” mutaatio. Esimerkiksi AGU- ja INCL-taudeissa valtamutaation osuus on 98 %, vLINCL-taudissa 94 % ja hydroletalusoireyhtymässä 100 %. Kaikkiin tautiperinnön valtamutaatioihin on tarjolla kaupallinen diagnostinen tutkimus, ja vain harvoin täytyy pyytää apua perustutkimuslaboratorion puolelta. Yksittäisten valtamutaatioiden tunnistus on myös suhteellisen edullista, mikä lisää näiden tutkimusten käyttökelpoisuutta.

Myös tautigeenien kantajien löytäminen perheistä, joissa on diagnosoitu suomalaisen tautiperinnön sairaus, sekä näiden tautien sikiödiagnostiikka ovat helpottuneet geeni-diagnostiikan ansiosta. Alkuraskauden istukanäytteen geenitutkimus on nykyään suoraviivaisiin ja luotettaviin tapa osoittaa tai sulkea pois sikiön sairaus. Kantajadiagnostiikka tulee yleensä aiheelliseksi, kun potilaan lähisukulainen tarvitsee neuvoja perhesuunnittelussa. On tärkeää muistaa, että sekä kantaja- että sikiödiagnostisiin tutkimuksiin tulee aina liittää asianmukainen perinnöllisyysneuvonta.

Vaikka tautiperintömme sairaudet ovat maassamme suhteellisen yleisiä, ovat niitä sairastavat potilaat käytännön lääkärin työn näkökulmasta kuitenkin harvinaisia tapauksia. Yhteensä Suomessa syntyy vuosittain noin 60 lasta, joilla on, tai joilla myöhemmin ilmenee jokin suomalaisen tautiperinnön tauti. Terveyskeskuslääkäri ei välttämättä näe urallaan yhtään tällaista potilasta, mutta eri erikoisaloilla työskentelevät lääkärit voivat paitsi päästä diagnosoimaan uusia tapauksia myös hoitamaan näitä tauteja sairastavia. Perinnöllisyyslääketieteen erikoisalakseen valinneet tuskin voivat välttyä kohtaamasta näitä potilaita etenkin perinnöllisyysneuvontaan ja perhesuunnitteluun liittyvissä kysymyksissä. Kaikkien Suomessa toimivien lääkärin tulisi ainakin olla tietoisia väestöllemme ominaisista sairauksista, hallita perinnöllisyyden perussäännöt sekä ymmärtää molekyyligenetiikan



mahdollisuudet ja rajoitukset perinnöllisten sairauksien diagnostiikassa.

## Lopuksi

Tautiperintöömme luettavia sairauksia on tunnustettu vielä viime vuosikymmenen aikana, ja on mahdollista, että joukkoon tullaan liittämään vielä uusia sairauksia. Nykyisten tautiperinnön sairauksien molekyylogeneettinen tausta on selvitetty, mikä on olennaisesti muuttanut niiden diagnostiikkaa eri tasoilla. Geenien tunnistamisen kautta on päästy monien ihmiselimestön normaaliin toimintaan liittyvien mielenkiintoisten molekyyli-mekanismien jäljille. Osassa sairauksista on jo tehty havaintoja mutaatioiden ja solutason häiriöiden välillä. Mielenkiintoista on se, että moni valtamutaatioistamme johtaa vain yhden aminohapon muuttumiseen geenituotteessa. Siten se osoittaa tutkijalle toiminnallisesti tär-

keitä osia proteiineissa. Toinen aminohappomuutos samassa proteiinissa voi taas olla homotsygoottisenakin harmiton polymorfismi. Tulevaisuuden haasteena on selvittää, miten näiden geenien virheellinen toiminta johtaa potilailta havaittuun taudinkuvaan. Toivottavaa on, että edes joihinkin tauteihin voidaan tulevaisuudessa kehittää syihin pureutuvia hoitomuotoja. ■

**MARJO KESTILÄ, FT, dosentti, erikoistutkija**  
Terveystieteiden tutkimuskeskus, kansantautien ehkäisyosasto

**ELINA IKONEN, LT, akatemiaprofessori**  
Helsingin yliopisto, biolääketieteen laitos/anatomia

**ANNA-ELINA LEHESJOKI, LKT, professori, tutkimusjohtaja**  
Folkhälsan, perinnöllisyystieteen laitos, lääketieteellisen genetiikan osasto ja Helsingin yliopisto, neurotieteen tutkimuskeskus  
PL 63, 00014 Helsingin yliopisto

## Summary

### Finnish disease heritage

The Finnish disease heritage refers to rare hereditary diseases that occur in the Finnish population in a relatively larger proportion than in other populations. The genes underlying all of the 36 diseases of the disease heritage have been identified. Together with her group and collaborators, Leena Palotie identified 15 of these, and this review includes the description of some of these achievements. As a result of the so-called founder effect, one predominant mutation underlying these diseases occurs in our population, facilitating the diagnostics of these diseases in our country.

### KIRJALLISUUTTA

• Dammermann A, Pemble H, Mitchell BJ, ym. The hydrolethalus syndrome protein HYL5-1 links core centriole structure to cilia formation. *Genes Dev* 2009;23:2046–59.

• Halila R, Baumann M, Ikonen E, Enomaa N, Peltonen L. Human leucocyte aspartylglucosaminidase. Evidence for two different subunits in a more complex native structure. *Biochem J* 1991;276:251–6.

• Herva R, Leisti J, Kirkinen P, Seppänen U. A lethal autosomal recessive syndrome of multiple congenital contractures. *Am J Med Genet* 1985;20:431–9.

• Herva R, Tyynelä J, Hirvasniemi A, Syrjäkallio-Ylitalo M, Haltia M. Northern epilepsy: a novel form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain Pathol* 2000;10:215–22.

• Hirvasniemi A, Lang H, Lehesjoki AE, Leisti J. Northern epilepsy syndrome: an inherited childhood onset epilepsy with associated mental deterioration. *J Med Genet* 1994;31:177–82.

• Ikonen E, Baumann M, Grön K, ym. Aspartylglucosaminuria: cDNA encoding human aspartylglucosaminidase and the missense mutation causing the disease. *EMBO J* 1991;10:51–8.

• Jalanko A, Braulke T. Neuronal ceroid

lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793:697–709.

• Jalanko A, Vesa J, Manninen T, ym. Mice with Ppt1 $\Delta$  mutation replicate the INCL phenotype and show an inflammation-associated loss of interneurons. *Neurobiol Dis* 2005;18:226–41.

• Järvelä I, Schleutker J, Haataja L, ym. Infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (INCL, CLN1) maps to the short arm of chromosome 1. *Genomics* 1991;8:170–3.

• Kestilä M, Aula P. Suomalainen tautiperintö. Kirjassa: Aula P, Kääriäinen H, Palotie A (toim.). Perinnöllisyyslääketiede. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 219–36.

- Kohlschütter A, Schulz A. Towards understanding the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Brain Dev* 2009;31:499–502.
- Kopra O, Vesa J, von Schantz C, ym. A mouse model for Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, CLN5, reveals neuropathology associated with early aging. *Hum Mol Genet* 2004;13:2893–906.
- Kyttälä M, Tallila J, Salonen R, ym. MKS1, encoding a component of the flagellar apparatus basal body proteome, is mutated in Meckel syndrome. *Nat Genet* 2006;38:155–7.
- Mee L, Honkala H, Kopra O, ym. Hydrolethalus syndrome is caused by a missense mutation in a novel gene HYL51. *Hum Mol Genet* 2005;14:1475–88.
- Norio R, Perheentupa J, Nevanlinna HR. Hereditary diseases in Finland; rare flora in rare soil. *Ann Clin Res* 1973;5:109–41.
- Norio R. Finnish Disease Heritage I: characteristics, causes, background. *Hum Genet* 2003(a);112:441–56.
- Norio R. Finnish Disease Heritage II: population perhistory and genetic roots of Finns. *Hum Genet* 2003(b);112:457–69.
- Norio R. Finnish Disease Heritage III: the individual diseases. *Hum Genet* 2003(c);112:470–526.
- Nousiainen HO, Kestilä M, Pakkasjärvi N, ym. Mutations in mRNA export mediator GLE1 result in a fetal motoneuron disease. *Nat Genet* 2008;40:155–7.
- Oinonen C, Tikkanen R, Rouvinen J, Peltonen L. Three-dimensional structure of human lysosomal aspartylglucosaminidase. *Nat Struct Biol* 1995;2:1102–8.
- Palo J, Autio S. Aspartylglucosaminuria. *Duodecim* 1972;88:24–9.
- Peltola M, Kyttälä A, Heinonen O, ym. Adenovirus-mediated gene transfer results in decreased lysosomal storage in brain and total correction in liver of aspartylglucosaminuria (AGU) mouse. *Gene Ther* 1998;5:1314–21.
- Perheentupa J. Suomalainen tautiperintö kliinikon ja tutkijan kannalta. *Duodecim* 1972;88:1–3.
- Ranta S, Zhang Y, Ross B, ym. The neuronal ceroid lipofuscinoses in human EPMR and mnd mutant mice are associated with mutations in CLN8. *Nat Genet* 1999;23:233–6.
- Salonen R. The Meckel syndrome: clinicopathological findings in 67 patients. *Am J Med Genet* 1984;18:671–89.
- Salonen R, Herva R, Norio R. The hydrolethalus syndrome: delineation of a “new”, lethal malformation syndrome based on 28 patients. *Clin Genet* 1981;19:321–30.
- Santavuori P, Haltia M, Rapola J, Raitta C. Infantile type of so-called neuronal ceroid lipofuscinosis. 1. A clinical study of 15 patients. *J Neurol Sci* 1973;18:257–67.
- Santavuori P, Rapola J, Sainio K, Raitta C. A variant of Jansky-Bielschowsky disease. *Neuropediatrics* 1982;13:135–41.
- Savukoski M, Kestilä M, Williams R, ym. Defined chromosomal assignment of CLN5 demonstrates that at least four genetic loci are involved in the pathogenesis of human ceroid lipofuscinoses. *Am J Hum Genet* 1994;55:695–701.
- Savukoski M, Klockars T, Holmberg V, Santavuori P, Lander ES, Peltonen L. CLN5, a novel gene encoding a putative transmembrane protein mutated in Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nat Genet* 1998;19:286–8.
- von Schantz C, Saharinen J, Kopra O, ym. Brain gene expression profiles of Cln1 and Cln5 deficient mice unravels common molecular pathways underlying neuronal degeneration in NCL diseases. *BMC Genomics* 2008;28:9:146.
- Tallila J, Jakkula E, Peltonen L, Salonen R, Kestilä M. Identification of CC2D2A as a Meckel syndrome gene adds an important piece to the ciliopathy puzzle. *Am J Hum Genet* 2008;82:1361–7.
- Tallila J, Salonen R, Kohlschmidt N, Peltonen L, Kestilä M. Mutation spectrum of Meckel syndrome genes: one group of syndromes or several distinct groups? *Hum Mut* 2009;30:E813–30.
- Vesa J, Hellsten E, Verkruyse LA, ym. Mutations in the palmitoyl protein thioesterase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nature* 1995;376:584–7.
- Vuopala K, Ignatius J, Herva R. Lethal arthrogryposis with anterior horn cell disease. *Hum Pathol* 1995;26:12–9.

**SIDONNAISUUDET**

**MARJO KESTILÄ:** Ei sidonnaisuuksia  
**ELINA IKONEN:** Ei sidonnaisuuksia  
**ANNA-ELINA LEHESJOKI:** Ei sidonnaisuuksia