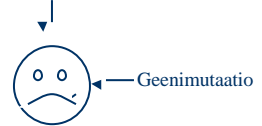


## Simulaatiomenetelmiä sairausgeenien etsinnässä

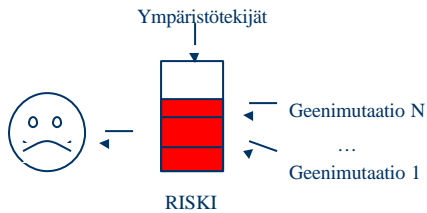
Tietojenkäsittelytieteen  
esittely  
7.10.2002

## Yhden geenin sairaus

Ympäristötekijät



## Monitekijäinen sairaus

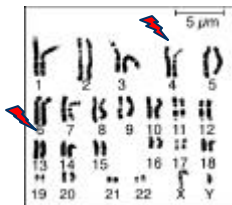


## Monitekijäinen sairaus

- Useita altistavia tekijöitä
  - perinnöllisiä tekijöitä
  - ympäristötekijöitä
  - satunnaistekijöitä
- Ei tiedetä alttiusgeenien
  - lukumäärää
  - sijaintia

## Tavoite

- alttiusgeenien paikantaminen



## Geenipaikannus

- monitieteistä
- esitettävissä laskennallisena ongelmana
- analyttinen käsittely vaikeaa
- simulaatiomenetelmät arvokkaita
- hyödyllisiä sovelluskohteita
  - sairauksien syntymekanismien ymmärtäminen
  - diagnostinen testaus hoidon valinnassa



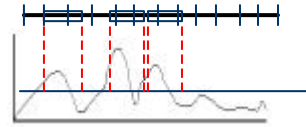
## Tilastollinen testaus

- Aineistosta etsitään ylliedustettuja alleleja ja alleeliyhdistelmiä

	Alleeli 2	Ei alleelia 2
Sairas	133	67
Terve	98	102

$$\rightarrow \chi^2 = 12.6$$

## Geenipaikannus



## Ongelma 1: koeasetelman voiman arviointi

- Tutkija Leena aikoo kerätä aineiston eräästä väestöisolaaatista. Hän tekee erilaisia oletuksia taustalla olevasta sairausmallista.
- Uskommeko, että tutkimus onnistuu?

## Ongelma 2: tuloksen merkitsevyyden arviointi

- Tutkija Juha analysoi aineistonsa tarkastelemalla periyymistä perheissä (kytkentäanalyysi). Hän havaitsee, että lasketun tunnusluvun arvo on koholla eräällä kromosomialueella.
- Onko tulokseen syytä uskoa, vai voisiko se olla sattuman aiheuttama?

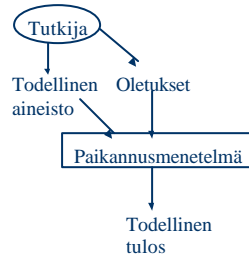
## Ongelma 3: menetelmäkehitys

- Tutkija Päivi on kehittänyt uuden geenipaikannusmenetelmän.
- Toimiiko se paremmin vai huonommin kuin olemassa olevat menetelmät?

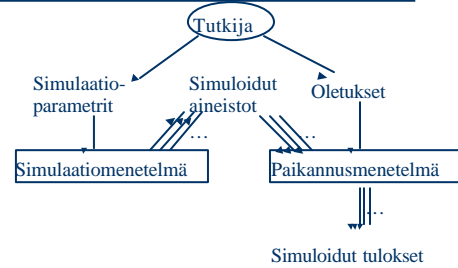
## Ratkaisu: simulointi

- Jäljitellään aineiston muodostumista tietokoneella
  - populaatiarakenteen muodostuminen
  - periytyminen
  - otanta
- Aineistoja helposti ja halvalla
- Kompensoidaan sattumaa suurella määrällä

## Paikannus

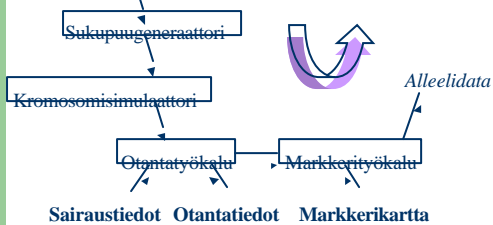


## Simulointi ja paikannus



## Simulointiohjelmiston komponentit

### Väestöhistorian kuvaus



## Väestöhistorian simulointi

- Kiinnitetään
  - alkupopulaation koko
  - loppupopulaation koko
  - sukupolvien määrä
  - muuttoliike ulkoapäin
  - alirakenne ja sisäinen muuttoliike

## Periytmishistorian simulointi

- Keskeistä meioosin simulointi
  - crossover-kohtat kromosomissa ja niiden sijainti
  - parametrina tarkasteltavan alueen geneettinen pituus
  - kiasmainterferenssin simulointi

## Yksilöiden sairausstatuksen simulointi

- Lasketaan kunkin yksilön alttius sairaudelle

$$L = \sum a_i x_{gi} + \sum b_j x_{ej} + cx_r + C, \text{ missä}$$

$$x_{gi} = 1_{\{\text{mutaatio-}i\}} \text{ and } x_{ej}, x_r \sim N(0,1)$$

- Altius määrää sairastumisriskin

$$\log \frac{p}{1-p} = L$$

## Ratkaisu 1: voiman arviointi

- Tutkija Leena simuloi näin:
  - syötetään väestöhistorian kuvaus
  - simuloidaan populaation muodostumista, periytymistä ja otantaa erilaisilla tautimalleilla
  - kukin aineisto analysoidaan kuten aiottu todellinen aineisto
  - tutkimuksen voima valitulla tautimallilla = onnistuneiden paikannusten lukumäärä / kaikkien paikannusyritysten lukumäärä

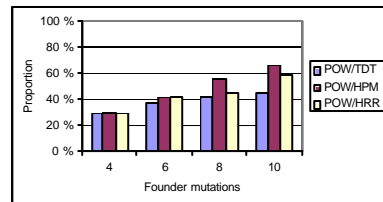
## Ratkaisu 2: merkitsevyyden arviointi

- Tutkija Juha simuloi näin:
  - syötetään sama sukupuu kuin todellisen aineiston kytkentäanalyysissä
  - simuloidaan toistuvasti periytymistä ilman sairautta
  - analysoidaan kukin aineisto
  - tuloksen merkitsevyys = niiden aineistojen lukumäärä, joista saavutettiin vähintään yhtä poikkeava tulos kuin todellisesta aineistosta / kaikkien simuloitujen aineistojen määrä

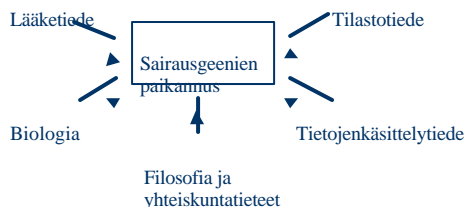
## Ratkaisu 3: menetelmien vertailu

- Tutkija Päivi simuloi näin:
  - tehdään suuri joukko aineistoja kutakin väestö- ja sairausmallia kohti
  - kukin aineisto analysoidaan kehitetyllä menetelmällä sekä olemassaolevilla menetelmillä
  - kun analysointi toistetaan monille aineistoille, saadaan kuva yleisestä suorituskyvystä suhteessa muihin aineistoihin

## Esimerkki



## Lopuksi: monitieteisyydestä



## Aihepiirin tutkimusta laitoksellamme

- HIIT BRU:n tutkimusjohtaja Heikki Mannila
- Saara Hyvönen
- Vesa Ollikainen
- Hannu Toivonen
- Mikko Koivisto
- Evimaria Terzi
- Petteri Hintsanen
- Lauri Eronen
- Petteri Sevón