

## Geenien merkitys kansantauteihin aukeaa

■ Jukka Lehtinen

Geenimme eli perimämme vaikuttaa siihen, minäläisiin sairauksiin saattamme tulevaisuudessa sairastua. Jos tietäisimme paremmin, mikä on riskimme sairastua, niin voisimme paremmin pienentää sairastumisen riskiä tai ainakin voisimme paremmin valmistautua tulevaisuuteen. Suomalainen tutkimuksen huippuyksikkö on ollut mukana kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin kansantautien genetiikkaa.

”Minun tulkintani on, että meneillään on biologinen vallankumous. Viimeisen kymmenen vuoden aikana on löydetty enemmän geenimuutoksia kuin sitä ennen yhteensä. Vauhti jolla asiat menevät eteenpäin on edelleen hämmästyttävä”, sanoo Helsingin yliopiston geneettisen epidemiologian professorina ja Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen akatemiaprofessorina työskentelevä Jaakko Kaprio. Hän johti Suomen Akatemian kansantautien genetiikan tutkimuksen huippuyksikköä vuosina 2006–11. Hänen edeltäjänsä ja huippuyksikön aloittaja oli genetikki Leena Peltonen-Palotie.

Vuosina 2000–11 toiminut huippuyksikkö pyrki tuottamaan uutta tietoa siitä, miten biologiset tekijät, elämäntavat ja elinympäristö vaikuttavat riskiin sairastua yleisiin kansantauteihin.

Huippuyksikön taustalla ja aloittajana oli Peltonen-Palotien tutkimuskohteena olleet mendeeliset taudit, jonka etulinjan tutkija hän oli maailmassa 1990-luvulla. Tutkimuksissa etsittiin sairauksia, joiden aiheuttaja on kokonaan tai osittain geeni. Tällaisia harvinaisia sairauksia löytyy yksittäisistä perheistä ja suvuista.

”Leenalla ja monella muulla oli 1990-luvulla kiinnostusta selvittää myös miten geenit vaikuttavat yleisempiin tauteihin”, Kaprio sanoo.

Kaprio tuli mukaan perinnöllisyyksien selvittämiseen kaksostutkimuksien myötä. Hänen erikoisalaansa on riippuvuuksin genetiikka ja erityisesti kaksostutkimukset.

### Aluksi etsittiin yhtä geeniä

Kaksostutkimusten aineistoista alettiin etsiä epäidenttisiä kaksospareja, joilla molemmilla oli tutkinnan kohteena oleva sairaus. Alussa kiinnostusta oli verenpainetautiin ja lihavuuteen. Lihavuuden tutkimisesta tehtiin useita väitöskirjoja. Aluksi yritettiin löytää edes yksi geeni joka kertoisi perinnöllisyydestä.

”Siinä vaiheessa oli epäsuoraa näyttöä, että verenpainetaudilla ja lihavuudella on perinnöllisyyttä. Tiedettiin myös että kyse ei ole yhdestä geenistä tai edes pienestä määrästä geenejä, jotka aiheuttaisivat perinnöllisyyden”, Kaprio sanoo.

Yleisempien tautien perinnöllisyyden riskin selvittäminen tarkasti on useimmiten vielä vaikeaa. Hankalaksi tutkimisen tekee se, että eri sairauksiin vaikuttavia geenejä on paljon. Esimerkiksi tiedetään, että 55 prosenttia miehen alttiudesta saada eturauhassyöpä johtuu geeneistä. Mitattujen geenien osuus tästä on kolmannes eli noin 20 prosenttia eturauhassyöpän aiheuttajista on tiedossa. Miten tiedetyt geenit sitten liittyvät syöpään, on vielä enimmäkseen arvoitus.

Perinnöllisyyden lisäksi sairauksiin vaikuttavat ulkoiset tekijät, kuten elintavat ja -ympäristö, sekä sattuma. Eri sairauksissa nämä kolme asiaa vaikuttavat eri painoarvolla. Siksi tarkimillaankin sairauksien ennustamisessa voidaan sanoa vain, onko riski sairastua kasvanut vai ei.

Tiedon määrä on kuitenkin kasvanut nopeasti. 1990-luvulla käytössä oli karkea ihmisen

perimän kartta. Sillä tutkittiin kytkentäanalyysin avulla perheitä ja yritettiin löytää yhteyksiä monitekijäisen taudin ja geenialueen välillä. Yhdessä geenialueessa on satoja geenejä.

”Tätä analyysia tehtiin Suomessakin lihavuus-tutkimuksessa. Mutta mitään varmennettua lihavuuden selittävää geeniä ei löytynyt. Veren rasvan osalta menestyttiin paremmin. Mutta kun mentiin persoonallisuuteen, kuten käyttäytymiseen, niin mitään ei tiedetty. Julkisuuteen pääsi uutisia, että sen ja sen taudin geeni oli löydetty, mutta ne olivat ihan puppua”, Kaprio sanoo.

### Ihmisen perimä avattiin

Geenitutkimus sai vauhtia vuonna 2003, kun ihmisen genomi sekvensoitiin. Siinä vaiheessa Ihmisgenetiikan tutkimuksen huippuyksikön kausi oli meneillään. Sen kaudella Peltonen-Palotien johdolla oli hyödynnetty mendeelisten tautien tietokantaa ja löydetty 35 erilaista harvinaista tautia, jotka ovat yhden geenimuutoksen aiheuttamia. Kansantautien genetiikan huippuyksikön kauden alussa Peltonen-Palotie siirtyi Sanger-tutkimuslaitokseen. Tutkimus jatkui Kaprion johdolla ja Peltonen-Palotie jäi huippuyksikön varajohtajaksi.

”Siinä vaiheessa yhden perheen geenien kartoittaminen oli työläs projekti ja etulinjan tiedettä. Nyt se on väitöskirjan tekijän ensimmäisiä projekteja”, Kaprio sanoo.

Perimän sekvenssoinnista on tullut lähes rutiinia, ja nykyään tuhansien ihmisten perimä on tiedossa. Mutta vielä vuonna 2010 niin oli tehty vain parillekymmenelle ihmiselle.

Ihmisten perimätutkimuksen saatua vauhtia eri puolilla maailmaa yhdysvaltalaiset yritykset alkoivat valmistaa geenisiruja, joiden avulla geenejä pystyttiin kartoittamaan. Ensin siruissa oli muutama tuhat geenimerkkiä. Nyt niissä on puolesta miljoonasta miljoonaan geenimerkkiä.

”Hyödyntämällä ihmisten perimässä olevaa vaihtelua, voimme mitata ihmisen perimän 80–90 prosenttisesti mittaamalla puolesta miljoonasta miljoonaan merkkiin.”

Kun koko perimän sekvenssi mitataan, niin löydetään perhe ja sukukohtaisia harvinaisia geenimuutoksia.

”Tieteen vaikea kysymys on muutosten merkityksen punnitseminen. Mistä tiedämme, mikä merkitys harvinaisilla geenimuutoksilla on? Se voi selittää, miksi jokin tauti esiintyy tietyssä suvussa, mutta se voi myös olla merkityksetön muutos, joka kulkee suvussa.”

Geenisirujen tultua tutkijoiden käyttöön, alettiin tutkia olemassa olevia väestöaineistoja. Suomessa on useita aineistoja, joita on lupa käyttää kansantautien tutkimiseen. Kun geenisirujen tekniikka yhdistettiin aineistoon ja koulutettuja tutkijoita oli saatavilla, geenien metsästys saattoi alkaa.

Huippuyksikössä oli seitsemän eri tutkijaryhmää, joilla jokaisella oli omia tutkimuskohteita. Karoliinisen instituutin arvioissa vuodelta 2011 kehutaan huippuyksikön saavutuksia, joihin kuuluu muun muassa 500 julkaisua, joista 73 ilmestyi kansainvälisissä tiedejulkaisuissa, kuten *Naturessa* ja *Lancetissa*.

Huippuyksikön toiminta-aikana tutkijat kohtasivat myös henkilökohtaisen tragedian, kun Peltonen-Palotie kuoli vuonna 2010.

### Yhteistyö tuo voimaa

Huippuyksikön työn ydin oli kansantautien geenien tyypittäminen. Ensimmäisessä vaiheessa tuotettiin aineistosta geenitietoa. Analyysivaiheessa tehtiin koko perimän epidemiologisia tutkimuksia eli genomilajuisia assosiaatiotutkimuksia (*genome-wide association study*, GWA), joissa verrataan tautia sairastavien geenejä terveiden geeneihin. Niistä ensimmäiset ilmestyivät vuosina 2006–07.

Tutkimuksen kiihtyvistä vauhdista kertoo se, että ensimmäinen lihavuuteen liittyvä geeni FTO löytyi vuonna 2007. Seuraavana vuonna löytyi toinen geeni. Nämä geenit selittivät noin prosentin ihmisten välisistä lihavuuseroista. Vuonna 2011 useampi kansainvälinen tutkimusryhmä yhdisti tietonsa ja alettiin tehdä meta-analyysityyppistä vertailua. Se kannatti, sillä helmikuussa 2015 *Nature* kertoi, että nyt tiedossa on noin sata lihavuuteen vaikuttavaa geeniä. Tässä GIANT-konsortiossa (*Genome-wide Investigation of ANthropometric measures*) yhteistyössä on mukana suomalaisiakin tutkijaryhmiä.

Vastaavaa geenimuunnosten löytämistä tapahtuu muissakin sairauksissa. Esimerkiksi viime kesää julkistettiin *Naturessa*, että skitsofreniassa on 120 eri geenimuunnosta. Vielä viisi vuotta sitten tiedettiin vain 1–2 muunnosta.

Kansainvälinen yhteistyö luo mahdollisuuden tehdä luotettavampaa tutkimusta, kun Suomessa löydettyjä tietoja voidaan verrata muiden maiden tuloksiin. Toimintatapana on, että kun suomalaisesta aineistosta on esimerkiksi tutkittu 5 000 hengen aineistosta löytyvää geenimerkkiä, tutkimuksen yhteenveto lähetetään GIANT-konsortioon, jossa tuloksia verrataan kansainväliseen aineistoon. Koska tiedoissa menee vain tilastotietoja ja tieto, missä kromosomissa geenimuutos sijaitsee, on tietosuoja hyvin vahva.

”Tällä tavalla saadaan aineistoon voimaa. Sen sijaan että julkaisimme 5 000 hengen aineistolla epävarmoja tuloksia, niin tällä tavalla kasassa voi olla yli 300 000 hengen aineistot”, Kaprio sanoo.

Kapriion mukaan tutkimuksissa on ankara tilastollisen näytön vaatimus. Saman julkaisun sisällä osoitetaan, että jokin tietty löydös löytyi jokaisesta osa-aineistosta. Tällä halutaan välttää kritiikki sattumalta löytyneistä tuloksista.

Suomessa aineistoja on yhteensä 50 000–70 000 ihmisestä. Tutkimuksissa voi kuitenkin käyttää vain rajattuja määriä koko aineistosta. Aineistoa voidaan käyttää vain jos tutkittava piirre tai ominaisuus on mitattu, siinä ei ole muita häiritseviä tekijöitä ja asianomaisilta on pyydetty lupa.

Kaprio arvioi, että huippuyksikön tutkijat ovat olleet mukana satojen sairauksiin vaikuttavien geenien löytämisessä.

### Etsiminen on yksi osa tutkimusta

Geenimuutoksien tutkiminen voidaan jakaa kahteen osaan. Ensimmäinen osa on löytää eri geenien yhteys sairauksiin, se on niin sanottua löytötutkimusta (*discovery*). Kapriion mukaan tämä on sitä näkyvää tiedettä, joka saa julkisuutta ja palkitaan tiedeyhteisön sisällä apurahoilla ja tunnustuksilla.

Toinen osa tutkimusta on selvittää löydetyn geenimuutoksen ja taudin yhteys biologiaan,

tutkimalla, millä mekanismeilla geeni sairauden aiheuttaa. Yhtä tärkeää on tutkia, mitä geeni ennustaa. Selvitetään, voisiko tietoa käyttää sairauksien ennalta ehkäisyssä, diagnosoinnissa tai tautiennusteen laadinnassa.

”Huippuyksikkö oli viritetty *discoveryyn* eli etsimään genejä sähköisten tietokantojen avulla. Mekanismin tutkiminen ei ollut sen vahvuus. Kyse on työnjaosta. Me olemme tehneet sitä, missä olemme olleet vahvoja. Muut hoitavat sitten toisen osuuden”, Kaprio sanoo.

Huippuyksikön rahoitus loppui vuonna 2011. ”Huippuyksikkö rahoitti usealle tutkijalle, kuten minulle, yhden vaiheen uramme aikana.”

Tutkimus- ja yhteistyö jatkuu edelleen painopisteenä geenien kansanterveydellisen merkityksen selvittämisessä. Kapriion mukaan nyt alkaa olla niin paljon väestöaineistoa, että voidaan laskea erilaisia riskipisteitä esimerkiksi lihavuudelle. Silloin voidaan tutkia vaikkapa laihoja ihmisiä, joilla on korkea lihavuusriski. Kun aineistosta poistetaan itsestäänselvyydet, kuten maratoonarit, aukeaa uudenlaisia ikkunoita tutkimiseen.

”Mikä pitää heidät laihana riskistä huolimatta? Voi olla, että löytyy uusia asioita, joita ei ole osattu tai voitu katsoa aiemmin”, Kaprio sanoo. Tällaisia asioita voivat olla esimerkiksi antibiootit ja ilmansaasteet.

### Lisätietoa

[www.aka.fi/huippuyksikot2006\\_2011](http://www.aka.fi/huippuyksikot2006_2011)

**Kirjoittaja on tiedetoimittaja.**