

# Monitekijäisten tautien genetiikka

Monitekijäisillä taudeilla tarkoitetaan sellaisia, paljolti tavallisia tauteja, joiden syntyyn tiedetään sekä perimän että ympäristön vaikuttavan. Esimerkkejä niistä ovat sydän- ja verisuonitaudit, astma, reumataudit ja monet neurologiset ja psykiatriset sairaudet. Viime vuosien tekninen kehitys on mahdollistanut perimän vaihtelun aiempaa huomattavasti tarkemman mittaamisen, mikä on johtanut jo satojen alttiusgeenien tunnistamiseen. Samalla on kuitenkin osoittautunut, että emme tunne vielä perinnöllisyyden ja geenien toiminnan mekanismeja tarpeeksi hyvin. DNA-sekvensointitekniikoiden kiihtyvä kehitys muuttaa tutkimuksen näköaloja nyt nopeammin kuin koskaan aikaisemmin.

**Tietomme geenien** ja muiden tekijöiden vaikutuksesta monitekijäisten tautien syntyyn perustuvat kliinisiin huomioihin sekä perhe- ja kaksostutkimuksiin. Perhetutkimuksin on mahdollista mitata sairauden kasaantumista yksittäisiin perheisiin ja laskea suoranaisesti sukulaisten riskiä sairastua niissä perheissä, joissa joku on sairastunut. Kaksostutkimuksin voidaan laskea sairauden konkordanssiluvut sama- ja erimunaisilla kaksosilla. Mitä suurempi konkordanssi on samamunaisilla kaksosilla suhteessa erimunaisiin, sitä suurempi on perinnöllisyyden osuus. Esimerkiksi tyypin 2 diabeteksessa tai astmassa perinnöllisyyden osuus on suuri: molemmissa konkordanssi samamunaisilla kaksosilla on noin 50 % ja erimunaisilla 5 %. Verenpainetaudissa perinnöllisyyden osuus on selvästi vähäisempi ja ympäristön suurempi, sillä samamunaisien kaksosten konkordanssi on 30 % ja erimunaisien 10 %.

Ympäristövaikutusten ja periytyvyyden lisäksi puhdas sattuma voi vaikuttaa sairauksien syntyyn. Tämä on erityisen ilmeistä syövässä. Tiedämme, että syövän pohjimmaisat tapahtumat ovat mutaatioita, joiden perusteella solu vähitellen alkaa jakautua yhä nopeammin ja menettää normaalin kasvun hallinnan. Altistavat mutaatiot voivat olla periytyviä tai johtua ulkoisista tekijöistä, kuten altistumisesta säteilylle tai mutageenisille aineille, ja olla sattumanvaraisia yhtä solua koskevia tapahtumia. Perimänlaajuiset assosiaatiotutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet myös useiden vanhemmilta perittyjen mutaatioidenkin muokkaavan alttiutta useille syöville (Petersen ym. 2010). Sattuman suuri osuus syöpien ja muidenkin tautien synnyssä vaikeuttaa sekä geneettisten että ympäristötekijöiden tunnistamista lukuun ottamatta selkeästi tunnistettuja perhekohtaisia tautimutaatioita.

## Ehdokasgeenitutkimukset

Geenejä voidaan etsiä ns. valistuneen arvauksen perusteella, jolloin käytetään hyväksi ennakkotietoa tiettyjen geenien toiminnasta. Esimerkiksi tieto interleukiini 4:n (IL-4) tärkeästä tehtävästä immuunijärjestelmän ja erityisesti erityyppisten auttaja-T-solujen erilaistumisessa johti kysymykseen, voisiko IL-4-geeni olla tärkeä alttiusgeeni astmassa. Kysymykseen on saatu vastaus etsimällä geenistä monimuotoiset (polymorfiset) kohdat eli ne kohdat, joissa osa yksilöistä eroaa toisistaan geneettisesti, ja tutkimalla niiden yleisyyttä potilailla ja verrokeilla. Yleisimmin käytettyjä geenimerkkejä nimitetään snipeiksi (single nucleotide polymorphism, SNP, yhden emäksen polymorfismi). Suurin osa perimänlaajuis-

## YDINASIAIAT

- » Teknologinen kehitys on muutaman viime vuoden aikana mullistanut kansantautien geenitutkimuksen.
- » Satoja kansantaudeille altistavia geenejä on jo tunnistettu.
- » Lukumäärästään huolimatta nämä geenit selittävät vain pienen osan yksilöllisestä tautialttiudesta.
- » Tulevat suuret perimänlaajuiset sekvensointiprojektit tuovat arvokasta lisätietoa harvinaisten geenimuotojen merkityksestä tautialttiudelle.

ten menetelmien geenimerkeistä on niitä. Kuten assosiaatiotutkimuksissa yleensä tilastollisesti huomattavan poikkeavat alleelitaajuudet tapausten ja verokkien välillä viittaavat geenin osuuteen sairauden alttiustekijänä. IL-4:n suhteen on osoittautunut, että geenin polymorfismi ennustaa huonosti astman syntyä (Laitinen ym.1997). Jokainen solutasolla tärkeä molekyyli ei välttämättä vaikuta sairauksien riskiin.

Valistuneiden arvausten periaatteellisenä ongelmana on se, että tiedämme geenien toiminnasta yhä vähän – vain noin 50 %:n toiminta tunnetaan edes alustavasti. Ehdo-kasgeenitutkimuksia on 1990-luvulta alkaen julkaistu tuhansittain, mutta nykykäsityksen mukaan monet ennen perimänlaajuisia assosiaatiotutkimuksia (Genome-Wide Association Study, GWAS) julkaistuista tutkimuksista ovat väärää positiivisia tuloksia tai ainakin niiden vaikutus on yliarvioitu yksittäisissä tutkimuksissa. Tästä on saatu tietoa lähinnä viime vuosina genomilaajuisen assosiaatiotutkimusten myötä, kun on alettu myös geenitutkimusten yhteydessä asettaa löydöksille kriteerit, jotka antavat löydöksille merkityksen koko perimän tasolla. Samalla eturivin tutkimuksiin sisällytetty vaatimus löydösten toistamisesta vielä useissa riippumattomissa otoksissa jo ensijulkaisuvaiheessa on lisännyt tulosten luotettavuutta ja sitä kautta toistettavuutta. Ennen vuotta 2007 jul-

kaistuisia tutkimuksissa on sovellettu sellaisia rajoja yhteyksien tilastolliselle merkitsevyydelle, joita ei enää nykyisin pidetä riittävinä geneettisen yhteyden osoittamiseen. On toki julkaistu paljon todellisiakin geenilöydöksiä jo ennen GWAS-aikaa. Moni koko perimän assosiaatiotutkimusten paikantama johonkin fenotyyppiin yhdistyvä geeni on jo kauan sitten tiedetty merkittäväksi fenotyyppin taustalla. Hyvänä esimerkkinä ovat esimerkiksi *ApoE4*-geeni ja Alzheimerin tauti (Harold ym. 2008) tai *CETP*-geeni ja HDL-kolesteroli (Willer ym. 2008).

### Geneettinen kytkentä monitekijäisissä taudeissa

Menestys monogeenisten tautien geenien etsinnässä perheissä tehtävän kytkentätutkimuksen avulla 1990-luvun alkupuolella johti perheanalyysien soveltamiseen laajalti myös monitekijäisissä sairauksissa (Peltonen ym. 2006). Koottiin perheitä, joissa tietty sairaus tai ominaisuus oli kasaantunut, ja etsittiin altistavia geenejä. Oli selvää, että usean geenin yhteisvaikutukset sekä ympäristötekijöiden ja sattuman monimutkaiset vaikutukset vaikeuttivat myös kytkentäanalyyseja. Ratkaisuksi otettiin käyttöön ns. affected only -analyysi, jonka ideana on etsiä yhteisiä alueita vain varmoilta potilailta kussakin suvussa. Näin toimittiin, koska terveet perheenjäsenet voivat sairastua myöhemmin ja heidät olisi siten luokiteltu väärin kytkentäanalyyseja ajatellen. Monitekijäisistä sairauksista julkaistiin kymmenittäin kytkentäanalyyseja, mutta varsinaisia alttiusgeenejä löydettiin vain muutamia, esimerkiksi *NPSR1* astman alttiusgeeninä (Laitinen ym. 2004).

### Genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset

Geneettisen kytkentäanalyyysin vaikeudet vauhdittivat osaltaan pyrkimyksiä koko genomien kattavien geneettisten assosiaatioanalyyseiden kehittämiseen. Ratkaisevia askeleita, jotka lopulta tekivät tämän mahdolliseksi oli kolme: Hapmap-projektin avulla ihmisperimän hie-

norakenteen selvittäminen (The International HapMap Consortium 2005), mikrosirutekniikan kehitys tasolle, joka mahdollisti satojentuhansien polymorfisten kohtien taloudellisen, rinnakkaisen ja luotettavan analyysin, sekä riittävän suurten ja harhattomien väestöaineistojen käyttö, jotta tutkimuksiin saatiin riittävä tilastollinen voima löytää usein yksittäisten perimän muutosten pienehköt vaikutukset.

Genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset perustuvat oletukseen, että tavallisten tautien yleiset alttiussalleelit ovat syntyneet ja levinneet varhain ihmiskunnan historian kuluessa ja vaikuttavat sairauksiriskihin useissa eri väestöissä ("common disease–common variant" hypoteesi). Tämän mukaisesti voidaan yhdistää tapaus-verrokkitutkimusaineistoja useista eri väestöistä ja muodostaa jopa kymmenien tuhansien potilaiden aineistoja. Tällä tutkimustavalla on mahdollista mitata hyvinkin pieniä geneettisten tekijöiden aiheuttamia riskimuutoksia – monet löydetty riskivaikutukset ovat suuruudeltaan vain 1,1–1,4, eli tunnistettu riskitekijä lisää sairauden riskiä vain 10–40 %. Aineistojen suuruuden ansiosta näinkin pienet riskivaikutukset voidaan mitata hyvin luotettavasti, ja geneettisen yhteyden merkitsevyyden uudeksi kynnyksarvoksi onkin tullut  $p = 5 \times 10^{-8}$ . P-arvon merkitsevyyden näin suuri inflaatio johtuu siitä, että GWAS-analyysissä tehdään satojatuhsia tilastollisia testejä, kun verrataan tutkittavaa tautia jokaiseen sirulla olleeseen snippiin. Tämä merkitsee käytännössä myös sitä, että useimmat jopa  $10^{-4}$ :n tai  $10^{-5}$ :n tasolla aiemmin tunnistetut ehdokasgeenit eivät saavuta genomitasoista merkitsevyyttä ja todennäköisesti valtaosa niistä on vääriä positiivisia löydöksiä. Nykyaikaisissa yleisten tautien geenitutkimuksissa on siis otoksen oltava iso ja geenimerkkikartan tiheä: tuhansia näytteitä ja satojatuhsia geenimerkkejä.

GWAS-tutkimuksissa on löydetty yhteensä muutamia tuhansia erittäin merkitsevästi monitekijäisiin sairauksiin yhdistyviä snippejä (KUVA <http://www.genome.gov/gwastudies>). Nämä eivät välttämättä ole varsinaisia sairauksille altistavia mutaatioita vaan sijaitsevat lähellä niitä ja toimivat eräänlaisina perimän

merkkipaaluina. Tällainen löydös johtaa tutkijat alueelle, josta voidaan sitten etsiä varsinaisen sairaudelle altistava geenimuutos. Vaikka GWAS-tulokset ovat yleensä erittäin luotettavia, ne ovat tuottaneet useita yllätyksiä. Suurin osa erittäin merkitsevästi assosioituvista snippijaksoista sijoittuu geenien ulkopuolelle tai geenienvälisille alueille, eikä niiden vaikutustapaa useimmiten ymmärretä ollenkaan. Monet geneeihinkin sijoituvista merkitsevistä yhteyksistä ovat olleet yllätyksellisiä ja osoittaneet sellaistenkin geenien liittyvän tautien riskin määräytymiseen, joiden osuutta taudin synnyssä ei ollenkaan ole osattu epäillä eikä mekanismeja ole helppo päätellä. Hyvä esimerkki tästä on kromosomin 9 lyhyen haaraan (9p21) osunut sydäninfarktille altistava alue, jossa ei sijaitse proteiinia koodaavaa geeniä (Samani ym. 2007, Wellcome Trust Case Control Consortium 2007). Tämä perimän alue on osoittautunut vahvimmaksi sydäninfarktiin assosioituvaksi emäsvariantiksi ja yhteys on varmistettu lähes kaikissa tutkituissa väestöissä. Toinen vastaava vahva vielä selittämätön löydös on *FTO*-geenin yhteys painoindeksiin (Frayling ym. 2007). Kumpaakaan perimäaluetta ei olisi alettu tutkia sen perusteella, mitä näistä ominaisuuksista tiedetään, ja kumpikin löydös on avannut uusia uria tautimekanismien selvittämiseen. Mielenkiintoista on myös se, että vahvimmat yhteydet on yleensä löydetty alueilla, joita ei aiemmin ollut tunnistettu geneettisissä kytkentäanalyyseissä. Osaltaan tämän selittää tutkimusasetelma: perhetutkimukset identifioivat parhaiten harvinaisia, vakavia mutaatioita, kun taas GWAS-tutkimukset on räätälöity löytämään yleisiä variantteja.

Ehkä suurin yllätys GWAS-tutkimuksista on ollut se, että toistaiseksi tunnistetut yhteydet selittävät yhdessäkin vain murto-osan odotetusta geneettisestä vaikutuksesta. Esimerkiksi tästä ilmiöstä käy ihmisen pituuskasvun säätely. Pituus on helposti ja tarkasti mitattavissa oleva suure, jonka määrittely ei ole ongelma – toisin kuin monissa sairauksissa, joissa joudutaan miettimään diagnossin kriteereitä. Lisäksi pituuskasvun säätelyn tiedetään olevan hyvin vahvasti geneettistä:

2307



(KUVA <http://www.genome.gov/gwastudies>). Nämä eivät välttämättä ole varsinaisia sairauksille altistavia mutaatioita vaan sijaitsevat lähellä niitä ja toimivat eräänlaisina perimän



= Artikkeleihin liittyvä Internet-ohjeaineisto

arviot geenien osuudesta vaihtelevat välillä 80–90 % ja pituustiedot ovat saatavilla lähes jokaisesta olemassa olevasta kohortista (Perola ym. 2007). Kahdessa suuressa tutkimuksessa (kummassakin 15 000–16 000 tutkittavaa) tunnistettiin toisessa kymmenen ja toisessa 20 pituuskasvuun merkitsevästi assosioituvaa geeniä (Gudbjartsson ym. 2008, Weedon ym. 2008). Ne selittivät pituuskasvun vaihtelusta kuitenkin alle 10 % tai vain muutaman sentin. Huolimatta selkeästä geneettisestä taustasta, suurehkosta näyteaineistosta ja helposti määritettävissä olevasta ilmiästä suuri osa geneettisestä vaikutuksesta jäi siis tuntemattomaksi. Viimeisimmät valtavat, yli 100 000 tutkittavan sisältävät konsortiot, ovat löytäneet jo lähes 200 pituuteen yhdistyvää varianttia, mutta tunnistetut geenimerkit selittävät edelleen vain kymmenisen prosenttia pituuden kokonaisvaihtelusta. Onkin luultavaa, että pituutta sääteleviä perimän variantteja on satoja ellei tuhansia (Yang ym. 2010). Tämä ja samankaltaiset tulokset monissa monitekijäisissä taudeissa johtivat uuden käsitteen, näkymättömän periytyvyyden (”dark inheritance”) syntyn (Eichler ym. 2010).

## Näkymätön periytyvyys

Genominlaajuisten assosiaatiotutkimusten tulokset ovat yhtäältä osoittautuneet suureksi menestykseksi heikkojenkin geenivaikutusten tunnistamisessa, mutta toisaalta paljastaneet, että tiedoissamme geenien vaikutusmekanismeista on vielä paljon puutteita. Miten voimme selittää sellaisen periytyvyyden osuuden, joka ei näy laajojenkaan aineistojen assosiaatiotutkimuksissa?

Useita mahdollisia selitysmalleja on ehdotettu. On mahdollista, että useimmat monitekijäiset ominaisuudet tai sairausalttiudet johtuvat monien, jopa satojen hyvin heikosti riskiin vaikuttavien geenien tai säätelytekijöiden yhteisvaikutuksista. Tämän suuntaisia tuloksia on saatu esimerkiksi pituuskasvusta ja kolesterolipitoisuuksista yhdistämällä aiemmin tutkittuja aineistoja valtaviksi konsortioiksi, jolloin tilastollinen voima havaita ominaisuuksia sääteleviä geenejä on kasvanut huomattavasti

(Gudbjartsson ym. 2008, Weedon ym. 2008, Aulchenko ym. 2009, Teslovich ym. 2010). Osa monitekijäisestä periytyvyydestä voi riippua väestössä harvinaisten polymorfismien tai yksittäisten mutaatioiden vaikutuksista. Tällaiset tekijät eivät näy genominlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa, koska ne perustuvat oletukseen tavallisista ja eri väestöjen jakamista vaikuttavista alleeleista. Tämän mahdollisuuden selvittämiseksi on mahdollista sekvensoida jo tunnistettuja geenejä tai koko yksilöllinen perimä suurelta joukolta potilaita ja verrokkeja ja etsiä harvinaisia muutoksia, jotka yhteensä olisivat potilailla tavallisempia kuin verrokeilla. Kuitenkin koska mutaatiot ovat harvinaisia väestössä, tulee niiden tunnistaminen olemaan erittäin hankalaa (Clayton 2009).

On myös esitetty, että suuremmat kuin yhden nukleotidin kokoiset rakenteelliset perimän muutokset, kuten deleetioidet, kahdentumat ja translokaatiot, selittäisivät periytyvyyden puutetta. Nykyiset perimänlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa käytössä olevat geenisirutekniikat tunnistavat tällaisia muutoksia vajavaisesti.

On myös mahdollista että osassa kaksos-tutkimuksista periytyvyyden osuus on yliarvioitu, vaikka esimerkiksi pituuden osalta on todettu genominlaajuisen tiedon perusteella, että näin ei näyttäisi olevan (Visscher ym. 2006). On myös huomioitava, että tähänastiset GWAS-tutkimusten analyysit ovat olleet melko yksinkertaisia ja erilaisten tutkimusmenetelmien ja -aineistojen yhdistäminen ja innovatiivinen käyttö voi avata vielä lisää näkymätöntä periytyvyyttä (Kettunen ym. 2010, Naukkariinen ym. 2010).

## Tulevaisuus

Mahdollisuutemme tutkia ihmisen perimää ja sen vaikutuksia monitekijäisten ominaisuuksien ja sairauksien syntyyn on nyt parempi kuin koskaan ennen. Erityisesti suurimittakaavainen, jopa koko yksilöllisen perimän laajuinen DNA-sekvensointi on nopeasti yleistymässä. Nähtäväksi jää, tuleeko koko perimän sekvensoinnista tutkimusmielessä sadoilta tai

tuhansilta ihmisiltä standardi monitekijäisten tautien perimätutkimuksessa vai auttaako kohta käsillä oleva tuhansien ihmisten perimän sekvenssi – mukana yli 100 suomalaista – meitä valitsemaan varianteista ydinjoukon, joka ajaisi saman asian (1000 genomia -projekti [www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org)). Koko perimän sekvensointi on kuitenkin jo tätä päivää.

## Miksi etsiä geenejä?

Kun useimmat alttiusgeenit näyttävät olevan riskivaikutuksiltaan hyvin heikkoja, voidaan kysyä, miksi niitä kannattaa edes yrittää tunnistaa. Yksittäisten geenien riskivaikutukset ovat liian pieniä käytettäväksi seulontatesteihin, joissa pyrittäisiin löytämään olennaisessa tautivaarassa olevia henkilöitä, joihin taudin ehkäisykeinoja voitaisiin kohdistaa. Sen sijaan on vielä epäselvää, olisiko kymmenien alttiusgeenien ja niiden satojen erilaisten riskimuotojen tunnistamisesta hyötyä diagnostiikan kannalta. Tässä suhteessa tutkimme mm. parhaillaan, miten kymmenien eturauhassyövän alttiusgeenien määrittäminen yhdessä PSA-määrityksen kanssa tarkentaisi riskijoukon rajaamista ja diagnostiikan osuvuutta, tai kuinka toimisi tunnistettujen sydäntautiriskiä muokkaavien geenien tutkimus yhdessä tavanomaisten riskitekijöiden kuten verenpaineen ja kokonaiskolesteroliarvon kanssa (Ripatti ym. 2010).

Jo nyt satojen uusien alttiusgeenien tunnistaminen muovaa tutkimuksen kenttää. On erittäin mielenkiintoista selvittää, mitä yhteyttä eri alttiusgeneilla on keskenään ja mitkä yhteiset mekanismit saattaisivat olla välittäjinä tautien syntytahtumissa. Geenien tun-

nistaminen on siten voimistanut kiinnostusta sairauksien fysiologiaa kohtaan. Muuttamalla koemalleissa geenien toimintaa niitä vaihtaen tai stimuloiden ja mittaamalla koko genomia laajuisia seurauksia voidaan saada käsitys perimän säätelyverkoista. Vastaavasti voidaan järjestelmällisesti etsiä uusia, vielä tunnistamattomia proteiinien välisiä vuorovaikutuksia.

Yhä tarkentuva kuva solunsisäisistä ja elin-kohtaisista säätelymekanismeista parantaa mahdollisuuksia löytää uusia vaikutuskohteita uusille lääkeaineille. Samalla mahdollisuutemme ennustaa mahdollisia haittavaikutuksia jo etukäteen saattavat parantua ja lääkekehityksen tarkkuus kasvaa. Geenitutkimuksen tulokset vaikuttavat epäilemättä tulevaisuuden lääketieteeseen monitekijäisissä taudeissa, mutta pikavoittoja ei tule odottaa. Seuraavien 30 vuoden kehitys tuo mukanaan todennäköisesti paljon suuremman muutoksen kuin 30 viime vuotta on tuonut. ■

**JUHA KERE, professori, tieteellinen johtaja**  
Karolinska Institutet ja Haartman-instituutti, Helsingin yliopisto ja Folkhälsans Genetiska Institut, Helsingfors Institutionen för bioteknik och näringslära, 14183 Huddinge, Ruotsi

**SAMULI RIPATTI, FT, dosentti; FIMM-EMBL ryhmänjohtaja**  
Suomen molekyyliiläketieteen instituutti (FIMM)

**MARKUS PEROLA, LT, tutkimusprofessori**  
Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos, Kansantautien ehkäisyn osasto, kansantautien genetiikan yksikkö Suomen molekyyliiläketieteen instituutti (FIMM) Helsingin yliopisto, Lääketieteellisen genetiikan osasto Biomedicum  
PL 104, 00251 Helsinki

## Summary

### Genetics of multifactorial diseases

Multifactorial diseases refer to diseases having a genesis known to be influenced both by the genome and the environment. Examples include cardiovascular diseases, asthma, autoimmune diseases and various neurological and psychiatric diseases. Technical development has made possible a considerably more accurate measurement of genetic variation, having already led to the identification of hundreds of predisposing genes. We do not, however, still understand enough about the mechanisms of action of genes. The increasing progress in DNA sequencing techniques is currently changing the prospects of research more quickly than ever before.

## KIRJALLISUUTTA

- Aulchenko YS, Ripatti S, Lindqvist I, ym., Peltonen L; ENGAGE Consortium. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. *Nat Genet* 2009;41:47–55.
- Clayton DG. Prediction and interaction in complex disease genetics: experience in type 1 diabetes. *PLoS Genet* 2009; 5:e1000540.
- Eichler EE, Flint J, Gibson G, ym. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet* 2010;11:446–50.
- Gudbjartsson DF, Walters GB, Thorleifsson G, ym. Many sequence variants affecting diversity of adult human height. *Nat Genet* 2008;40:609–15.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, ym. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316:889–94.
- Harold D, Abraham R, Hollingworth P, ym. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1088–93.
- Kettunen J, Silander K, Saarela O, ym., Peltonen L. European lactase persistence genotype shows evidence of association with increase in body mass index. *Hum Mol Genet* 2010;19:1129–36.
- Laitinen T, Kauppi P, Ignatius J, ym. Genetic control of serum IgE levels and asthma: linkage and linkage disequilibrium studies in an isolated population. *Hum Mol Genet* 1997;6:2069–76.
- Laitinen T, Polvi A, Rydman P, ym. Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. *Science* 2004;304:300–4.
- Naukkarinen J, Surakka I, Pietiläinen KH, ym., Peltonen L; ENGAGE Consortium. Use of genome-wide expression data to mine the "Gray Zone" of GWA studies leads to novel candidate obesity genes. *PLoS Genet* 2010;6:e1000976.
- Peltonen L, Perola M, Naukkarinen J, Palotie A. Lessons from studying monogenic disease for common disease. *Hum Mol Genet* 2006;15 Spec No 1:R67–74.
- Perola M, Sarnalisto S, Hiekkalinna T, ym., Peltonen L; GenomEUtwin Project. Combined genome scans for body stature in 6,602 European twins: evidence for common Caucasian loci. *PLoS Genet* 2007; 3:e97.
- Petersen GM, Amundadottir L, Fuchs CS, G, ym.. A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q22.1, 1q32.1 and 5p15.33. *Nat Genet* 2010;42:224–8.
- Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, ym., Peltonen L, Kathiresan S. A multi-locus genetic risk score and risk for incident coronary heart disease. *Lancet* 2010 (painossa).
- Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, ym.; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357:443–53.
- SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789–99.
- Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, ym., Peltonen L, Abecasis GR, Boehnke M, Kathiresan S. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466:707–13.
- Weedon MN, Lango H, Lindgren CM, ym. Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height. *Nat Genet* 2008;40:575–83.
- The International HapMap Consortium. A Haplotype Map of the Human Genome. *Nature* 2005; 437:1299–320.
- Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661–78.
- Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, ym. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet* 2008;40:161–9.
- Visscher PM, Medland SE, Ferreira MA, ym. Assumption-free estimation of heritability from genome-wide identity-by-descent sharing between full siblings. *PLoS Genet* 2006;2:e41.
- Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, ym. 2010 Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet* 2010;42:565–9.

## SIDONNAISUUDET

JUHA KERE: El sidonnaisuuksia.

SAMULI RIPATTI: El sidonnaisuuksia.

MARKUS PEROLA: El ilmoitusta sidonnaisuuksista.