

KLINISEN TUTKIMUKSEN KESKUS
CLINICAL RESEARCH CENTER
CRC

TOIMINTAKERTOMUS 2010



SISÄLLYSLUETTELO:	sivu
1. Johtoryhmä	3
2. Tutkimusprojektijohtajat	3-4
3. Profili ja henkilökunta	5
4. Tieteellinen näkyvyys	5
5. Rahoitus 2010	6
6. Tutkimusprojektit 2010	6
- Terttu Harju	6-7
- Päivi Hägg ja Tiina Hurskainen	7-8
- Sohvi Hörkkö	8-9
- Tatu Juvonen	9-10
- Riitta Kaartenaho	11
- Antero Kesäniemi ja Olavi Ukkola	11-13
- Petri Lehenkari ja Siri Lehtonen	13-14
- Kari Majamaa ja Johanna Uusimaa	14-16
- Anne Remes	16-17
- Markku Savolainen	17-19
- Juha Tapanainen	19-20
- Kaisa Tasanen	20-21
7. Julkaisut vuodelta 2010	21-27

1. JOHTORYHMÄ:

Tatu Juvonen, CRC, kirurgia, operatiivinen tulosalue, johtaja
Tiina Hurskainen, CRC, OY, laboratoriopäällikkö

Kari Haukipuro, kirurgia, operatiivinen tulosalue
Sohvi Hörkkö, CRC, OY, diagnostiikan laitos/mikrobiologia
Antero Kesäniemi, sisätaudit, medisiininen tulosalue
Juha Korpelainen, PPSHP, hallinto
Petri Lehenkari, kirurgia, operatiivinen tulosalue
Kari Majamaa, neurologia, medisiininen tulosalue
Aino-Liisa Oukka, PPSHP, hallinto
Markku Savolainen, sisätaudit, medisiininen tulosalue
Juha Tapanainen, naistentaudit, lapset ja naiset tulosalue
Kaisa Tasanen-Määttä, ihotaudit, medisiininen tulosalue

2. TUTKIMUSPROJEKTIJOHTAJAT:

Terttu Harju

Oulun yliopistollinen sairaala
Keuhkosairaudet, medisiininen
tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
Puh. (08) 315 3688
E-mail terttu.harju@oulu.fi

Päivi Hägg ja

Tiina Hurskainen

Oulun yliopistollinen sairaala
Ihotaudit, medisiininen tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
Puh. (08) 315 3597 ja (08) 537 6300
E-mail paivi.hagg@ppshp.fi
E-mail tiina.hurskainen@oulu.fi

Sohvi Hörkkö

Oulun yliopistollinen sairaala
Kliinisen tutkimuksen keskus
Aapistie 5A
90220 OULU
Puh. (08) 537 5868
E-mail sohvi.horkko@oulu.fi

Tatu Juvonen

Oulun yliopistollinen sairaala
Kirurgia, operatiivinen tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
Puh.(08) 315 2330
E-mail tatu.juvonen@oulu.fi

Riitta Kaarteenaho

Oulun yliopistollinen sairaala
Keuhkosairaudet, medisiininen tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
Puh. (08) 315 5665
E-mail riitta.kaarteenaho@oulu.fi

Antero Kesäniemi ja

Olavi Ukkola

Oulun yliopistollinen sairaala
Sisätaudit, medisiininen tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
Puh. (08) 315 4100 ja (08) 315 4920
E-mail antero.kesaniemi@oulu.fi
E-mail olavi.ukkola@oulu.fi

Petri Lehenkari ja**Siri Lehtonen**

Oulun yliopistollinen sairaala
Kirurgia, operatiivinen tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
Puh. (08) 315 2857 ja (08) 537 6306
E-mail petri.lehenkari@oulu.fi
E-mail siri.lehtonen@oulu.fi

Kari Majamaa ja**Johanna Uusimaa**

Oulun yliopistollinen sairaala
Neurologia, medisiininen tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
puh. (08) 315 4526 ja (08) 315 5819
E-mail kari.majamaa@oulu.fi
E-mail johanna.uusimaa@ppshp.fi

Anne Remes

Oulun yliopistollinen sairaala
Neurologia, medisiininen tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
Puh. (08) 315 4245
E-mail anne.remes@oulu.fi

Markku Savolainen

Oulun yliopistollinen sairaala
Sisätaudit, medisiininen tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
Puh. (08) 315 4105
E-mail markku.savolainen@oulu.fi

Juha Tapanainen

Oulun yliopistollinen sairaala
Synnytys- ja naistentaudit, lapset ja nuoret tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
Puh. (08) 315 3172
E-mail juha.tapanainen@oulu.fi

Kaisa Tasanen-Määttä

Oulun yliopistollinen sairaala
Ihotaudit, medisiininen tulosalue
Kajaanintie 50
90220 OULU
Puh. (08) 315 3506
E-mail kaisa.tasanen@oulu.fi

3. PROFILI JA HENKILÖKUNTA

KLIINISEN TUTKIMUKSEN KESKUS (CRC) on sairaanhoitopiirin lääketieteellistä perustutkimusta tekevä yksikkö, jonka tehtävänä on tuottaa *pro gradu* tutkielmia, väitöskirjoja sekä ennen kaikkea korkeatasoisia tieteellisiä julkaisuja lääketieteen, biotieteiden ja ravitsemustieteiden alalta. Tutkimuskeskuksessa työskentelee useiden lääketieteenalojen erikoisasiantuntijoita tutkimusryhmineen. Yksikössä tehtävä tieteellinen tutkimustyö on laaja-alaista ja tietyillä aloilla kansainvälistä huipputasoa (mm. sydäntutkimus, alkoholitutkimus, neurotieteet).

Keskuksen menetelmällisiä painoalueita ovat erilaiset mikroskooppiset ja monipuoliset molekyyli-biologiset menetelmät sekä erilaisten solujen kasvatusmenetelmät (esim. kantasolut). Keskus pyrkii myös hyödyntämään perustutkimuksen tuloksia innovatiivisella tavalla kliinisesti sekä kaupallisesti. Keskuksessa on julkaistu patentti: FI 112825 (15.1.2004), EP 1 412 747 B1 (17.9.2008) otsikolla ”Method and antibody for detecting alcohol consumption”, jossa keksijöinä ovat Savolainen Markku, Hannuksela Minna, Liisanantti Marja ja Nissinen Antti. Keskuksen tutkijat ovat osallistuneet useisiin kansainvälisiin tieteellisiin oman alansa korkeatasoisiin konferensseihin, suorittaneet tukijavierailuja ulkomaille sekä saaneet ulkomaisia tutkijoita vieraakseen.

Keskuksessa työskentelevät tutkijat julkaisivat vuonna 2010 yhteensä 58 tieteellistä artikkelia kansainvälisissä sarjoissa, joista osa korkean impact factorin ($IF \geq 5$) lehdissä. Lisäksi yksikössä valmistui 4 väitöskirjaa ja 1 *pro gradu* tutkielma.

Vuonna 2010 CRC:ssä toimi 16 tutkimusprojektijohtajaa, 32 tutkijatohtoria ja/tai vanhempaa tutkijaa, 61 väitöskirjatyöntekijää, 5 *pro gradu* työntekijää sekä 14 henkilöä avustavissa laboratoriotöhtävissä. Henkilökunnan kokonaismäärä näillä tunnusluvuilla oli 112.

4. TIETEELLINEN NÄKYVYYS

Kliinisen tutkimuksen keskus pyrkii hyödyntämään perustutkimuksen tuloksia innovatiivisella tavalla kliinisesti ja kaupallisesti. Innovatiivisuutta pyritään edistämään saattamalla yhteen perustutkijat ja potilastyötä tekevät lääkäritutkijat. Potilaisiin kohdistuvan tutkimuksen ja perustutkimuksen vuorovaikutuksen lisääminen ja syventäminen on keskuksen selkeä tavoite. Sairaanhoitopiirin tarjoamat tilat, palvelut ja laitteet sekä yliopiston tieteellinen tutkimus yhdistyvät luontevasti kliinisen tutkimuksen keskuksessa, joka sijaintinsa puolesta tarjoaa oivalliset yhteistyömahdollisuudet tutkijoille sekä Biocenter Oulun että yliopiston muiden laitosten kanssa.

5. RAHOITUS 2010

CRC:n toiminta toteutui vuonna 2010 suunnitellulla tavalla. CRC:n rahoitus koostui Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin myöntämästä 316 000 € vuotuisesta tilavuokran sisältävästä määrärahasta sekä tutkimusprojekteille suoraan myönnetystä ulkopuolisesta rahoituksesta (taulukko 1).

Sairaanhoitopiirin myöntämästä määrärahasta katettiin keskuksen tilavuokra, yleiset käyttömenot, laiteinvestoinnit sekä 40 % välinehuoltajan palkkakuluista. Välinehuolto ostetaan Oulun yliopiston Diagnostiikan (mikrobiologia) laitokselta.

Taulukko 1. CRC:n rahoitus 2010

Rahoituslähde	€
PPSHP	100 000 (vuotuinen käyttömääräraha)
PPSHP	216 000 (vuokrat)
EVO	247 957 (klinikan ohjaama)
OYS kannustinraha	21 200
Oulun Yliopisto	108 850 (palkat + muu)
Biocenter Oulu	258 081 (palkat + tarvikkeet)
Suomen Akatemia	376 490
Tekes	21 730
Säätiöt	943 543
Muut	121 540
YHT.	2 415 391

6. TUTKIMUSPROJEKTIT 2010

6.1. Vaurio- ja korjausmekanismit sekä keuhkokudoksen uudelleenmuovautuminen keuhkohtaumataudissa: Dosentti Terttu Harju, sisätautien klinikka, medisiininen tulosalue

Tutkimme muutoksia keuhkokudoksen eri kompartmenteissa ja soluväli-tilassa tupakoimattomilla, tupakoitsijoilla ja keuhkohtaumatautiin sairastuneilla, sekä keuhkoperäisten kantasolujen osuutta korjausprosessissa. *In vitro* tutkimme tupakansavun aiheuttamia vauriomekanismeja, korjausta ja korjausmekanismien häiriintymistä soluviljelymalleissa (tupakansavu-uutealtistus, mekaaninen haavamalli). Kantasolujen osuutta korjausprosessissa tutkimme *in vitro* lisäämällä viljelmään erilaistumispotentiaalin omaavia luuydinperäisiä kantasoluja.

Tiivisliitosproteiinien ekspressio muuttuu tupakansavualtistuksessa ja seurauksena on epiteeli-suojamuurin murtuminen ja permeabiliteetin muuttuminen. Tiivisliitosproteiinien muutoksia ja niiden säätelyä tutkimme sekä keuhkohtaumataudissa että muissa tupakointiin liittyvissä keuhkosairauksissa (mm. keuhkosityövissä) ja *in vitro* soluviljelymalleissa (FM Heta Merikallion väitöskirjatyö).

Henkilöt:

Terttu Harju, LT, dosentti, erikoislääkäri, projektijohtaja

Riitta Kaarteenaho, LT, dosentti, erikoislääkäri

Siri Lehtonen, FT, tutkijatohtori (osa-aikainen)

Ylermi Soini, professori, erikoislääkäri

Heta Merikallio, FM, väitöskirjatyöntekijä

Rahoitus	€
Suomen Tuberkuloosin Vastustamisyhdistyksensäätio	16 000
Jalmari ja Rauha Ahokkaan säätiö	5 000

Pohjois-Suomen Syöpäyhdistys ry	1 000
OYS EVO	7 714
RAE (OY)	5 300

6.2. Glukokortikoidireseptorit ja kortisoniresistenssi atooppisessa ekseemassa: LT Päivi Hägg ja FT Tiina Hurskainen, ihotaudit, medisiininen tulosalue

Atooppinen ekseema on yleisimpiä ihon yliherkkyystauteja. Taudin ilmenemismuodot vaihtelevat eri potilailla, ja samallakin potilaalla ihottuma voi ilmetä erilaisena eri ikäkausina. Atooppista ekseemaa sairastavilla iho on tavallista kuivempi ja kutinaherkempi. Atooppinen ekseema on erittäin yleinen Suomessa ja n. 10 % väestöstä on jossain elämän vaiheessa atooppista ihottumaa. Perintötekijöillä on tärkeä merkitys sen synnystä. Useimmiten ihottuma puhkeaa alle kahden vuoden ikäisenä, joskus aikuisiässä. Ihottumalle on tyypillistä pitkäaikainen ja vaihteleva kulku.

Atooppisen ekseeman lääkehoidon perustana ovat kortisonivoiteet, jotka hillitsevät tehokkaasti tautiin liittyvää tulehdusta. Glukokortikoidit vaikuttavat kohdesoluissaan aktivoimalla glukokortikoidireseptoreja, jotka suoraan tai epäsuorasti säätelevät tiettyjen geenien ilmenemistä. Glukokortikoidireseptori α ($GR\alpha$), 94 kDa, sisältää steroidia ja DNA:ta sitovat osat. Steroidin läsnäollessa $GR\alpha$ pystyy sitoutumaan DNA:ssa ns. glukokortikoidiresponsiivisiin elementteihin (GRE), ja säätelemään tiettyjen geenien luentaa. Glukokortikoidireseptori β ($GR\beta$), 90 kDa, ei pysty sitoutumaan glukokortikoideihin eikä vaikuttamaan glukokortikoidiresponsiivisten geenien toimintaan. On osoitettu, että $GR\beta$ pystyy estämään $GR\alpha$:n aktiivisuuden konsentraatiosta riippuvalla tavalla eli jos $GR\beta$:a on ylimäärin suhteessa $GR\alpha$:n.

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää reagoivatko glukokortikoidireseptoritasot steroidihoitoon ja onko vaikeaa ja kortisonihoidoille huonosti reagoivaa atooppista ekseemaa sairastavilla $GR\beta$:a enemmän kuin $GR\alpha$:a. Projektissa tutkitaan $GR\alpha$:n ja $GR\beta$:n esiintymistä sekä lähetti-RNA- että proteiinitasolla steroidihoidon aikana normaalissa ja atooppista ekseemaa sairastavan henkilön ihossa ja perifeerisessä veressä. Tutkimuksella selvitetään onko glukokortikoidireseptorin α ja β muotojen määrillä yhteyttä kortisoniresistenssiin atooppisessa ekseemassa.

Glukokortikoidireseptoritasoja ei ole aiemmin tutkittu atooppisessa ekseemassa. Tutkimus tulee antamaan yksityiskohtaista uutta tietoa $GR\alpha$:n ja $GR\beta$:n esiintymisestä ihossa ja perifeerisessä veressä sekä RNA- että proteiinitasolla. Astmatyöryhmien tutkimustulosten perusteella pidetään mahdollisena, että $GR\beta$ olisi fysiologisesti ja patofysiologisesti tärkeä endogeeninen glukokortikoidivaikutuksen inhibiittori ja näin ollen voisi toimia ”steroidiväsyn” ja kortisoniresistenssin biologisena markkerina. Tämän vuoksi glukokortikoidireseptorin eri muotojen suhteiden selvittäminen steroidihoidon aikana normaalissa ja atooppisessa ihossa on tärkeää ja tämä tieto tulee jatkossa todennäköisesti vaikuttamaan ja auttamaan kortikosteroidihoitojen suunnittelussa atooppista ekseemaa sairastavilla henkilöillä. Mikäli $GR\beta$ -tasojen havaitaan olevan koholla kortisonihoidolle reagoimattomien atooppikkojen ihossa, tulevaisuudessa $GR\beta$:a estävät yhdisteet voisivat olla merkittäviä vaikean, kroonisen atooppisen ekseeman hoidossa.

Henkilöt:

Tiina Hurskainen, FT, projektijohtaja

Päivi Hägg, LT, erikoislääkäri, projektijohtaja

Aarne Oikarinen, LKT, professori

Minna Kubin, LL, väitöskirjatyöntekijä

Anja Mattila, laborantti

Rahoitus	€
OYS EVO	8 000

6.3. Hapettuneiden lipidiepitooppien immunologiset mekanismit valtimonkovettumataudissa: Dosentti Sohvi Hörkkö, kliinisen tutkimuksen keskus (CRC)/ Diagnostiikan laitos, mikrobiologia OY

Valtimonkovettumatauti siihen liittyvine komplikaatioineen on yleisin kuolinsyy länsimaissa. Tutkimusryhmämme tavoitteena on selvittää valtimonkovettumataudin syntyyn ja kehittymiseen liittyviä immunologisia molekyylitason mekanismeja. Valtimonkovettumataudissa low-density lipoproteiini (LDL) kertyy verisuonen seinämään ja hapettuu siellä. Verisuonen seinämän hapettunut LDL houkuttelee verenkierrassa kiertäviä immuunipuolustusjärjestelmän soluja kertymään verisuonen seinämän intimaan ja keräämään hapettuneen LDL:n solusyönnin välityksellä pois. Lopulta nämä solut täyttyvät keräämästään hapettuneen LDL:n sisältämästä kolesterolista, muuntuvat vaahtomaisiksi soluiksi ja muodostavat valtimonseinämään rasvaisen juosteen, valtimonkovettuman esiasteen. Hapettunut LDL on siis valtimonkovettuman kehittymiselle keskeinen osatekijä. Hapettunut LDL sisältää lukuisia erilaisia hapettuneita lipidirakenteita, jotka toimivat immuunijärjestelmän kohdemolekyyleinä. Nämä hapettuneet lipidiepitoopit aikaansaavat elimistössä spesifisen vasta-ainemuodostuksen. Vasta-aineet ovat jo syntymähetkellä ja ne sitoutuvat hapettuneeseen LDL:ään estäen sen kulkeutumisen immuunipuolustusjärjestelmän solujen sisälle. Koe-eläin hiirimalleissa immunisaatio lipidepitooppeja vastaan vähentää valtimonkovettumataudin etenemistä.

Tutkimusryhmän tavoitteena on selvittää ihmisen humoraalisen immuunivasteen merkitystä valtimonkovettumataudissa. Erityisenä kohteena ovat ihmisen valtimonkovettumataudilta suojaavien vasta-aineiden kloonaaminen ja funktionaalinen karakterisointi. Tutkimusmenetelminä käytämme molekyylibiologian, immunologian ja soluviljelyn perusmenetelmiä. Koe-eläinmallina käytämme LDL-reseptori poistogeenisiä hiiriä, joille ilmaantuu valtimonkovettumatauti rasvaruokinnalla. Tutkimuksesta saatua uutta tietoa immunologisista mekanismeista ja kohdemolekyyleistä voidaan suoraan hyödyntää ihmisen valtimonkovettumataudin patogeneesin tutkimuksessa. Tämä tutkimus antaa meille mahdollisuuksia tulevaisuudessa tunnistaa ns. korkean riskin potilaita ja lisäksi edellytyksiä kehittää uusia hoitomuotoja valtimonkovettumataudin hoitoon ja ehkäisyyn.

Henkilöt:

Sohvi Hörkkö, LT, dosentti, projektinjohtaja

Kirsi Harila, FM, projektityöntekijä

Outi Kummu, FM, väitöskirjatyöntekijä

Kalle Pehkonen, FK, projektityöntekijä

Pauliina Turunen, FM, väitöskirjatyöntekijä

Lauri Vehkala, LK, lääket. opiskelija

Marja Veneskoski, FM, väitöskirjatyöntekijä
Sirpa Rannikko, laboratoriohoitaja/bioanalyytikko

Rahoitus	€
Suomen Akatemia	70 000
Sigrid Juseliuksen Säätiö	46 500
Suomen Sydäntutkimussäätiö	50 000
Suomen Kulttuurirahasto	14 000
Instrumentarium Tiedesäätiö	8 000
Paavo Nurmi Säätiö	6 500

6.4. Aivojen suojaus sydän- ja aorttakirurgiassa: Professori Tatu Juvonen, kirurgia, operatiivinen tulosalue

Olemme kymmenen vuoden ajan tehneet kokeellisen sydänkirurgian alaan kuuluvaa tutkimusta, jonka tavoitteena on kehittää aivoja suojaavia strategioita synnynnäisten sydänvikojen sekä aortankaaren korjausleikkauksissa. Kliinisesti näiden operaatioiden suurin ongelma on verenkierron pysäyttäminen leikkauksen kriittisessä vaiheessa. Tämä tapahtuu sydänkeuhkokoneen avulla saavutettavassa alilämpöisyydessä (hypothermic circulatory arrest eli HCA). Neurologisten komplikaatioiden riski rutiinisydänkirurgiassa vaihtelee muutamasta prosentista noin kahdeksaan prosenttiin. Aorttan kirurgiassa halvauksen riski saattaa nousta jopa useaan kymmeneen prosenttiin. Verenkierron pysäyttäminen altistaa aivokudoksen kokonaisvaltaiselle hapen- ja ravintoaineiden puutteelle eli globaali-iskemialle. Toisaalta erityisesti ikääntyviä potilaita hoidettaessa verisuonen sisäseinän muutokset voivat aiheuttaa lisäksi paikallisia tukoksia (fokaali-iskemia).

Tutkimusryhmämme tavoitteena on oppia tuntemaan iskeemisen aivovaurion patogeneesiä ja tutkia sekä kehittää menetelmiä, joilla pienennetään neurologisten komplikaatioiden riskiä sydän- ja aorttakirurgiassa. Aiomme tutkia seuraavien strategioiden vaikutusta aivojen suojaukseen sydänkirurgiassa:

- a. kantasoluterapia
- b. hypoterminen preconditioning
- c. miniperfuusiolaitteisto
- d. raajaiskemian preconditioning
- e. erilaiset perfuusion aikaiset hapetusstrategiat

Tutkimus suoritetaan suurella koe-eläinmallilla. Olemme valinneet sian koe-eläimeksi, koska sen verenkiertoelimistön anatomia ja fysiologia on hyvin lähellä ihmistä, ja sen koon vuoksi voimme käyttää ihmisille suunnattuja välineitä ja laitteistoa. Mallissamme eläin kytketään sydänkeuhko koneeseen, jäädytetään tavoitelämpötilaan, jonka jälkeen verenkierto pysäytetään 60-75 minuutiksi. Leikkauksen aikana normaaliin tehohoito-olosuhteiden monitorointimuuttujien lisäksi tarkastelemme aivojen metaboliaa mikrodialyysilaitteistolla, sähköisiä tapahtumia EEG:llä ja herätepotentiaaleilla. Lisäksi seuraamme tulehdusreaktion kehittymistä intravitaalmikroskopiolla. Mallimme on krooninen, eli eläimet elävät 1-3 viikkoa operaation jälkeen ja niiden neurologista toipumista seurataan tarkasti. Kokeen loputtua aivot poistetaan histopatologista tutkimusta varten. Aivojen magneettitutkimukset suoritetaan sekä operaation loppuvaiheessa että seuranta-ajan päätyessä. Krooninen malli on välttämätön, jotta leikkauksenaikaiset havainnot voidaan suhteuttaa

eläimen toipumiseen, ja toisaalta jotta esim. hermokudoksen histologiset muutokset aivovaurion seurauksena ehtivät kehittyä havainnoitaviksi ilmiöiksi. Kroonisella suurella koe-eläinmallilla voimme parhaalla mahdollisella tavalla tuottaa tutkimustuloksia, jotka ovat sovellettavissa käytäntöön.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on lisätä perustietoa ja kehittää menetelmiä aivojen suojauksesta vaikeiden synnynnäisten sydänvikojen ja aortankaaren korjausleikkauksissa. Saatua tietoa on sovellettavissa sekä aikuisten että lasten sydänkirurgiaan, yhteisenä tekijänä niissä on verenkierron pysäyttäminen. Aorttakirurgia on usein päivystysluonteista, mikä lisää tarvetta yksinkertaisten aivojen suojausmenetelmien nopealle saatavuudelle. Neuroprotektiivisilla menetelmillä ostetaan kallisarvoisia lisäminuutteja vaikeiden ja mahdollisesti potilaan hengen pelastavien operaatioiden läpiviemiseen. Potilaiden parempi selviäminen vaikuttaa vähentävästi kalliiden tehohoitojaksojen ja kuntoutusten tarpeeseen, puhumattakaan jatkohoidoista vuosien saatossa. Lisäksi on muistettava suomalaisen kyselytutkimuksen tulos, jossa todettiin, että halvaus on potilaan mielestä usein kuolemaakin vakavampi komplikaatio.

Tutkimushankkeen keskeinen periaate on kokeellisen ja kliinisen tutkimuksen tiivis yhteistyö. Mallimme kliininen relevanssi on hyvin ainutlaatuinen maailmassa ja on sen vuoksi herättänyt myös kansainvälistä huomiota. Tästä esimerkkinä tutkimusyhteistyö lontoolaisen Great Ormond Street lastensairaalan sydänkirurgian yksikön kanssa: professori Viktor Tsangin kliiniset havainnot nk. iskeemisen preconditioningin aivoja suojaavasta vaikutuksesta ovat johtaneet yhteiseen tutkimushankkeeseen. Tekemiemme havaintojen kliinisestä merkityksestä on myös esimerkkinä leukosyyttifiltraation popularisoituminen pitkän perfuusion vaativissa sydän- ja aorttaleikkauksissa.

Henkilöt:

Tatu Juvonen, LKT, professori, projektijohtaja

Vesa Anttila, LKT, dosentti, erikoislääkäri, vanhempi tutkija,
Kai Kiviluoma, LKT, dosentti, erikoislääkäri, vanhempi tutkija
Viktor Tsang, professori, Great Ormond Street Hospital, Lontoo, UK
Vilho Vainionpää, LKT, dosentti, erikoislääkäri, vanhempi tutkija,

Kirsi Alestalo, lääket. yo, väitöskirjatyöntekijä
Pasi Lepola, neurofysiologi, väitöskirjatyöntekijä
Jussi Mäkelä, LK, väitöskirjatyöntekijä (yhteisohjaus P Lehenkari)
Tuomas Mäkelä, LK, väitöskirjatyöntekijä
Eija Niemelä, LK, väitöskirjatyöntekijä
Pasi Ohtonen, FM, väitöskirjatyöntekijä
Frederik Yannopoulos, lääket. yo, väitöskirjatyöntekijä

Rahoitus	€
Suomen sydäntutkimussäätiö	50 000
Sigrid Juseliuksen Säätiö	35 000
OYS EVO	20 000

6.5. Myofibroblastit ja soluvälitila keuhkofibrooseissa ja keuhkosyövissä: Dosentti Riitta Kaarteenaho, keuhkosairaudet, medisiininen tulosalue

Tutkimuksemme tarkoituksena on tutkia myofibroblastien erilaistumista ja toimintaa sääteleviä tekijöitä sekä niiden vuorovaikutusta epiteeli- ja syöpäsolujen sekä soluvälitilan proteiinien kanssa keuhkosyövissä ja keuhkofibrooseissa. Olemme keränneet keuhkosyöpätapauksista noin 300 potilaan aineiston, jonka kliiniset, radiologiset ja histologiset tiedot uudelleen arvioidaan systemaattisesti. Vastaavasti aineistomme on noin 100 keuhkofibroosipotilasta. Keuhkokudosmateriaalista tutkitaan merkkiaineita kliinisiin taustatietoihin verraten. Olemme kasvattaneet lisäksi noin 100 potilaan keuhkohuuhtelunesteen soluista sekä 15 leikatun potilaan keuhkokudosnäytteistä primaarisolulinjoja kokeelliseen soluviljelytutkimukseen. Solulinjasolut on tutkittu systemaattisesti monin menetelmin niiden rakenteen, erilaistumisominaisuuksien ja invaasiokyvyn karakterisoinniseksi. Soluviljely- ja erilaistumismalliamme on testattu myös lääkeaineilla. Tutkimuksemme avulla saatetaan löytää uusia keuhkosyöpien ja -fibroosien hoitomahdollisuuksia, diagnostiikkaa ja ennusteen arvioimista helpottavia menetelmiä. On mahdollista, että pystymme kehittämään solu- ja tautispesifisiä soluviljelymalleja, joita voisi käyttää lääkeaineiden testauksessa. Tutkimuksen avulla saatetaan saada uutta tietoa eri keuhkosairauksien patogeneesistä ja myofibroblastien solubiologiasta

Henkilöt:

Riitta Kaarteenaho, LT, dosentti, erikoislääkäri, projektijohtaja

Elisa Lappi-Blanco, LT, erikoislääkäri, tutkijatohtori

Siri Lehtonen, FT, tutkijatohtori (osa-aikainen)

Leena Tiitto, LT, erikoislääkäri, tutkijatohtori

Essi Varkki, LT, erikoislääkäri, tutkijatohtori

Shirley Johnson, LL, erikoislääkäri, väitöskirjatyöntekijä

Henna Karvonen, FM väitöskirjatyöntekijä

Kirsi Laitakari, LL, väitöskirjatyöntekijä

Johanna Mäkinen, LL, erikoislääkäri, väitöskirjatyöntekijä

Rahoitus	€
Jalmari ja Rauha Ahokkaan Säätiö	30 000
Suomen Tuberkuloosin Vastustamisyhdistyksen Säätiö	12 000
Oulun Duodecim-seura	10 000
OYS EVO	4 410
OYS kannustinraha	5 200
OY RAE	2 670

6.6. Metabolisen oireyhtymän ja ateroskleroosin molekulaariset mekanismit: Professori Antero Kesäniemi ja dosentti Olavi Ukkola, sisätautien klinikka, medisiininen tulosalue

Metabolinen oireyhtymä, monien tavallisten kliinisten häiriöiden klusteroituminen, koostuu keskivartalolihavuudesta, insuliiniresistenssistä, glukoosi-intoleranssista, kohonneesta verenpaineesta ja dyslipidemiasta. Häiriö on varsin tavallinen läntisessä maailmassa ja siihen liittyy selkeästi ateroskleroottisten kardiovaskulaaristen sairauksien lisääntynyt vaara. Vaikka tehokas

väestöstrategia, joka on kohdistunut valtimotautien klassisiin vaaratekijöihin, on vähentänyt ateroskleroosin insidenssiä, on edelleenkin vaikea ennakoida valtimotautien kehittymistä.

Sekä metabolinen oireyhtymä että ateroskleroosi ovat sairauksia jotka kehittyvät hitaasti ja joiden taustalla on sekä perintötekijöitä, ympäristötekijöitä ja näiden välistä interaktiota. Lipidien kertyminen, hyytymiseen liittyvät ongelmat ja inflammatoriset vasteet arterioiden seinämissä ovat tärkeimmät ateroskleroosin syntyyn vaikuttavat tekijät. Hiljattain on myös havaittu, että raskauden aikainen ravitsemustila sekä ongelmat lapsuudessa voivat aktivoida aikuisiän sairauksien kuten ateroskleroosin ilmestymistä. Tämä sikiökautinen ohjelmointi voi johtua muutoksista säätelygeenien ekspressiossa, elinten muodostumisessa ja kasvussa ja/tai epigeneettisistä muutoksista.

Obesiteetti on metabolisten häiriöitten keskeinen tekijä. Liiallinen ravitsemus varastoidaan ensisijaisesti triglyserideinä valkoiseen rasvaan, joka on hormonaalisesti aktiivinen ja erittää suuren joukon proteiinisignaaleja ja tekijöitä, jotka vaikuttavat energiatasapainoon. Näiden proteiinien tuotannon ja sekretion häiriöt liittyvät kiinteästi metabolisen oireyhtymään ja kardiovaskulaaristen sairauksien kehittymiseen. Siitä syystä meidän tutkimuksemme kohdistuu uusien obesiteettiin liittyvien peptidihormonien kuten adiponektiinin, greliinin ja resistiinin osuuteen lihavuudessa, metabolisessa oireyhtymässä ja ateroskleroosissa. Tutkimuksessamme haluamme erityisesti selvittää voiko näitä peptidihormoneja käyttää ateroskleroottisten sairauksien kehittymisen markkereina, jotta voitaisiin suunnitella uusia menetelmiä sairauden varhaisdiagnostiikkaa ja hoitoa varten.

Keskeisin päämäärämme on ymmärtää sekä geneettisten että ympäristötekijöitten osuus metabolisten häiriöitten synnyssä. Tämän tyypisessä tutkimuksessa on tärkeää kohdistaa tutkimukset suuriin väestöryhmiin, käyttää eläinmalleja sekä keskeisiä solukokeita häiriöiden selvittämiseksi. Tämä työ pyrkii yhdistämään tiedot käyttäen hyväksi vajaan ravitsemuksella olevia eläinmalleja ja sikiöaikaista ravintorestriktiota sekä laajoja väestöpohjaisia kohortteja selvittääkseen metabolisen oireyhtymän, ateroskleroosin ja obesiteetin täsmällisen kuvan.

Henkilöt:

Y. Antero Kesäniemi, LKT, professori, projektijohtaja
Olavi Ukkola, LT, dosentti, erikoislääkäri, projektijohtaja

Heikki Kauma, LKT, dosentti, vanhempi tutkija
Mauno Lilja, LKT, dosentti, vanhempi tutkija
Merja Santaniemi, FT, tutkijatohtori, väitellyt 2.6.2010

Helena Kastarinen, LL, väitöskirjatyöntekijä, väitellyt 11.6.2010
Elina Malo, FM, väitöskirjatyöntekijä
Pauliina Pisto, LK, väitöskirjatyöntekijä
Tero Pääkkö, LL, väitöskirjatyöntekijä
Meiju Saukko, FM, väitöskirjatyöntekijä
Maritta Sämpi, FM, väitöskirjatyöntekijä
Riitta-Liisa Vasunta, LL, väitöskirjatyöntekijä

Saija Kortetjärvi, laboratoriomestari I
Heidi Häikiö, bioanalyytikko

Rahoitus	€
Biocenter Oulu (palkat)	65 709
Biocenter Oulu (tarvikkeet)	40 902
Oulun Yliopisto RAE-raha	18 750
Oulun Yliopisto LTK:n tuloksellisuusraha	2 130
Suomen sydäntutkimussäätiö	14 404
Pohjois-Suomen terveydenhuollon tukisäätiö	145 362
PPSHP kannusteraha	6 000
OYS EVO	76 805

6.7. Luuytimen kantasolujen terapeuttinen potentiaali: Professori Petri Lehenkari ja FT Siri Lehtonen, kirurgia, operatiivinen tulosalue

Luuytimestä eristetyt mesenkymaaliset kantasolut voidaan erilaistaa kudossoluiksi kuten luu- ja rustosoluiksi myös elimistön ulkopuolella keinoekologisissa olosuhteissa. Tämän ns. erilaistumiskykyä vuoksi mesenkymaalisilla kantasoluilla on potentiaalia esimerkiksi luuvaurioiden korjaantumisen nopeuttamisessa. Lisäksi niillä on todettu olevan tulehdusta hillitseviä ominaisuuksia ja niiden merkitys soluterapiahoitoina monissa vaikeissa immunologisissa sairauksissa saattaa muodostua tulevaisuudessa suureksi. Tutkimuksemme päämääränä on selvittää mesenkymaalisten kantasolujen terapeuttisia sovelluksia ja roolia erilaisissa sairauksissa.

Ensimmäinen elimistön ulkopuolella kasvatettujen luuytimestä eristettyjen solujen siirto takaisin potilaaseen tapahtui Oulun Yliopistollisessa Sairaalassa vuonna 2004 ja sen tulokset on julkaistu vuonna 2010 (Tikkanen *et al* 2010). Kaksi neurofibromatoosipotilasta käsittäneessä pilottitutkimuksessa todettiin solusiirteiden vaikuttaneen positiivisesti potilaiden luun ominaisuuksiin solujen siirtoalueella. Olemme pystyttäneet uuden menetelmän, joilla kantasolujen laatua voidaan tarkkailla ennen niiden antamista potilaalle (Pietilä *et al* 2010), sillä pidämme tärkeänä potilaalle annettavien solujen laadunvarmistusta tulevaisuuden soluterapioissa. Osana tätä hanketta olemme yhteistyöprojektissa Suomen Punaisen Ristin Veripalvelun kanssa tutkineet solujen kasvatusolosuhteiden vaikutusta mesenkymaalisiin kantasoluihin (Nystedt *et al* 2010). Tutkimuksessa todettiin eläinperäisten tuotteiden vaikuttavan mesenkymaalisten kantasolujen sokerirakenteisiin ja sitä kautta myös solujen ominaisuuksiin. Olemme tutkineet myös mesenkymaalisten kantasolujen liikkumista kudoksissa ja todennet niiden tuottavan entsyymejä, jotka hajottavat ympäröivää kudosta, jolloin kantasolut kykenevät invasoimaan tiiviinkin kudoksen läpi (Nurmenniemi *et al* 2010).

Yhteistyössä Suomen Punaisen Ristin Veripalvelun kanssa tutkimme elimistöön laitettavien solujen hakeutumista eri kudoksiin. Vuonna 2010 alkaneessa Tekesin strategisen huippuosaamisen keskittymän Terveys ja hyvinvointiohjelmaan kuuluvassa tutkimuksessamme selvitämme mesenkymaalisten kantasolujen tulehdusta sääteleviä ominaisuuksia. Lisäksi ryhmämme tutkimuskohteisiin kuuluu mesenkymaalisten kantasolujen vuorovaikutus muiden solutyyppeiden kuten syöpäsolujen kanssa sekä biomateriaalien soveltuvuuden testaminen kanta- ja luusolujen kasvatus- ja siirtovälineenä.

Henkilöt:

Petri Lehenkari, LT, professori, projektijohtaja
Siri Lehtonen, FT, projektijohtaja

Paula Kuvaja, LT, tutkijatohtori
Hannu-Ville Leskelä, LT, tutkijatohtori
Maarit Valkealahti, LT, ortopedian erikoislääkäri, luupankin lääketieteellinen ja vastuullinen johtaja, tutkijatohtori

Olli-Matti Aho, lääket. yo, väitöskirjatyöntekijä
Joonas Kauppila, LK, väitöskirjatyöntekijä
Elisa Lehtilahti, LuK, *pro gradu*-työntekijä
Jussi Mäkelä, LK, väitöskirjatyöntekijä (yhteisohjaus V Anttila, T Juvonen)
Antti Nätyinki, FM, väitöskirjatyöntekijä
Sami Palomäki, lääket yo, opiskelija
Ilkka Pasanen, LK, lääket. opiskelija
Roni Pernu, lääket. yo, opiskelija
Juha Pesälä, LL, ortopedian erikoislääkäri, väitöskirjatyöntekijä
Mika Pietilä, FM, väitöskirjatyöntekijä
Timo Ruuska, LK, väitöskirjatyöntekijä
Päivi Sirniö, LuK, *pro gradu*-työntekijä (yhteisohjaus M. Mäkinen, A. Tuomisto)
Jonne Tikkanen, LK, väitöskirjatyöntekijä

Henna Ek, laboratoriohoitaja
Minna Savilampi, laboratoriohoitaja

Rahoitus	€
Suomen Lääketieteen Säätiö	9 000
Jalmari ja Rauha Ahokkaan Säätiö	5 000
Suomen Akatemia	40 370
VOP rahoitus	60 000
TBGS graduate school rahoitus	27 540
Tekes- Shok/Salwe rahoitus	21 730
Thelma Mäkikyrön Säätiö	10 000
Pohjois-Suomen Syöpäyhdistys	1 000
EVO	20 000

6.8. Northern Mitochondria tutkimusryhmä: Professori Kari Majamaa ja dosentti Johanna Uusimaa, neurologia, medisiininen tulosalue

Northern Mitochondria tutkimusryhmässä toimii kaksi läheisesti toisiinsa liittyvää tutkimuslinjaa. Tutkimuslinjan *Mitokondrion toiminnanvajaus hermoston rappeutumasairauksien syntytekijänä* johtaja on prof. Kari Majamaa, neurologian klinikka, ja tutkimuslinjan *Lapsuusiän mitokondriotautien kliiniset ilmentymät, molekyylietiologia ja diagnostisten menetelmien kehittäminen* johtaja on dos. Johanna Uusimaa, lasten ja nuorten klinikka.

Mitokondriotautien kliiniset oireet johtuvat solun energiantuotannon häiriöstä. Mitokondriotaudit ovat perinnöllisiä ja mitokondrioiden toimintaan vaikuttavat mutaatiot johtavat moniin biokemiallisiin muutoksiin solussa ja ilmentyvät monimuotoisina kliinisinä oireyhtyminä potilaissa. Tavallisimpia oireita ovat lihasheikkous, aivo-oireet, sensorineuraalinen kuulovika, kasvuhäiriö, diabetes sekä sydämen, maksan ja munuaisten toiminnanhäiriöt. Lisäksi väestössä havaittava

mitokondrion DNA:n (mtDNA) vaihtelu voi sisältää vähäisesti haitallisia polymorfioita, jotka johtavat tautiin vasta myöhemmällä iällä.

Tavoitteet: (I) Analysoida mtDNA:n sekvenssejä monitekijäisten tautien ja ilmiöiden mitokondriaalisten riskitekijöiden tutkimiseksi (Parkinsonin tauti, diabetes mellitus, pitkäikäisyys). (II) Löytää mutaatioita mitokondrion hengitysketjun kompleksin I alayksiköissä lapsuusiän enkefalomyopatioissa. Tutkia mutaatioiden biokemiallista patogeneesiä viljellyillä soluilla ja mallintaa tietyt mutaatiot prokaryootissa. (III) Tutkia mtDNA:n ja tuman geenien mutaatioiden ja kommunikaatiohäiriöiden osuutta lapsuusiän epilepsioissa, migreenissä, silmäoireissa sekä cerebrohepaattisissa taudeissa. (IV) Tutkia mtDNA:n mutaation 3243A>G aiheuttamien fenotyyppien korrelaatiota genotyyppiin tavoitteena tunnistaa taudinkuvaa muovaavia perintötekijöitä. (V) Tutkia mtDNA:n mutaation 3243A>G aiheuttamia fenotyyppisiä lapsuusiällä. (VI) Tutkia geneettisiä mitokondrion toimintahäiriöitä potilailla, joilla Parkinsonin tauti on alkanut ennen 54 vuoden ikää. Tutkimusta varten on koottu valtakunnallinen potilaskohortti. (VII) Kehittää aikaisempaa herkempiä PCR-pohjaisia ja immunologisia menetelmiä mutaatioiden ja hengitysketjun entsyymikompleksien muutosten systemaattiseen tutkimiseen.

Henkilöt:

Kari Majamaa, LKT, professori, projektijohtaja
Johanna Uusimaa, LT, dosentti, projektijohtaja

Johanna Annunen-Rasila, LT, tutkijatohtori
Reetta Hinttala, FT, tutkijatohtori
Marko Kervinen, LT, tutkijatohtori
Mikko Kärppä, LT, tutkijatohtori
Jukka Moilanen, LT, tutkijatohtori

Maija Bolszak, LL, väitöskirjatyöntekijä
Anna-Leena Heula, LL, väitöskirjatyöntekijä
Sanna Häkli, LL, väitöskirjatyöntekijä
Jukka Kiiskilä, FM, LK, väitöskirjatyöntekijä
Tuomas Komulainen, LL, väitöskirjatyöntekijä
Paula Korkiamäki, LK, väitöskirjatyöntekijä
Laura Kytövuori, FM, väitöskirjatyöntekijä
Joonas Lipponen, lääket. yo, väitöskirjatyöntekijä
Taija Pihlajaniemi, HLL, väitöskirjatyöntekijä
Johanna Sarja, LK, väitöskirjatyöntekijä
Allan Seppänen, LL, väitöskirjatyöntekijä
Ari Siitonen, FM, LK, väitöskirjatyöntekijä
Heidi Soini, FM, väitöskirjatyöntekijä
Susanna Ylönen, FM, väitöskirjatyöntekijä
Antti Väisänen, LuK, *pro gradu* -työntekijä

Anja Heikkinen, laboratoriomestari
Pirjo Keränen, laboratoriomestari

Rahoitus	€
Suomen Akatemia	70 000
Suomen Lääketieteen Säätiö	50 000
OYS EVO	33 000
Sigrid Juseliuksen Säätiö	27 500
Oulun Yliopisto	30 000
Arvo ja Lea Ylppö Säätiö	15 000
Lastentautien Tutkimussäätiö	28 000
Suomen Kulttuurirahaston Pohjois-Pohjanmaa	8 000
Alma ja K.A. Snellmanin Säätiö	5 000

6.9. Dementioiden geneettinen epidemiologia Pohjois-Suomessa: Dosentti Anne Remes, neurologia, medisiininen tulosalue

Dementia on oireyhtymä, jossa henkilöllä on muistihäiriö ja lisäksi laajempi älyllisen toiminnan ja muiden korkeampien aivotoimintojen heikentyminen henkilön aiempaan tasoon verrattuna, ja tämä rajoittaa henkilön itsenäistä ammatillista ja sosiaalista selviytymistä. Merkittävimmät dementian syyt ovat Alzheimerin tauti (AT) ja otsa-ohimolohkorappeumat (frontotemporaaaliset degeneraatiot, FTLD). 10%:lla AT:a ja 30%:lla FTLD:a sairastavista potilaista tauti alkaa nuorella iällä on vallitsevasti periytyvä. Nämä perinnölliset tautityypit liittyvät amyloidiprekursoriproteiinin, preseniliinin 1 ja 2, tau- tai progranuliini geenien mutaatioihin. Kyseisten geenien mutaatiot ovat kuitenkin Suomessa erittäin harvinaisia ja taudin etiologia valtaosalla potilaista on edelleen avoin. Asutushistoriaan perustuen on oletettavaa, että Pohjois-Suomen väestössä ja Pohjois-Kalotin saamelaiden keskuudessa väestöstä on löydettävissä ennen kuvaamattomia dementiamuotoja sekä uusia geneettisiä syntysyitä jo tunnetuille dementian muodoille.

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää Pohjois-Suomen alueelta kerätyistä etenevää muistisairautta sairastavien potilaiden kohorteista eri dementiamuotoihin liittyviä geneettisiä syitä ja riskitekijöitä sekä näiden patofysiologiaa. Tutkimuksen painopiste on etenkin otsa-ohimolohko rappeumien tutkimuksessa. Tutkimushankkeen erilliset tavoitteet: (I) Tutkia nuorella iällä alkavien neurodegeneratiivisten dementioiden kliinisiä ilmentymiä ja niiden geneettisiä syitä Pohjois-Suomalaisissa dementiapotilaiden kohorteissa. (II) Tutkia mitokondrioiden toimintaan vaikuttavien geenien osuutta neurodegeneratiivisissa dementioissa. (III) Selvittää hapettuneen LDL:n ja muiden hapettuneiden epitooppien merkitystä dementian patofysiologiassa. (IV) Tutkia aivojen toiminnallisia verkostoja ja niiden muutoksia funktionaalisella MRI – kuvauksella dementoivien sairauksien varhaisvaiheessa.

Tutkimus tuo uutta tietoa tämän alueen dementioiden ilmentymistä ja geneettisistä taustoista, sekä antaa lisätietoa dementioiden etiologiaan ja patofysiologiaan.

Henkilöt:

Anne Remes, LT, dosentti, erikoislääkäri, projektijohtaja

Johanna Krüger, LT, tutkijatohtori

Anna-Lotta Kaivorinne, LK, väitöskirjatyöntekijä

Jari Kankaanpää, LK, väitöskirjatyöntekijä

Petra Rantsi, LK, väitöskirjatyöntekijä

Rahoitus	€
Pohjois-Suomen terveydenhuollon tukisäätiö	25 000
OYS EVO	25 000

6.10. Alkoholi- ja sydäntutkimus: Professori Markku Savolainen, sisätaudit, medisiininen tulosalue

I. Pohjoissuomalainen pienen HDL-kolesterolipitoisuuden ja varhaisen sepelvaltimotaudin metabolinen ja geneettinen tutkimus. Tutkimuksessa selvitetään pienen HDL-kolesterolipitoisuuden genetiikkaa ja pyritään löytämään kromosominkohtia, jotka säätelevät HDL-kolesterolipitoisuutta pohjoissuomalaisissa suvuissa, sekä kartoittaa laajemmin kiihtyneeseen ateroskleroosiin johtavia mekanismeja potilailla, joilla on pieni HDL-kolesterolipitoisuus sepelvaltimotaudin ensisijaisena riskitekijänä. Tavoitteena on saada tutkimukseen noin 40 pohjoissuomalaista sukua, joissa on varhain ilmenevää sepelvaltimotautia sekä pieniä HDL-kolesterolipitoisuuksia taudin pääasiallisena riskitekijän. Tällä hetkellä olemme keränneet ja kartoittaneet noin 30 sukua. Terveiksi kontrollihenkilöiksi kerätään sukujen terveitä puolisoita sekä myös erillinen kontrolliaineisto Väestörekisterikeskuksen avulla Oulun seudulta. Tutkimuksessa on tarkoitus kartoittaa kokonaisvaltaisesti näiden potilaiden kardiovaskulaarisairauksien riskiin vaikuttavaa metaboliaa (mm. makrofagien kolesteroli-effluxkapasiteetti, valkosolujen geeniekspressioprofiilit sekä lipoproteiinimetaboliaan osallistuvien entsyymien aktiivisuuksia). Uusia sepelvaltimotautiin assosioituvia merkkiaineita etsitään ¹H-NMR-metabonomiikan ja laskennallisen lääketieteen keinoin professori Mika Ala-Korpelan vetämässä projektissa. Lisäksi tutkimme infarktipotilaissa ja väestöaineistossa tarkemmin myös muita sepelvaltimotautiin ja HDL-kolesterolin säätelyyn liittyviä toiminnallisia kandidaattigenejä.

II. FTO-poistogeeninen hiirimalli. Metabolinen syndrooma (MetSyn) on summa useista aineenvaihdunnallisista häiriöistä, joita liittyy sydän- ja verisuonisairauksiin. Nykyisin MetSyn määritellään keskivartalolihavuutena, matalana veren HDL-pitoisuutena, hypertriglyseridemiana, hyperglykemiana ja hypertensiona. Lihavuus, erityisesti sisäelimiä ympäröivän rasvan runsas määrä, on merkittävässä roolissa insuliiniresistenssin kehittymisessä. Geneettisissä tutkimuksissa on löydetty vahva yhteys FTO-geenin polymorfian ja jo nuorella iällä kehittyvän ylipainon välillä. Olemme käyttäneet yhteiseurooppalaisessa EUCOMM-projektissa (European Conditional Mouse Mutagenesis Program, <http://www.eucomm.org/>) valmistettuja hiiren sikiön kantasoluja (ES-soluja) tuottaaksemme Fto-poistogeenisen hiirimallin. EUCOMM-projektin hiirillä on mahdollista tutkia myös kudospesifisen geenin poiston vaikutuksia. Hiirimallia käyttämällä pyrimme selvittämään niitä mekanismeja, joilla FTO-geeni liittyy lihavuuteen sekä kyseisen geenin vaikutusta kolesteroli-aineenvaihduntaan ja muiden geenien säätelyyn. Koska Fto-geenin funktiota ei edelleenkään tunneta tarkasti, tutkimus tuottaa uutta tietoa sekä geneettisellä että metabolisella tasolla MetSyn:n liittyvistä molekulaarisista riskitekijöistä.

III. Alkoholin suurkulutuksen osoituskokeet ja alkoholin aiheuttamat sairaudet. Projektin tarkoituksena on tutkia alkoholin vaikutuksesta syntyvän poikkeavan fosfolipidin, fosfatidyylietanolin, vasta-ainevälitteistä immuunivastetta. Olemme immunisoineet hiiriä fosfatidyylietanolilla ja osoittaneet että fosfatidyylietanolia vastaan muodostuu vasta-aineita. Olemme havainneet, että alkoholin suurkuluttajilla, alkoholihaimapotilailla ja kontrollihenkilöillä on fosfatidyylietanoliiin sitoutuvia vasta-aineita verenkierrössään. Selvitämme tutkimuksessamme

vasta-aineiden muodostumisen mekanismeja koe-eläimillä ja tutkimalla vasta-ainepitoisuuksia alkoholin suurkuluttajilta ja kontrollihenkilöiltä. Fosfatidylietanoliin sitoutuvien vasta-aineiden molekyyli-tason rakennetta ja sitoutumisspesifisyyttä selvitämme tuottamalla uusia monoklonaalisia vasta-aineita.

Tutkimushankkeessa selvitetään myös **alkoholin aiheuttamaa sikiövaurioita (FAS)** ja vaurioiden ehkäisyä jo sikiön kehitysvaiheessa. Havaintojemme perusteella FAS-vauriot johtuisivat alkoholitoksisuuden aiheuttamista häiriöistä rakenneproteiinien, signaaliproteiinien ja metyyli-ryhmien luovuttajamolekyylien synteessä. Olemme tutkineet myös rasvojen ja rasvan kuljettajien merkitystä vaurioiden syntymisessä. Projektissa käytetään hiiriä, joille annetaan alkoholia vatsaonteloon raskauden toisella kolmanneksella. Sikiöiden kehitystä ja rakennetta tutkitaan modernin biolääketieteen menetelmillä (microarray-analyysi, 2-D proteomiikka-analyysi, Western blot, Northern blot, RT-PCR, wholmount immunostaining, HPLC, massaspektrometria ja elektronimikroskopia).

IV. Rinta-aortan aneurysmataudin perintötekijöiden tutkimus. Tautia lähestytään DNA- ja RNA-tasolla useita eri menetelmiä käyttäen (mm. kytkentäanalyysi, assosiaatiotutkimus, mikrosirutekniikka, kvantitatiivinen real-time PCR, immunofluoresenssi värjäykset ja seerumin ominaisuuksien tutkiminen).

V. Tehostetun ravitsemusneuvonnan vaikutus työikäisten syömistottumuksiin ja onnistuneeseen painonhallintaan. Tutkimuksen tarkoituksena on saada uutta tietoa lihavuuden hoidosta ja laihtumistulokseen ja sen pysyvyyteen liittyvistä tekijöistä. Tutkimuksen tavoitteena on selvittää miten aikuisten lihavuuden Käypä hoito -suosituksen mukaista tehostettua ravitsemusohjausta saaneiden painonpudotus ja saavutetun painon ylläpito poikkeaa lyhytohjauksen saaneista. Lisäksi selvitetään selittävätkö tietyt syömiskäyttäytymisen tai ruokailutottumusten muutokset laihtumisen ja painonhallinnan onnistumista ja ovatko muutokset yleisempiä tehostetussa ohjauksessa. Mielenkiintoa on myös niihin tekijöihin, jotka vaikuttavat laihdutusohjauksen keskeytykseen. Tutkimuksessa on selvinnyt, että tehostetun ohjauksen ryhmä laihtui ohjauksen aikana enemmän kuin lyhytohjauksen ryhmä, mutta 1,5 vuoden seurannassa laihdutustuloksessa ei ollut ryhmien välillä eroa. Kummassakin ryhmässä oli kuitenkin henkilöitä, jotka onnistuivat laihduttamisessa. Onnistuminen oli yhteydessä psykologisten syömiskäyttäytymistekijöiden pysyvään muutokseen, eli tietoisesti hillinnän lisääntymiseen ja tunne- ja impulsiivisen syömisen sekä ahmimistaipumuksen vähenemiseen. Henkilöillä, joilla oli anhedoniaa (masennuksen ydinoire, kyvyttömyys kokea mielihyvää) oli enemmän ahmimistaipumusta, impulsiivista syömistä ja tunnesyömistä ja he laihtuivat vähemmän. Jatkotutkimuksissa selvitetään, millä ohjausmenetelmillä syömiskäyttäytymistä voidaan kehittää onnistumista edesauttavaan suuntaan. Potilaskäyntejä vaativa tutkimustoiminta on sijoitettu OYS:n puolelle sisätautien tutkimuslaboratorioon

Henkilöt:

Markku Savolainen, LKT, professori, projektijohtaja

Mika Ala-Korpela, FT, professori

Minna Hannuksela, LT, vanhempi tutkija

Sakari Kakko, LT, erikoislääkäri, vanhempi tutkija

Johanna Liinamaa, LT, erikoislääkäri, vanhempi tutkija

Tuire Salonurmi, FT, vanhempi tutkija

Janne Hukkanen, LT, erikoislääkäri, vanhempi tutkija

Saeid Haghighi, FM, väitöskirjatyöntekijä
 Tuija Huusko, FM, väitöskirjatyöntekijä
 Tiia Kangas-Kontio, FM, väitöskirjatyöntekijä
 Anna-Maria Keränen, ravitsemusterapeutti, väitöskirjatyöntekijä
 Sanna Kuusisto, FM, väitöskirjatyöntekijä
 Maria Laitinen, DI, LK, väitöskirjatyöntekijä
 Antti Nissinen, FM, väitöskirjatyöntekijä
 Timo Paavola, lääket. opiskelija
 Satu Vavulin, lääket. opiskelija

Päivi Käsäkoski, LuK, *pro gradu*-opiskelija
 Justiina Ronkainen, laboratorioanalyttikko, *pro gradu*-opiskelija (lokakuu 2010 alkaen)

Asta Hietala, tutkimushoitaja
 Anneli Kangas-Kerkelä, tutkimushoitaja
 Saara Korhonen, laboratoriohoitaja
 Marja-Leena Kytökangas, laboratoriomestari
 Eeva Nissinen, ravitsemusterapeutti
 Sari Pyrhönen, laborantti

Rahoitus	€
Suomen Akatemia	60 000
Suomen Akatemia SALVE	69 490
Sigrid Juseliuksen Säätiö	50 000
Suomen sydäntutkimussäätiö	30 000
OYS EVO	28 028
Biocenter Oulu (palkat)	115 240
Biocenter Oulu (tarvikkeet)	36 230
Pohjois-Suomen Terveystieteiden Säätiö	210 277

6.11. Munasolun apoptoosi, monirakkulainen munasarjaoireyhtymä ja lapsettomuuden etiologia: Professori Juha Tapanainen, synnytys- ja naistentaudit, lapset ja nuoret tulosalue

Keskeiset tutkimusalueet ovat olleet apoptoosin säätely munasarjassa, munasolun pintaproteiinien rakennehäiriöt lapsettomuuspotilailla, insuliiniresistenssi ja sen hoito monirakkulaisessa munasarjataudissa (PCOS), iän vaikutukset lisämunuaisen hormonieritykseen ja keinohedelmöityshoitajien tuloksiin vaikuttavat tekijät.

Apoptoosin säätelytekijöitä on kartoitettu ihmisen munasarjassa. Erityisesti TRAIL:n merkitys apoptoosin lisääjänä munasarjassa on vahvistunut. Wnt-4 näyttäisi olevan myös keskeinen säätelijä apoptoosissa, koska poistogeenisillä hiirillä munasarjan apoptoosi on merkittävästi lisääntynyt. Ihmisen munasarja ilmentää Wnt-4:ä jo varhaisella sikiökaudella.

Alkiokuoren geneissä (ZP1-4) olemme havainneet rakennepoikkeavuuksia, joilla saattaa olla merkitystä munasolun hedelmättömyydessä. Vastaavia polymorfismikohtia esiintyy ZP-geneissa myös naisilla, joiden munasolut ovat anomalisia. Löydökset voivat aiheuttaa sekä munasolun hedelmättömyyttä että ongelmia implantaatiossa.

Naisen androgeenien synteesi ja erityisesti vähenevät selvästi jo 30-vuotiaana. PCOS-naisilla (monirakkulainen munasarjaoireyhtymä) androgeenisynteesi säilyy korostuneena pitempään. Heillä

lisämunuaisten androgeenit ovat 50-100% normaalia korkeammat. Samoin kuin munasarjassa, lisämunuaisten androgeenieritys laskee selvästi iän myötä, mutta säilyy korkeampana PCOS-naisilla. PCOS:lle tyypilliset insuliiniresistenssi ja hyperinsulinemia säilyvät vaihdevuosien jälkeen ja ovat selkeä terveystriki.

Henkilöt:

Juha Tapanainen, LKT, professori, projektijohtaja

Minna Jääskeläinen, LT, tutkijatohtori, väitellyt 26.11.2010

Jouni Lakkakorpi, FT, vanhempi tutkija

Terhi Piltonen, LT, tutkijatohtori

Tommi Vaskivuo, LT, vanhempi tutkija

Kristiina Ahokas, LK, väitöskirjatyöntekijä

Sanna Kallio, LK, väitöskirjatyöntekijä

Johanna Puurunen, LK, väitöskirjatyöntekijä

Reeta Törmälä, FM, väitöskirjatyöntekijä

Mirja Ahvensalmi, laboratoriohoitaja

Rahoitus	€
Sigrid Juseliuksen säätiö	60 000
OYS EVO	25 000

6.12. Kollageeni XVII merkitys tyvikalvojen toiminnassa ja sairauksissa: Dosentti Kaisa Tasanen-Määttä, ihotaudit, medisiininen tulosalue

Ihon tyvikalvovyöhyke eli dermo-epidermaalinen liitos on osoittautunut varsin mielenkiintoiseksi tutkimuskohteeksi tutkittaessa epiteliaalisia ja mesenkymaalisia vuorovaikutuksia sekä epiteliaalista adheesiota. Hemidesmosomit ovat multiproteiinikomplekseja, joilla on tärkeä merkitys epiteelisolujen ja tyvikalvon vuorovaikutuksessa. Kollageeni XVII (BP180) on transmembraanikollageeni, joka koostuu kolmesta eri osasta: solun sisäisestä, lyhyestä solukalvon läpäisevästä ja kollageenisesta solunulkoisesta osasta. Kollageeni XVII:llä on useita ligandeja kuten laminiini-5 ja $\alpha 6\beta 4$. Kollageeni XVII:ää on tutkittu paljon erilaisissa ihon patologisissa tiloissa. Pemfigoidiryhmän autoimmuunitaudeissa autovasta-aineet kohdistuvat kollageeni XVII:ään ja mutaatiot *COL17A1* geenissä johtavat juktionaaliseen epidermolysis bullosa-tautiin. Kollageeni XVII:n solunulkoinen osa katkaistaan ADAM-proteaseilla. Katkaisu tapahtuu NC16A alueella, joka vaaditaan myös oikeanlaisen kolmoiskierteen muodostumiseen. Katkaisun jälkeen liukoinen ektodomeini on stabiili ja sen oletetaan säätelevän keratinosyyttien irtoamista, erilaistumista ja liikkumista.

Ihon lisäksi kollageeni XVII ilmentyy myös ruokatorven epiteelissä, posken limkalkvoepiteelissä, virtsarakossa, silmän verkkokalvolla, silmän sarveiskalvolla ja sidekalvolla, napanuorassa, istukassa, amnion-kalvon epiteelissä ja keskushermoston neuroneissa.

Tutkimusryhmän tavoitteena on ymmärtää paremmin kollageeni XVII:n toimintaa solujen adheesiossa ja migraatiossa sekä näiden tapahtumien kokonaismerkitystä sidekudoksen stroomassa. Tutkimuksen spesifisenä tavoitteena on luoda transgeeninen hiirimalli, jonka avulla on mahdollista tutkia kollageeni XVII katkaisua keratinosyyttien liikkumisessa ja erilaistumisessa. Tarkkaa katkaisukohtaa ei ole toistaiseksi voitu osoittaa. Tutkimusryhmä tutkii myös kollageeni XVII:n

ilmentymistä, molekulaarista muotoa ja interaktioita eri kudoksissa, jotta ymmärrettäisiin paremmin kollageeni XVII:n merkitys ja tehtävä myös muissa kudoksissa kuin ihossa. Tutkimusryhmän toisena tärkeänä tavoitteena on perehtyä kollageeni XVII:n biokemiaan ja toimintaan levyepiteeli-karsinoomasoluissa sekä tarkastella, kuinka spesifiset inhibiittorit vaikuttavat levyepiteeli-karsinoomasolujen käyttäytymiseen *in vitro* ja *in vivo*.

Henkilöt:

Kaisa Tasanen-Määttä, LT, dosentti, erikoislääkäri, projektijohtaja

Tiina Hurskainen, FT, tutkijatohtori

Jyri Moilanen, lääket. yo, väitöskirjatyöntekijä

Erkki Syväniemi, LL, erikoislääkäri, väitöskirjatyöntekijä

Anja Mattila, laborantti

Rahoitus	€
Suomen Akatemia	66 630
OYS kannustinraha	10 000

7. JULKAISUT VUODELTA 2010:

(IF suluissa) (EVO = 117,5p)

1. Alahuhta M, Ukkola T, Korkiakangas E, Jokelainen T, Keränen A-M, Kyngäs H, Laitinen J. Elintapamuutosvaihe sekä painonhallinnan onnistumisen edellytykset ja riskitekijät tyypin 2 diabeteksen riskihenkilöillä. Tutkiva hoitotyö (2) 4-13, 2010. (EVO=0,5)

2. Burgess DC, Hunt D, Li L, Zannino D, Williamson E, Davis TM, Laakso M, **Kesäniemi YA**, Zhang J, Sy RW, Lehto S, Mann S, Keech AC. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Eur. Heart J 31: 92-99, 2010. (9,800) (EVO=3)

3. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU *et al.*, (including **Kesäniemi YA**). New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. Nature Genetics 42: 105-116, 2010. (34,284) (EVO=3)

4. Elovaara I, Atula S, Erälinna JP, Färkkilä M, Pirttilä T, **Remes A**, Ruutiaisen J, Varis T; Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin; Suomen Neurologisen Yhdistyksen Asettama Työryhmä. MS-taudin diagnoosi, lääkehoito ja kuntoutus. Duodecim 126(2): 199-200, 2010. (EVO=0,5)

5. Gerds E, Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, **Kesäniemi YA**, Malbecq W, Nienaber C, Ray S, Skjærpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Impact of baseline severity of aortic valve stenosis on effect of intensive lipid lowering therapy (from the SEAS study). Am. J. Cardiol. 106(11): 1634-9, 2010. (3,575) (EVO=2)

6. Hakonen AH, Isohanni P, Rantamäki M, Kälviäinen R, Nordin A, **Uusimaa J**, Paetau A, Udd B, Pihko H, Wartiovaara A. Mitokondriaalinen resessiivinen ataksiasyndrooma ja valproaattihoidon toksisuus. *Duodecim* 126(13): 1552-9, 2010. (EVO=0,5)
7. Hannula S, Mäki-Torkko E, **Majamaa K**, Sorri M: Hearing in a 54- to 66-year-old population in northern Finland. *Int. J. Audiol* 49: 920–927, 2010. (1,335) (EVO=2)
8. **Harju T**, Kinnula VL, Pääkkö P, Salmenkivi K, Risteli J, **Kaarteenaho R**. Variability in the precursor proteins of collagen I and III in different stages of COPD. *Resp. Res.* 11: 165, 2010. (3,127) (EVO=2)
9. **Harju T**, Mäkinen T, Näyhä S, Laatikainen T, Jousilahti P, Hassi J. Cold-related respiratory symptoms in the general population. *Clin. Respir. J.* 4(3): 176-185, 2010. (0,597) (EVO=1)
10. Hinttala R, Kervinen M, **Uusimaa J**, Maliniemi P, Finnilä S, Rantala H, **Remes AM**, Hassinen IE, **Majamaa K**. Analysis of functional consequences of haplogroup J polymorphisms m.4216T>C and m.3866T>C in human MT-ND1: mutagenesis of homologous positions in *Escherichia coli*. *Mitochondrion* 10(4): 358-61, 2010. (4,145) (EVO=3)
11. Holme I, Boman K, Brudi P, Egstrup K, Gohlke-Baerwolf C, **Kesäniemi YA**, Malbecq W, Rossebø AB, Wachtell K, Willenheimer R, Pedersen TR. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis trial. *Am. J. Cardiol.* 105(12): 1802-8, 2010. (3,575) (EVO=2)
12. Hukkanen J, **Ukkola O**, Benowitz NL. Varenicline and pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.* 152(5): 335-6, 2010. (16, 225) (EVO=3)
13. **Hurskainen TL**, Apte SS. In situ hybridization for metalloproteinases and their inhibitors. *Methods Mol. Biol.* 622: 195-209, 2010. (IF, not listed)
14. **Hägg PM**, **Hurskainen T**, Palatsi R, Ilves M, Oikarinen A. Increased expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with severe atopic dermatitis unresponsive to topical corticosteroid. *Br. J. Dermatol.* 162(2): 318-24, 2010. (4,260) (EVO=3)
15. Hänninen T, Pulliainen V, Sotaniemi M, Hokkanen L, Salo J, Hietanen M, Pirttilä T, Pöyhönen M, Juva K, **Remes A**, Erkinjuntti T. Muistisairauksien tiedonkäsittelymuutosten varhainen toteaminen uudistetulla CERAD-tehtäväsarjalla. *Duodecim* 126(17): 2013-2021, 2010. (EVO=0,5)
16. Immonen I, Seitsonen S, Tommila P, Kangas-Kontio T, Kakko S, Savolainen ER, **Savolainen MJ**, Liinamaa MJ. Vascular endothelial growth factor gene variation and the response to photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 117(1): 103-8, 2010. (5, 491) (EVO=3)
17. Inouye M, Kettunen J, Soinen P, Silander K, Ripatti S, Kumpula LS, Hämäläinen E, Jousilahti P, Kangas AJ, Männistö S, **Savolainen MJ**, Jula A, Leiviskä J, Palotie A, Salomaa V, Perola M, Ala-Korpela M, Peltonen L. Metabonomic, transcriptomic, and genomic variation of a population cohort. *Mol. Syst. Biol.* 6: 441, 2010. (12,125) (EVO=3)
18. Jounio U, Juvonen R, Bloigu A, Silvennoinen-Kassinen S, Kaijalainen T, Kauma H, Peitso A, Saukkoriipi A, Vainio O, **Harju T**, Leinonen M. Pneumococcal carriage is more common in asthmatic than in non-asthmatic young men. *Clin. Respir. J.* 4(4): 222-9, 2010. (0,597) (EVO=1)

19. Järvelä IY, **Tapanainen JS**, Martikainen H. Improved pregnancy rate with administration of hCG after intrauterine insemination: a pilot study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 8:18, 2010. (2,077) (EVO=2)
20. Jääskeläinen M, Nieminen A, Pöykkö RM, Kauppinen M, Liakka A, Heikinheimo M, Vaskivuo TE, Klefström J, **Tapanainen JS**. Regulation of cell death in human fetal and adult ovaries--role of Bok and Bcl-X(L). *Mol. Cell. Endocrinol.* 330(1-2): 17-24, 2010. (3,503) (EVO=2)
21. Jääskeläinen M, Prunskaitė-Hyyryläinen R, Naillat F, Parviainen H, Anttonen M, Heikinheimo M, Liakka A, Ola R, Vainio S, Vaskivuo TE, **Tapanainen JS**. WNT4 is expressed in human fetal and adult ovaries and its signaling contributes to ovarian cell survival. *Mol. Cell. Endocrinol.* 317(1-2): 106-11, 2010. (3,503) (EVO=2)
22. **Kaarteenaho R**, Lappi-Blanco E, Lehtonen S. Epithelial N-cadherin and nuclear β -catenin are up-regulated during early development of human lung. *BMC Dev. Biol.* 10: 113, 2010. (3,290) (EVO=2)
23. **Kaarteenaho R**, Merikallio H, Lehtonen S, **Harju T**, Soini Y. Divergent expression of claudin -1, -3, -4, -5 and -7 in developing human lung. *Respir. Res.* 11: 59, 2010. (3,127) (EVO=2)
24. **Kaarteenaho R**, Sormunen R, Pääkkö P. Variable expression of tenascin-C, osteopontin and fibronectin in inflammatory myofibroblastic tumour of the lung. *APMIS* 118(2): 91-100, 2010. (1,745) (EVO=2)
25. Kaivorinne AL, Krüger J, Udd B, **Majamaa K**, **Remes AM**. Mutations in CHMP2B are not a cause of frontotemporal lobar degeneration in Finnish patients. *Eur. J. Neurol.* 17(11): 1393-5, 2010. (2,510) (EVO=2)
26. Kangas-Kontio T, Huotari A, Ruotsalainen H, Herzig KH, Tamminen M, Ala-Korpela M, **Savolainen MJ**, Kakko S. Genetic and environmental determinants of total and high-molecular weight adiponectin in families with low HDL-cholesterol and early onset coronary heart disease. *Atherosclerosis* 210(2): 479-85, 2010. (4,522) (EVO=3)
27. Kangas-Kontio T, Kakko S, Tamminen M, von Rohr P, Hoeschele I, Juvonen T, Kere J, **Savolainen MJ**. Genome scan for loci regulating HDL cholesterol levels in Finnish extended pedigrees with early coronary heart disease. *Eur. J. Hum. Genet.* 18(5): 604-13, 2010. (3,564) (EVO=2)
28. Kastarinen H, Vasunta RL, **Ukkola O**, **Kesäniemi YA**. Glomerular filtration rate is related to dipping pattern in ambulatory blood pressure monitoring - a cross-sectional population-based study. *J. Hum. Hypertens.* 24(4): 247-253, 2010. (2,289) (EVO=2)
29. Keränen AM, Rasinaho E, Hakko H, **Savolainen M**, Lindeman S. Eating behavior in obese and overweight persons with and without anhedonia. *Appetite* 55(3): 726-9, 2010. (2,582) (EVO=2)
30. **Kesäniemi YA**, Riddoch CJ, Reeder B, Blair SN, Sørensen TIA; a Consensus Panel for the Canadian Society for Exercise Physiology; Canadian Physical Activity Guidelines Consensus Statement. Advancing the future of physical activity guidelines in Canada: an independent expert panel interpretation of the evidence. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 7: 41, 2010. (2,627) (EVO=2)

31. Komulainen T, Hinttala R, Kärppä M, Pajunen L, Finnilä S, Tuominen H, Rantala H, Hassinen I, **Majamaa K**, **Uusimaa J**. POLG1 p.R722H mutation associated with multiple mtDNA deletions and a neurological phenotype. *BMC Neurol.* 10:2, 2010. (2,109) (EVO=2)
32. Koponen HJ, Hakko HH, Saari KM, Lindeman SM, Karvonen KM, Isohanni MK, Lauren LH, **Savolainen MJ**, Järvelin MR. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *World J. Biol. Psychiatry* 11(2 Pt 2): 262-7, 2010. (5,564) (EVO=3)
33. Krüger J, Hinttala R, **Majamaa K**, **Remes AM**. Mitochondrial DNA haplogroups in early-onset Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Mol. Neurodegener.* 5: 8, 2010. (5,091) (EVO=3)
34. Kumpula LS, Mäkelä SM, Mäkinen VP, Karjalainen A, Liinamaa JM, Kaski K, **Savolainen MJ**, Hannuksela ML, Ala-Korpela M. Characterization of metabolic interrelationships and in silico phenotyping of lipoprotein particles using self-organizing maps. *J. Lipid Res.* 51(2): 431-9, 2010. (4,917) (EVO=3)
35. Kunnari M, Saarela E, Partanen T, Jartti A, Rauvala E, Kauppila J, **Harju T**, Renko M, Tapiainen T, Ylipalosaari P, Hautala T, Hannu S, Kauma H. Oulun yliopistollisessa sairaalassa hoidetut influenssa A(H1N1)v -potilaat. *Duodecim* 126(20): 2399-2409, 2010. (EVO=0,5)
36. Laitinen J, Korkiakangas E, Alahuhta M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Rajala U, Timonen O, Jokelainen T, Keränen A-M, Remes J, Ruokonen A, Hedberg P, Husman P, Olkkonen S. Feasibility of videoconferencing in lifestyle group counseling. *International Journal of Circumpolar Health* 69(5): 500-511, 2010. (1,048) (EVO=1)
37. Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, Pillai SG, Muglia P, Middleton L *et al.*, (including **Kesäniemi A**). Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. *Nature Genetics* 42: 436-40, 2010. (34,284) (EVO=3)
38. **Majamaa K**: Harvinaiset perinnölliset etenevät muistisairaudet. Kirjassa: T Erkinjuntti, J Rinne, H Soininen (toim.): Muistisairaudet, 1. painos, *Duodecim* 191-197. Oppikirjan kappale., 2010. (EVO=0,5)
39. Martikainen M, Hinttala R, **Majamaa K**. Novel POLG1 mutations in a patient with adult-onset progressive external ophthalmoplegia and encephalopathy. *BMJ Case Reports* DOI: 10.1136/bcr.01.2010.2604 (IF, not listed)
40. Martikainen MH, **Majamaa K**. Epidemiology and characteristics of occipital brain infarcts in young adults in southwestern Finland. *J. Neurol.* 257(2): 259-63, 2010. (2,903) (EVO=2)
41. Nurmenniemi S, Kuvaja P, Lehtonen S, Tiuraniemi S, Alahuhta I, Mattila RK, Risteli J, Salo T, Selander KS, Nyberg P, **Lehenkari P**. Toll-like receptor 9 ligands enhance mesenchymal stem cell invasion and expression of matrix metalloprotease-13. *Exp. Cell Res.* 316(16): 2676-82, 2010. (3,589) (EVO=2)
42. Nystedt J, Anderson H, Hirvonen T, Impola U, Jaatinen T, Heiskanen A, Blomqvist M, Satomaa T, Natunen J, Saarinen J, **Lehenkari P**, Valmu L, Laine J. Human CMP-N-acetylneuraminic acid

hydroxylase is a novel stem cell marker linked to stem cell-specific mechanisms. *Stem Cells* 28(2): 258-67, 2010. (7,747) (EVO=3)

43. O'Toole JF, Liu Y, Davis EE, Westlake CJ, Attanasio M, Otto EA, Seelow D, Nurnberg G, Becker C, Nuutinen M, Kärppä M, Ignatius J, *et al.*, (including **Uusimaa J**). Individuals with mutations in XPNPEP3, which encodes a mitochondrial protein, develop a nephronophthisis-like nephropathy. *J. Clin. Invest.* 120(3): 791-802, 2010. (16,592) (EVO=3)

44. Pietilä M, Lehtonen S, Närhi M, Hassinen IE, Leskelä HV, Aranko K, Nordström K, Vepsäläinen A, **Lehenkari P**. Mitochondrial function determines the viability and osteogenic potency of human mesenchymal stem cells. *Tissue Eng. Part. C. Methods* 16(3): 435-45, 2010. (4,582) (EVO=3)

45. Pihlajaniemi TL, Pirttiniemi P, **Uusimaa J, Majamaa K**. Craniofacial morphology in children of mothers with the m.3243A>G mutation in mitochondrial DNA. *Cleft Palate Craniofac. J.* 47(3): 234-240, 2010. (0,884) (EVO=1)

46. Pirkola J, Väärasmäki M, Ala-Korpela M, Bloigu A, Canoy D, Hartikainen A-L, Leinonen M, Miettola S, Paldanius M, Tammelin TH, Järvelin M-R, Pouta A: Low-grade, systemic inflammation in adolescents: Association with early life factors, gender and lifestyle. *Am. J. Epidemiol.* 171:72-82, 2010. (5,589) (EVO=3)

47. Pääkkö T, **Ukkola O**, Ikäheimo M, **Kesäniemi YA**. Plasma adiponectin levels are associated with left ventricular hypertrophy in a random sample of middle-aged subjects. *Ann. Med.* 42(2): 131-7, 2010. (4,246) (EVO=3)

48. **Remes AM**. Frontotemporaalinen degeneraatio - diagnostinen ja hoidollinen haaste. *Duodecim* 126(18): 2189-95, 2010. (EVO=0,5)

49. Saukko M, **Kesäniemi YA, Ukkola O**. Leptin receptor Lys109Arg and Gln223Arg polymorphisms are associated with early atherosclerosis. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 8(5): 425-430, 2010. (IF, not listed)

50. Sofat R, Hingorani AD, Smeeth L, Humphries SE, Talmud PJ, Cooper J, Shah T, Sandhu MS, Ricketts SL, Boekholdt SM, Wareham N, Khaw KT, Kumari M, Kivimaki M, *et al.*, (including **Savolainen MJ, Kesäniemi YA**). Separating the mechanism-based and off-target actions of cholesteryl ester transfer protein inhibitors with CETP gene polymorphisms. *Circulation* 121(1): 52-62, 2010. (14,816) (EVO=3)

51. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, Allen HL, Lindgren CM, Luan J, Mägi R, Randall JC, Vedantam S, Winkler TW, *et al.*, (including **Savolainen MJ**). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat. Genet.* 42(11): 937-948, 2010. (34,284) (EVO=3)

52. Sämpi M, Veneskoski M, **Ukkola O, Kesäniemi YA, Hörkkö S**. High plasma immunoglobulin (Ig) A and low IgG antibody titers to oxidized low-density lipoprotein are associated with markers of glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(5): 2467-2475, 2010. (6,202) (EVO=3)

53. Tikkanen J, Leskelä HV, Lehtonen ST, Vähäsarja V, Melkko J, Ahvenjärvi L, Pääkkö E, Väänänen K, **Lehenkari P**. Attempt to treat congenital pseudarthrosis of the tibia with mesenchymal stromal cell transplantation. *Cytotherapy* 12(5): 593-604, 2010. (2,204) (EVO=2)
54. Vahlquist A, **Tasanen K**. Epidermolysis bullosa care in Scandinavia. *Dermatol. Clin.* 28(2): 425-7, 2010. (1,294) (EVO=2)
55. Vartiainen J, Rajala U, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, **Kesäniemi YA, Ukkola O**. Serum ghrelin and the prediction of the development of impaired glucose regulation and Type 2 diabetes in middle-aged subjects. *J. Endocrinol. Invest.* 33(7): 496-500, 2010. (1,347) (EVO=2)
56. Vasunta RL, **Kesäniemi YA, Ukkola O**. Plasma adiponectin concentration is associated with ambulatory daytime systolic blood pressure but not with the dipping status. *J. Hum. Hypertens.* 24(8): 545-551, 2010. (2,289) (EVO=2)
57. Waterworth DM, Ricketts SL, Song K, Chen L, Zhao JH, Ripatti S, Aulchenko YS, Zhang W, Yuan X, Lim N, Luan J, Ashford S, Wheeler E, Young EH, Hadley D, Thompson JR, Braund PS, Johnson T, Struchalin M, Surakka I, Luben R, Khaw KT, Rodwell SA, Loos RJ, Boekholdt SM, Inouye M, Deloukas P, Elliott P, Schlessinger D, Sanna S, Scuteri A, Jackson A, Mohlke KL, Tuomilehto J, Roberts R, Stewart A, **Kesäniemi YA, et al.** Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30 (11): 2264-76, 2010. (7,235) (EVO=3)
58. Yannopoulos FS, Mäkelä T, Niemelä E, Tuominen H, Lepola P, Alestalo K, Kaakinen H, Kiviluoma K, Anttila V, **Juvonen T**. Improved cerebral recovery from hypothermic circulatory arrest after remote ischemic preconditioning. *Ann. Thorac. Surg.* 90(1): 182-8, 2010. (3,644) (EVO=2)

Väitöskirjat:

Merja Santaniemi: Genetic and epidemiological studies on the role of adiponectin and PTP1B in the metabolic syndrome. D 1054, 2010. (EVO=1)

Helena Kastarinen: Renal function and markers of cardiovascular risk. D 1056, 2010. (EVO=1)

Johanna Krüger: Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. D 1074, 2010. (EVO=1)

Minna Jääskeläinen: Apoptosis-regulating factors in developing and adult ovaries. D 1080, 2010. (EVO=1)

Pro Gradu-tutkielmat:

Henna Karvonen: Ultrastructural features of bronchoalveolar lavage fluid derived myofibroblasts in various lung disorders. (ohjaajat Riitta Kaarteenaho ja Siri Lehtonen)