

# Monitekijäiset sairaudet - Geenit ja ympäristö yhteistyössä

Sini Julkunen  
LuK-tutkielma  
Biologian tutkinto-ohjelma, genetiikka  
Oulun yliopisto  
Marraskuu 2018

# Sisällysluettelo

1. Johdanto.....	2
2. Genetiikka .....	3
__ 2.1 Perintötekijöiden variaatio monitekijäisissä sairauksissa.....	3
__ 2.2 Geenien säätely ja epigenetiikka .....	4
__ 2.3 Monitekijäinen periytyminen .....	5
3. Ympäristötekijät .....	7
__ 3.1 Ympäristön ja mikrobien vaikutus autoimmuunisairauksiin .....	7
__ 3.2 Metylaatioiden ja ympäristövaikutusten yhteys .....	9
4. Monitekijäisten ominaisuuksien tutkimusmenetelmiä.....	10
__ 4.1 Geenien merkityksen arviointi.....	10
__ 4.2 Sisarusten tutkiminen .....	11
__ 4.3 Koko genomin assosiaatiotutkimukset .....	12
5. Johtopäätökset ja tulevaisuuden näkymät .....	13
6. Viitteet.....	14

# 1. Johdanto

Monitekijäisiä sairauksia on valtavasti ja ne ovat kansantaloudellisesti merkittävä ongelma, sillä erityisesti korkean elintason maissa, kuten länsimaissa, suuri osa ihmisistä sairastuu jossakin vaiheessa johonkin monitekijäiseen sairauteen.

Monitekijäisiä sairauksia ovat esimerkiksi useat sydän- ja verisuonitaudit, kakkostyyppin diabetes, monet autoimmuunisairaudet sekä useat mielenterveysongelmat.

Perinnölliset sairaudet ovat yleensä seurausta yhdestä geenimutaatiosta tai kromosomimutaatiosta, ja mutaatiota kantavalla yksilöllä on suuri todennäköisyys sairastua. Monitekijäinen sairaus on seurausta useista geenimutaatioista, eikä niiden yhteisvaikutusta ympäristötekijöiden kanssa ja yksilön sairastumisriskiä ole helppoa arvioida. Monitekijäisten sairauksien tutkiminen on haasteellista sillä perinnöllisyys voi riippua useista, jopa sadoista geeneistä ja niiden pistemutaatioista eikä kaikkia mahdollisesti sairastumiseen vaikuttavia mutaatioita tunneta vielä. Ympäristötekijöistä tunnetaan selviä riskitekijöitä, esimerkiksi karsinogeneenejä, mutta on myös paljon esimerkiksi kemiallisia aineita, joiden vaikutuksesta ei ole riittävästi näyttöä. Geenien merkitystä sairastumiseen on tutkittu esimerkiksi kaksostutkimuksilla ja koko genomin assosiaatiotutkimuksilla (whole genome association study, WGAS tai GWAS). Riskitekijöitä tunnetaan, mutta haasteena on ymmärtää mikä lopulta ratkaisee yksilön sairastumisen. Sairauksien syntymekanismien ymmärtäminen on välttämätöntä sairauksien ennaltaehkäisyssä.

## 2. Genetiikka

### 2.1 Perintötekijöiden variaatio monitekijäisissä sairauksissa

DNA eli deoksiribonukleiinihappo koostuu typpiemäksistä, joita DNA:ssa voi olla neljää erilaista: sytosiini, guaniini, tymiini ja adeniini. Emäkset pariutuvat emäsparisäännön mukaisesti, jolloin muodostuu DNA:lle tyypillinen kaksoiskierre. Myös RNA koostuu typpiemäksistä, mutta sen rakenne on usein yksijuosteinen ja tymiinin korvaa urasiili. Solun tumassa DNA:n perusteella muodostetaan lähetti-RNA ja tätä tapahtumaa kutsutaan transkriptioksi. Lähetti-RNA:ta muokataan ja se siirtyy solulimaan.

Translaatiossa lähetti-RNA:n kolmen emäksen ketjun eli kodonin perusteella ribosomit ja siirtäjä-RNA:n muodostavat aminohapoista polypeptidiä.

Yhden emäksen polymorfiat ovat yhden emäksen variaatioita (single nucleotide polymorphism, SNP) eli pistemutaatioita, jotka aiheuttavat eroja yksilöiden välille. SNP:ä esiintyy ihmisillä paljon ja niitä voidaan käyttää yksilöiden tunnistamiseen. SNP:en lähellä esiintyy usein mikrosatelliitteja, joita voidaan käyttää pistemutaatioiden paikantamiseen. SNP voi johtaa siihen, että kodoni muuttuu niin, että translaatiossa peptidiin tulee väärä aminohappo (missense-mutaatio) tai peptidin muodostus voi loppua liian aikaisin (nonsense-mutaatio). Valtaosa pistemutaatioista on neutraaleja eikä aiheuta yksilölle haittaa, mutta toisinaan niillä vaikuttaa olevan jotakin yhteyttä sairastumiseen. Joissakin perinnöllisissä sairauksissa pistemutaatio kohdistuu geenin koodaavalle alueelle ja aiheuttaa esimerkiksi väärän aminohapon takia vääränlaisen proteiinin muodostumisen. Mutaatiosta seuraa lähes välttämättä sairastuminen, jos mutaatio on dominoiva, molemmissa kromosomeissa tai yksi kromosomi ei riitä tuottamaan tarpeeksi proteiinia. Koodaavalle alueelle sattunut mutaatio noudattaakin yleensä hyvin Mendelin lakeja. Lisäksi kromosomeissa voi tapahtua esimerkiksi häviämiä, joissa jokin alue kromosomista katoaa, kahdentumia, joissa jokin alue monistuu tai inversioita, joissa jokin alue kääntyy 180 astetta. Jotkin alueet voivat vaihtua myös kromosomien välillä.

Monitekijäisissä taudeissa pistemutaation vaikutus on epäselvä ja oletetaan, että useat mutaatiot yhdessä vaikuttavat sairastumisriskiin. Esimerkiksi masennukseen on voitu yhdistää 13 SNP:ä alueilla, jotka säätelevät geenien luentaa ja jotkut myös DNA-metylaatiota (Wray ym., 2018). Sairauteen, kuten masennukseen, yhdistetyt SNP:t ovat todennäköisesti vain pieni osa sairauden kehittymiseen vaikuttavista mutaatioista ja SNP:ä voi olla todellisuudessa paljon enemmän, vaikka kaikkia ei ole vielä pystytty yhdistämään sairauteen.

## 2.2 Geenien säätely ja epigenetiikka

Varsin iso osa ihmisen genomista sisältää niin sanottua ei-koodaavaa DNA:ta (ncDNA), mikä tarkoittaa, ettei se koodaa suoraan jotakin proteiinia. DNA:lla voi kuitenkin olla muutakin merkitystä kuin sen pääasiallinen tehtävä eli oikeanlaisen proteiinin rakentamiseen tarvittavan tiedon säilyttäminen. Osa DNA:n sisältämästä informaatiosta voi olla jäännöksiä menneisyydestä, jolloin ne ovat joskus olleet tarpeellisia, mutta hiipuneet pois käytöstä. Toisaalta vaikuttaa siltä, että ei-koodaavat alueet osallistuvat erityisesti geenisäätelyyn ja ovat yhteydessä siihen, miten elimistö reagoi ympäristöoloihin geeniekspression tasolla. Elimistö voi toimia vain geeniensä määräämissä rajoissa, mutta se miten genejä käytetään, on säätelytekijöiden aiheuttamaa ja vaihtelee myös ympäristöolojen vaikutuksesta.

Geenien ilmenemisen säätely tapahtuu usein lähetti-RNA:n kautta niin, että sillä kontrolloidaan tehokkuutta jolla jotakin geeniä/geenejä luetaan, kuinka kauan ja milloin. Geenien ilmenemisen oikea säätely on kriittistä elimistön normaalille toiminnalle kaikissa ikäluokissa. Jotkin molekyylit säätelyalueella, esimerkiksi repressorit, voivat estää geenien luennan kokonaan tai ne voivat käynnistää sen. Ei-koodaavan alueen mutaatiot voivat siis johtaa esimerkiksi geenien aktiivisuuden muutoksiin, jolloin niilläkin on osansa sairauksien geneettisessä taustassa. Geenien säätelyyn vaikuttavat myös epigeneettiset muutokset. Epigeneettiset muutokset voivat muuttaa geenien luentaa, vaikka ne eivät muuta DNA:n tai RNA:n rakennetta kuten esimerkiksi SNP:t muuttavat. Puhutaan epigenomista, joka käsittää DNA:n ja histonien epigeneettiset muutokset. Epigenomi periytyy osittain jälkeläisille ja vaikuttaa siihen,

miten genomia käytetään. Epigeneettiset muutokset vaikuttavat esimerkiksi siihen kuinka tiiviistä kromatiini on eli kuinka geenit tulevat luetuksi. Tyypillisiä geenien rakenteeseen vaikuttavia proteiineja ovat histonit, joiden kemiallinen rakenne vaikuttaa geenien kiertymiseen ja luentaan. Toinen tyypillinen epigenetiikan muoto on metylaatiot eli metyyliiryhmien liityminen geenien CpG-alueelle niin, että ne vähentävät geenien luenta. Valtaosa CpG-alueista on metyloitunut (Goll & Bestor, 2005). CpG-alueella sytosiinin jälkeen tulee guaniini, josta tulee alueen nimitys. Myös RNA ja histonit voivat metyloitua. Kakkostyyppin diabetes on selkeä monitekijäinen sairaus, jossa DNA:n metylaatiot ovat yhteydessä sairauteen. On todettu, että yhden haiman homebox-geenin (*PDX-1*) metyloituminen on yleisempää diabetestä sairastavilla kuin terveillä verrokeilla ja geenin ekspressio on vähentynyt (Yang ym., 2012). Epigeneettiset tekijät vaikuttavat myös uuden yksilön kehityksen alkuvaiheissa, jolloin genejä kytketään päälle ja pois. Noin 5% epigeneettisistä muutoksista periytyy jälkeläiselle, loput palautetaan alkutilaan alkiossa (Tang ym., 2015). Ympäristötekijät vaikuttavat myös epigenetiikkaan ja uusi yksilö alkaa altistua niille jo kohdussa.

### 2.3 Monitekijäinen periytyminen

Monitekijäisten sairauksien perinnöllisyys on seurausta useiden geenien eri varianteista, jotka voivat olla normaaleina pidettyjä variantteja ja on siksi vaikeaa arvioida milloin ne altistavat yksilön sairastumiselle. Monitekijäisten sairauksien kohdalla käydään väittelyä siitä, onko sairastumisen taustalla useita yleisiä pienivaikutuksisia variantteja vai harvinaisempia variantteja, joilla on itsessään suuri vaikutus. Common disease common variant -hypoteesi ehdottaa, että yleisten monitekijäisten sairauksien taustalla olisi populaatiossa hyvinkin yleiset variantit (Reich & Lander, 2001). Hypoteesia tukee ajatus, että yleiset variantit aiheuttaisivat sairastumisen vain tiettyinä yhdistelmänä, jolloin ne säilyisivät yksin ilman toisiaan populaatiossa, koska tällöin niistä ei olisi yksilölle haittaa ja yksilö toimisi vain kantajana. Toinen hypoteesi olettaa, että yleisten sairauksien taustalla olisi harvinaisia variantteja, joilla itsessään olisi suuri vaikutus sairastumiseen ja tällöin periytyminen olisi lähempänä Mendelin genetiikkaa (Cirulli & Goldstein, 2010). Toisaalta Cirulli ja

Goldstein huomauttavat, että yleiset ja harvinaiset variantit voivat toimia yhteistyössä niin, että yleiset variantit vaikuttavat siihen, kuinka suuri merkitys harvinaisella variantilla lopulta on. Joka tapauksessa selvää on, että perintötekijöiden osuus monitekijäisissä sairauksissa on monimutkaisempi ja säätelytekijöiden osuus sairastumiseen suurempi kuin perinteisissä Mendelin genetiikkaa noudattavissa sairauksissa. Joitakin monitekijäistenkin sairauksien riskigenejä on tunnistettu, mutta ne eivät aiheuta varmaa sairastumista eikä kaikilla sairastuneilla ole näiden geenien mutaatioita.

Hypoteesin omnigeeninen malli (omnigenic model) mukaan on useita genejä, jotka eivät näytä suoraan koodaavan sairauteen liittyviä ominaisuuksia, mutta esiintyvät sairauden yhteydessä ja ovat yhteydessä toisiinsa geenien säätelyreittien kautta (Boyle, Li, & Pritchard, 2017). Koska geenien säätelyreitit voivat olla laajasti verkottuneita, niillä voi olla monenlaisia yhteyksiä elimistön toimintoihin ja sairauteen voisivat vaikuttaa sellaisetkin geenit, joilla ei normaalisti ole yhteyttä sairauteen liittyviin elintoimintoihin. Mutaatio säätelyreitillä voi muuttaa geenien luentaa niin, että jotakin geenituotetta voi syntyä eri määrä kuin normaalisti tai säätelyreitti kääntyy tuottamaan jotakin eri tuotetta. Esimerkiksi hapen puute eli hypoksia voi käynnistää hypoksiavasteen geenien luennan. Normaalisti hapen läsnäollessa HIF-1 $\alpha$ -proteiini tuhotaan proteosomissa, mutta hapen puutteessa se pääsee geeniensäätelyalueelle ja käynnistää hypoksiavastegeenien luennan (Ziello, Jovin, & Huang, 2007). Hypoksian vaikutuksesta useisiin monitekijäisiin sairauksiin on kiistelty pitkään tiedepiireissä. Mahdollisesti ymmärrystä hypoksiasta voisi hyödyntää lääketieteellisten hoitojen kehittämisessä.

Mikäli joitakin eri lokuksissa esiintyviä alleeleita esiintyy yhdessä useammin tai harvemmin kuin tilastollisesti voisi olettaa, puhutaan kytkentäepätasapainosta (Linkage disequilibrium (LD)). Geenien ei tarvitse olla samassa kromosomissa, mutta lähekkäisillä lokuksilla sijaitsevat geenit periytyvät herkemmin yhdessä. Toisaalta kytkentäepätasapainolla voidaan tarkoittaa myös tilannetta, jossa alleelit periytyvät keskimääräistä harvemmin yhdessä. Kytkentäepätasapainosta puhuttaessa on kuitenkin muistettava sen populaatiogeneettinen luonne, eli se ei pysy vakiona eri

populaatioiden välillä, mutta se on hyvä huomioida tutkittaessa esimerkiksi yhden emäksen polymorfoiden vaikutusta monitekijäisiin sairauksiin.

### 3. Ympäristötekijät

Tunnetuimpia yksilön terveydelle haitallisia ympäristötekijöitä lienevät karsinogeenit, jotka rikkovat DNA:n ja altistavat ainakin syövälle. Karsinogeeniä voi saada esimerkiksi ruoan mukana, kuten PAH-yhdisteitä, tai säteilynä, kuten maaperän radon tai ionisoiva säteily. Tietyt virukset voivat aiheuttaa solujen tuhoutumista ja DNA:n vaurioitumista. Haitalliset tekijät voivat aiheuttaa myös muita ongelmia solujen normaalille toiminnalle ja ne voivat siten olla yhteydessä esimerkiksi autoimmuunisairauksien kehittymiseen. Tyypillisiä useisiin sairauksiin yhdistettyjä ympäristötekijöiksi laskettavia tiloja ovat muun muassa alkoholin käyttö, ylipaino ja tupakointi. Ympäristötekijöiksi voidaan laskea kaikki elimistöön ulkopuolelta vaikuttavat ja elimistön sisälle päätyvät asiat. Esimerkiksi säteily vaikuttaa ulkopuolelta, mutta läpäisee vaihtelevasti kudoksia. Elimistön sisäinen mikrobikanta taas kehittyy mikrobeille altistumisen myötä ja ravinnon mukana elimistöön kulkeutuu useita mikrobeja ja kemikaaleja. Ympäristötekijöiden vaikutus kasaantuu elämän aikana ja näin ollen niiden aiheuttamat vauriot vaikuttavat muun muassa vanhenemiseen.

Ympäristötekijöiden ja perimän erottaminen toisistaan kokonaan on mahdotonta, koska monia käyttäytymismuotoja opitaan jo varhaisessa lapsuudessa vanhemmilta, mutta myös tietyt geenit voivat altistaa esimerkiksi riippuvuuksien syntymiseen tai ylipainon kertymiseen (Dudbridge, Pashayan, & Yang, 2018). Lapsuuden kasvu-ympäristö vaikuttaa elintapoihin ja altistumiseen haitallisille tekijöille, mutta se voi myös vaikuttaa mielen kehittymiseen ja mielenterveyden ongelmat voivat edelleen vaikuttaa esimerkiksi liikuntatottumuksiin. Niinpä käytösmallien periytyminen voi olla geneettistä, mutta myös opittua periytymistä.

#### 3.1 Ympäristön ja mikrobien vaikutus autoimmuunisairauksiin



Autoimmuunisairaudet ovat yleisiä monitekijäisiä sairauksia, joiden on huomattu kulkevan usein suvuissa, mutta joiden puhkeamiseen vaikuttavat myös ympäristötekijät. Autoimmuunisairauksissa elimistön puolustusjärjestelmä on häiriintynyt niin, että se alkaa tuhota omia kudoksia, joka aiheuttaa sairaudelle tyypilliset oireet. Autoimmuunisairaudet ovat koko ajan lisääntyneet ympäri maailman, ja niillä on yhteyttä erityisesti länsimaisiin elintapoihin, jotka liittyvät esimerkiksi paljon tyydyttymättömiä rasvoja sisältävään ravintoon ja yleiseen korkeaan hygienia- tasoon (Jörg ym., 2016). On kehitetty niin sanottu hygieniahypoteesi, jolla selitetään hygienian ja autoimmuunisairauksien yhteyttä (Strachan, 1989). Hygieniahypoteesi olettaa, että liiallinen hygienia johtaa liian vähäiseen altistumiseen mikrobeille, joka edelleen aiheuttaa häiriöitä immuunipuolustukseen, jonka tehtävä normaalisti olisi puolustautua näiltä ulkoisilta uhkatekijöiltä. Yksi paljon tutkittu autoimmuunisairaus on astma, joka on keuhkojen krooninen tulehdustila. Astmasta on useita muotoja, esimerkiksi allerginen tai rasitusastma. Allergisessa astmassa elimistö reagoi allergeeneihin suhteettoman voimakkaalla puolustusreaktiolla eli aiheuttamalla kroonisen tulehduksen. Rasitusastma nimensä mukaisesti on seurausta enemmän rasituksen aiheuttamasta ärsytyksestä. Ero muotojen välillä on kuitenkin häilyvä ja pohjimmaitten syyt sairastumisen taustalla mahdollisesti samanlaisia, vaikka laukaiseva tekijä olisikin eri.

Ympäristötekijät voivat suoraan aiheuttaa ärsytystä kudoksissa ja häiritä niiden normaalia toimintaa. Esimerkiksi kylmä ilma voi heikentää keuhkojen toimintaa erityisesti silloin, kun henkilöllä on jo keuhkojen sairaus kuten astma (Hyrkäs-Palmu ym., 2018). Kylmään ilmaan liittyy usein myös ilman matala kosteusprosentti, ja nämä tekijät yhdessä rasittavat hengitysteitä.

Astman kehittymiseen on osoitettu liittyvän geneettisiä tekijöitä sekä ympäristötekijöistä erityisesti varhaislapsuuden aikainen ruoansulatuskanavan mikrobikanta (Stokholm ym., 2018). Stokholmin ym. tutkimuksessa seurattiin lasten mikrobikannan kehittymistä ensimmäiseen ikävuoteen saakka sekä astmaan sairastumista viidenteen ikävuoteen mennessä. Useilla lapsilla oli astman oireita, mutta ne helpottivat varhaislapsuuden jälkeen, joten tutkimuksessa huomioitiin

astmaan sairastuneiksi vain ne lapset, jotka sairastivat vielä viisivuotiaana. Sairauden geneettistä taustaa arvioitiin huomioimalla lasten vanhempien sairaushistoria. Ympäristötekijöistä esimerkiksi synnytystapa, antibioottien käyttö ja sisarukset ovat asioita, jotka vaikuttavat mikrobeille altistumiseen ja siten mikrobikannan kehittymiseen. Tutkimuksessa huomattiin, että lapsilla joiden äidillä oli astma ja joiden mikrobikannan kehittyminen oli puutteellista, oli korkein riski sairastua astmaan. Mikrobikanta oli puutteellinen, kun siinä oli tavallista vähemmän erilaisia bakteerilajeja ja joitakin lajeja, esimerkiksi *Veillonellaa*, esiintyi tavallista enemmän. Selvää kohonnutta sairastumisriskiä ei ollut lapsilla, joiden mikrobikannan kehittyminen oli puutteellista, mutta äiti terve. Äidin astma ei kuitenkaan vaikuttanut mikrobikannan kehittymiseen. Tutkimus viittaa selkeästi siihen, että astmaa sairastavan äidin lapsi perii alttiuden sairauteen, mutta ympäristötekijät, eli tässä tapauksessa mikrobit, vaikuttavat siihen kehittykö sairaus lopulta.

### 3.2 Metylaatioiden ja ympäristövaikutusten yhteys

Geenien säätelyn ja epigenetiikan yhteydessä todettiin DNA-metylaatioiden mahdollinen vaikutus esimerkiksi tyyppin 2 diabeteksen kehittymiseen. Samassa tutkimuksessa (Yang ym., 2012) huomattiin, että hyperglykemia eli korkea verensokeri laskee *PDX-1* geenin ekspressiota ja lisäsi sen metylaatiota. Rasvakudoksessa voi tapahtua epigeneettisiä muutoksia, jotka osallistuvat diabeteksen kehittymiseen, mutta riittävä liikunta voi aiheuttaa metylaatioita rasvakudoksessa ilmeneviin geeneihin, jotka vähentävät lipogeneesiä eli rasvakudoksen muodostumista (Davegårdh, García-Calzón, Bacos, & Ling, 2018). Lisäksi Davegårdh ym toteavat, että myös jotkin ruokavaliot aiheuttavat metylaatioita aineenvaihduntaan liittyvissä geeneissä ja samalla joidenkin toisten geenien ilmeneminen voi tehostua. Elimistö huolehtii riittävästä energian saannista vasteena ravintolanteeseen ja kulutukseen. Koska elimistö toimii kokonaisuutena, vaikuttaa yhden kudoksen toiminta eli geenien käyttö välillisesti muihinkin kudoksiin, joten esimerkiksi rasvakudos voi haitata muiden kudosten toimintaa. Toisaalta oikea ruokavalio ja liikunta vaikuttavat aineenvaihduntaan kokonaisvaltaisesti edullisemmin.

## 4. Monitekijäisten ominaisuuksien tutkimusmenetelmiä

### 4.1 Geenien merkityksen arviointi

Joskus voi olla vaikeaa arvioida onko jokin sairaus monitekijäinen ja jos on, kuinka iso merkitys geneilla on ja mitkä ympäristötekijät vaikuttavat sairauden puhkeamiseen. Tutkimus geenien vaikutuksesta voi käynnistyä silloin, kun potilastiedot antavat olettaa jotakin perinnöllisyyttä sairastumisessa. Suurien tietokantojen, esimerkiksi UCSC Genome Browser (University Of California Santa Cruz Genomics Institute) kehittyminen on edesauttanut löytämään tiettyjen geenien ja niiden mutaatioiden pieniäkin vaikutuksia sairastumisriskiin. Tietokannat ja biopankit helpottavat tutkimusta, sillä tarvittava aineisto voi löytyä kokonaan niistä. Sairastuvuuden ja geenien merkityksen arviointiin on olemassa tunnuslukuja. Lambda-arvo kertoo, onko perheenjäsenten sairastumisriski väestön keskiarvoa korkeampi ja heritabiliteetti kuinka suuri osa kiinnostuksen kohteena olevasta fenotyypin varianssista on genotyypin aiheuttamaa (Perola Markus, 2016). Heritabiliteetti on siis yleensä tietystä populaatiosta sukulaisista, esimerkiksi sisaruksista, vanhemmista tai jälkeläisistä, vertailemalla laskettu arvo joka ilmaistaan 0-1 tai 0-100% niin, että mitä suurempi luku on, sitä suurempi on geenien vaikutus verrattuna ympäristön vaikutukseen tutkittavana olevan fenotyypin kehittämisessä. Tunnuslukuja käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että ne ovat arvioita, toimivat vain tietyllä hetkellä ja vain tutkimuksessa populaatiossa. On myös mielenkiintoinen huomio, että tutkimuksissa länsimaalaiset ja aasialaiset painottuvat eniten, joten tulokset voisivat olla erilaiset, mikäli vastaavia tutkimuksia tehtäisiin muillakin kansoilla. Toisaalta arvot eivät myöskään kerro onko taustalla lukuisten geenien pieni vaikutus vai muutaman geenin suurempi vaikutus. Geneettinen arkkitehtuuri on termi, jota käytetään täsmentämään sitä, kuinka geenit vaikuttavat yhdessä toistensa kanssa.

## 4.2 Sisarusten tutkiminen

Sairauden perinnöllisyyteen havahdutaan usein silloin, kun tietty sairaus kulkee suvussa. Perinteisin menetelmä arvioida perinnöllisyyttä on muodostaa kattava sukupuu. Hyvän sukupuun laatimiseen tarvitaan lähisukulaisten terveystietoja, ja toisaalta sukupuu paljastaa yleensä vain Mendelin lakeja noudattavat perinnölliset ominaisuudet. Perintötekijöiden vaikutusta sairauteen voidaan arvioida kaksostutkimuksilla ja nykyisin myös kovasti kehittyvän geenitekniikan avulla.

Kaksostutkimus on perinteinen tutkimusmenetelmä, jota on voitu käyttää jo ennen uusien geenitutkimusmenetelmien kehittymistä. Kaksostutkimuksissa seurataan identtisiä ja tavallisia kaksosia. Identtisillä kaksosilla perimä on täysin sama, kun taas ei-identtisillä perimä vastaa tavallisten sisarusten tilannetta. Mahdollisuuksien mukaan kaksosia seurataan eri ympäristössä, esimerkiksi silloin kun kaksoset asuvat eri perheissä. Identtisten kaksosten suurempi samankaltaisuus verrattuna tavallisiin kaksosiin saman ominaisuuden suhteen viittaa ominaisuuden perinnöllisyyteen. Kuitenkin kaksoset elävät yleensä samassa ympäristössä, joten ympäristötekijät ovat myös samat. Tietotekniikan kehitys on täsmentänyt kaksostutkimusten tuloksia.

Kuten yleensä, suuri otoskoko tutkimuksessa lisää sen luotettavuutta sillä sattuman vaikutus vähenee. The Lancet -lehdessä julkaistussa tutkimuksessa (Lichtenstein ym., 2009) seurattiin kaksosia ja muita sisaruksia, jotta löydettäisiin lähisukulaisten riski sairastua ja yhteys bipolaarisen oireyhtymän sekä skitsofrenian välillä. Tutkimuksen otoskoko oli suuri (9 009 202 henkilöä), koska siinä käytettiin koko Ruotsin terveystietokantaa aineistona. Ympäristötekijöiden erottamiseksi geneettisistä tutkimuksessa seurattiin sisaruksia niin ydinperheissä kuin uusioperheissä, jolloin sisaruksilla vain toinen vanhemmista on yhteinen. Riski oli suurin silloin, kun täyssisaruksella ydinperheessä oli skitsofrenia, mutta myös puolisisaruksilla riski oli kohonnut. Adoptiolapset, joiden biologisella vanhemmalla oli skitsofrenia, olivat myös korkeammassa riskissä sairastua mikä vahvistaa oletusta, että taustalla on geneettisiä tekijöitä. Geenien merkitystä vahvistaa lisäksi se, että eri perheessä elävän sisaruksen riski sairastua oli valtaväestöä korkeampi, kun sisarus oli sairas. Tulokset olivat samankaltaisia bipolaarista oireyhtymää seurattaessa ja sairaudet nostivat toistensa

riskiä. Tutkimuksessa saatu heritabiliteetti-arvo oli matalampi kuin aikaisemmissa kaksoistutkimuksissa. Tulos lienee tarkempi suuren aineiston ja laajojen tilastotutkimusten ansiosta.

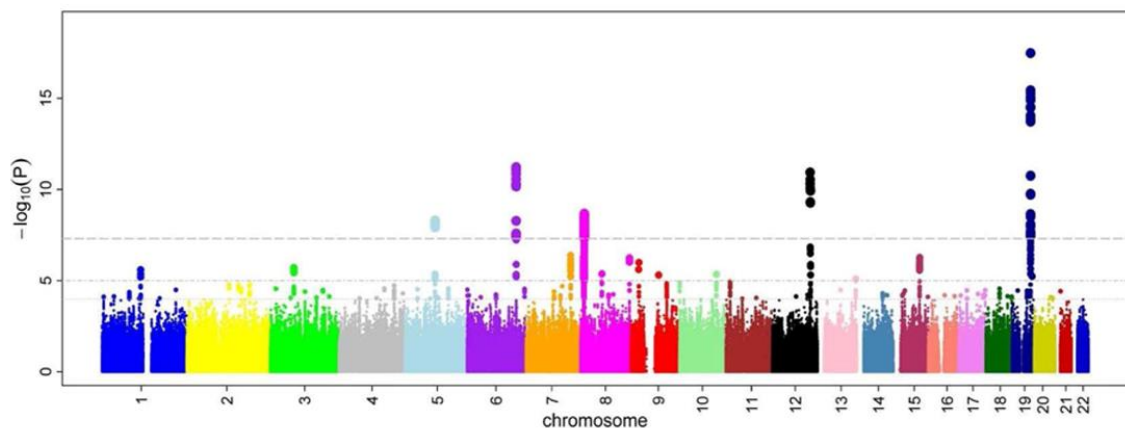
#### 4.3 Koko genomin assosiaatiotutkimukset

Koko genomin assosiaatiotutkimus (Genome-wide association study, GWAS) on tutkimusmenetelmä, jossa suuresta joukosta yksilöitä tutkitaan koko genomista sellaisia variantteja, joilla tilastollisesti on yhteys sairauteen.

Ensimmäisen kerran GWAS:a käytettiin onnistuneesti vuonna 2002 julkaistussa tutkimuksessa, jossa löydettiin SNP-mutaatio, jolla oli yhteys sydänsairauksiin (Ozaki ym., 2002). GWAS on siis verrattain uusi menetelmä, joka on tehokas, mutta kallis. Tutkimus vaatii suuren otoksen, mutta se on muuten helppo toteuttaa. Erityinen etu on, ettei tutkimuksen alussa tarvitse olla epäilyä jonkin geenin ja sairauden yhteydestä toisiinsa. GWAS-tutkimukseen liittyy kuitenkin myös heikkouksia. Puhutaan puuttuvasta perinnöllisyydestä (missing heritability), jolla tarkoitetaan sitä, että esimerkiksi heritabiliteetti-arvon perusteella perintötekijöiden vaikutus on paljon suurempi, kuin niiden tekijöiden joita tavanomainen GWAS pystyy löytämään, mutta ongelma vähenee sitä mukaa kun GWAS-menetelmä kehittyy. GWAS:illa on saatu selville assosiaatioita joita ei olisi osattu olettaa aikaisemman tutkimustiedon perusteella ja jotka olisivat siten jääneet helposti piiloon aikaisemmillä menetelmillä.

Käytännössä tutkimus toteutetaan niin, että otetaan suuri joukko sairastuneita ja terveitä henkilöitä, joille tehdään DNA-sirututkimus (DNA microarray). DNA-sirulla voidaan mitata yhtä aikaa useiden geenien ilmenemisen voimakkuutta. DNA kiinnittyy siruun ja se luetaan laitteella, joka pystyy erottamaan geenimarkkereita. Sen jälkeen suoritetaan tilastollisia tutkimuksia, joiden avulla voidaan saada selville, että keskimäärin sairastuneilla joidenkin tutkittavien geenien alleelit ovat erilaisia kuin terveillä. Tuloksissa ilmoitetaan riskialleelien frekvenssi (RAF) ja OR (odds ratio), joka kuvaa kuinka vahvasti riskialleelit aiheuttavat sairastumista. Lisäksi ilmoitetaan p-arvo, joka osoittaa tuloksen tilastollista merkitsevyyttä ja jolle asetetaan raja-arvo. Koska

tulos perustuu keskimäärään, on näytteitä oltava tarpeeksi suuri määrä, jotta pienivaikutteisia geenejä voidaan löytää. Assosiaatiota voidaan tarkentaa tekemällä Manhattan-kuvaaja, jossa on p-arvo kromosomien funktiona. Esimerkki Manhattan-kuvaajasta on esitetty kuvassa 1. Määritellyn raja-arvon ylittäviä arvoja voidaan pitää merkitsevinä eli olettaa assosiaatio geenin tietyn alleelin ja sairauden tai ominaisuuden välillä. Raja-arvo näkyy kuvassa 1 harmaana katkoviivana. Käytännöllisyyden vuoksi p-arvo esitetään usein kymmenkantaisena logaritmina. Kuvaajasta nähdään myös missä kromosomeissa merkittävät poikkeamat ovat.



Kuva 1. (Ikram ym., 2010)

## 5. Johtopäätökset ja tulevaisuuden näkymät

Monitekijäiset sairaudet ovat kasvava ongelma maailmanlaajuisesti. Geenien ja ympäristön vuorovaikutusten tutkiminen vaatii pitkäjänteistä ja laajaa tutkimustyötä, mutta sen avulla sairauden kehittymistä voidaan ennaltaehkäistä ja hoitaa varhaisessa vaiheessa. Geenitutkimus pohjautuu perinteiseen genetiikkaan ja perinnöllisyyden tutkimismenetelmiin, mutta koko ajan kehittyvä tietotekniikka mahdollistaa pienivaikutteistenkin perintötekijöiden löytämisen ja laajojen aineistojen yhdistämisen. Ympäristötekijöistä monia on tunnettu jo pitkään, mutta altistuminen esimerkiksi

mikrobeille ja kemikaaleille on muuttunut teollisuuden kehittymisen myötä ja vaikutukset voivat näkyä selvästi vasta pitkän ajan kuluttua. On helpompaa arvioida perintötekijöiden ja ympäristötekijöiden osuuksia sairastumisriskissä kuin tunnistaa kaikki vaikuttavat tekijät.

Geenitiedon ymmärtäminen auttaa tunnistamaan sairastumisvaarassa olevia ja ympäristötekijöiden tunteminen mahdollistaa niille altistumisen välttämisen. Toisaalta tulevaisuudessa kasvava ja helpommin saatava geenitieto mahdollistaa yksilöllisen lääkehoidon. Terveystieteissä voitaisiin selvittää potilaiden genomi, jolloin alttiut sairauksiin tunnettaisiin, oireisiin voitaisiin reagoida nopeasti ja hoito toteutettaisiin yksilöllisesti. Ihmisten genomitiedon käyttö vaatisi kuitenkin lainsäädännön kehittämistä huomioimaan täysin uudenlaisia asioita, kuten ketkä pääsevät näkemään genomitietoja ja miten tiedon käyttö ihmisiä eriarvoistavasti voidaan estää, esimerkiksi arvioitaessa terveysvakuutuksia tai uuden työntekijän palkkaamista. Toisaalta tutkimuksen kannalta genomitiedon saatavuus on tärkeää, koska jokaisen ei tarvitse aloittaa alusta vaan voidaan hyödyntää jo olemassa olevaa tietoa vain erilaisesta näkökulmasta.

## 6. Viitteet

Boyle, E. A., Li, Y. I., & Pritchard, J. K. (2017). An expanded view of complex traits: From polygenic to omnigenic. *Cell*, *169*(7), 1177-1186.

doi://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.038

Cirulli, E. T., & Goldstein, D. B. (2010). Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. *Nature Reviews Genetics*, *11*(6), 415-425. doi:10.1038/nrg2779

- Davegårdh, C., García-Calzón, S., Bacos, K., & Ling, C. (2018). DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes in humans. *Molecular Metabolism*, *14*, 12-25.  
doi://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.01.022
- Dudbridge, F., Pashayan, N., & Yang, J. (2018). Predictive accuracy of combined genetic and environmental risk scores. *Genetic Epidemiology*, *42*(1), 4-19.  
doi:10.1002/gepi.22092
- Goll, M. G., & Bestor, T. H. (2005). Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annual Review of Biochemistry*, *74*(1), 481.  
doi:10.1146/annurev.biochem.74.010904.153721
- Hyrkäs-Palmu, H., Ikäheimo, T. M., Laatikainen, T., Jousilahti, P., Jaakkola, M. S., & Jaakkola, J. J. K. (2018). Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis. *Scientific Reports*, *8*(1), Article number 10131. doi:10.1038/s41598-018-28466-y
- Ikram, M. K., Sim, X., Xueling, S., Jensen, R. A., Cotch, M. F., Hewitt, A. W., . . . Wong, T. Y. (2010). Four novel loci (19q13, 6q24, 12q24, and 5q14) influence the microcirculation in vivo. *PLoS Genetics*, *6*(10), e1001184.  
doi:10.1371/journal.pgen.1001184
- Jörg, S., Grohme, D. A., Erzler, M., Binsfeld, M., Haghikia, A., Müller, D. N., . . . Kleinewietfeld, M. (2016). Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *73*(24), 4611-4622. doi:10.1007/s00018-016-2311-1



- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study. *The Lancet*, 373(9659), 234-239. doi://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6
- Ozaki, K., Ohnishi, Y., Iida, A., Sekine, A., Yamada, R., Tsunoda, T., . . . Tanaka, T. (2002). Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nature Genetics*, 32(4), 650-654. doi:10.1038/ng1047
- Perola Markus. (2016). Terveiden ja sairauden genetiikka – monitekijäiset taudit ja ominaisuudet. In Aittomäki Kristiina, Moilanen Jukka & Perola Markus (Eds.), *Lääketieteellinen genetiikka* (1. painos ed., pp. 300 – 309). Helsinki: Duodecim.
- Reich, D. E., & Lander, E. S. (2001). On the allelic spectrum of human disease. *Trends in Genetics*, 17(9), 502-510. doi:10.1016/S0168-9525(01)02410-6
- Stokholm, J., Blaser, M. J., Thorsen, J., Rasmussen, M. A., Waage, J., Vinding, R. K., . . . Bisgaard, H. (2018). Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nature Communications*, 9(1), 141. doi:10.1038/s41467-017-02573-2
- Strachan, D. P. (1989). Hay fever, hygiene, and household size. *British Medical Journal*, 299(6710), 1259-1260.
- Tang, W. W. C., Dietmann, S., Irie, N., Leitch, H. G., Floros, V. I., Bradshaw, C. R., . . . Surani, M. A. (2015). A unique gene regulatory network resets the human

germline epigenome for development. *Cell*, 161(6), 1453-1467.

doi:10.1016/j.cell.2015.04.053

University Of California Santa Cruz Genomics Institute. Genome browser. 2018,

Marraskuu 21 Haettu: <https://genome.ucsc.edu/index.html>

Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., . . .

Sullivan, P. F. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5),

668-681. doi:10.1038/s41588-018-0090-3

Yang, B. T., Dayeh, T. A., Volkov, P. A., Kirkpatrick, C. L., Malmgren, S., Jing, X., . . . Ling,

C. (2012). Increased DNA methylation and decreased expression of PDX-1 in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. *Molecular Endocrinology*,

26(7), 1203-1212. doi:10.1210/me.2012-1004

Ziello, J. E., Jovin, I. S., & Huang, Y. (2007). Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 regulatory

pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and

ischemia. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 80(2), 51-60.