

Genome-wide characterization of circulating metabolic biomarkers

Minna K. Karjalainen^{1,2,3,*}, Savita Karthikeyan^{4,*}, Clare Oliver-Williams^{4,5}, Eeva Sliz^{1,2}, Elias Allara^{4,6,7}, Wing Tung Fung^{4,7}, Praveen Surendran^{4,8,9,10}, Weihua Zhang^{11,12}, Pekka Jousilahti¹³, Kati Kristiansson¹³, Veikko Salomaa¹³, Matt Goodwin^{14,15}, David A. Hughes^{14,15}, Michael Boehnke¹⁶, Lilian Fernandes Silva¹⁷, Xianyong Yin^{16,18}, Anubha Mahajan¹⁹, Matt J. Neville^{20,21}, Natalie R. van Zuydam^{19,21}, Renée de Mutsert²², Ruifang Li-Gao²², Dennis O. Mook-Kanamori^{22,23}, Ayse Demirkan²⁴, Jun Liu^{25,26}, Raymond Noordam²⁷, Stella Trompet^{27,28}, Zhengming Chen^{25,29}, Christiana Kartsonaki^{25,29}, Liming Li^{30,31,32}, Kuang Lin²⁵, Fiona A. Hagenbeek^{33,34,35}, Jouke Jan Hottenga^{33,34}, René Pool^{33,34}, M. Arfan Ikram²⁶, Joyce van Meurs³⁶, Toomas Haller³⁷, Yuri Milaneschi³⁸, Mika Kähönen^{39,40}, Pashupati P. Mishra^{39,41,42}, Peter K. Joshi⁴³, Erin Macdonald-Dunlop⁴³, Massimo Mangino^{44,45}, Jonas Zierer⁴⁴, Ilhan E. Aca^{46,47}, Carel B. Hooyng⁴⁷, Yara T. E. Lechanteur⁴⁷, Lude Franke⁴⁸, Alexander Kurilshikov⁴⁸, Alexandra Zernakova⁴⁸, Marian Beekman⁴⁹, Erik B. van den Akker^{49,50,51}, Ivana Kolcic⁵², Ozren Polasek⁵², Igor Rudan⁴³, Christian Gieger^{53,54}, Melanie Waldenberger^{53,54}, Folkert W. Asselbergs^{55,56}, China Kadoorie Biobank Collaborative Group[#], Estonian Biobank Research Team[#], FinnGen[#], Caroline Hayward⁵⁷, Jingyuan Fu^{48,58}, Anneke I. den Hollander^{47,59}, Cristina Menni⁴⁴, Tim D. Spector⁴⁴, James F. Wilson^{43,57}, Terho Lehtimäki^{39,41,42}, Olli T. Raitakar^{60,61,62,63}, Brenda W. J. H. Penninx³⁸, Tõnu Esko³⁷, Robin G. Walters^{25,29}, J. Wouter Jukema^{28,64}, Naveed Sattar⁶⁵, Mohsen Ghanbari²⁶, Ko Willems van Dijk^{66,67,68}, Fredrik Karpe^{20,21}, Mark I. McCarthy^{19,21}, Markku Laakso^{7,69}, Marjo-Riitta Järvelin^{2,11,70,71}, Nicholas J. Timpson^{14,15}, Markus Perola^{13,72,73}, Jaspal S. Kooner^{12,74,75,76}, John C. Chambers^{11,12,74,75,77}, Cornelia van Duijn²⁵, P. Eline Slagboom⁴⁹, Dorret I. Boomsma^{33,34,78}, John Danesh^{4,6,7,9,10,79,**}, Mika Ala-Korpela^{1,2,80,**}, Adam S. Butterworth^{4,6,7,9,10,**}, Johannes Kettunen^{1,2,13,**}, #

*samanarvoinen osuus; **samanarvoinen osuus, #konsortiokirjoittajuus

Nature, julkaistu verkossa 6.3.2024, <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07148-y>

Uutta tietoa perintötekijöiden, veren merkkiaineiden ja sairauksien yhteydestä

Aineenvaihdunnan perintötekijöiden suurtutkimuksessa tunnistettiin yli 400 geenialuetta, jotka vaikuttavat aineenvaihdunnan säätelyyn. Useiden geenialueiden yhteyttä aineenvaihduntatuotteisiin ei ole aiemmin tunnettu.

Tässä tutkimuksessa yhdistettiin yli 30 tutkimusaineistoa, mikä mahdollisti 136 000 vapaaehtoisen henkilön tietojen analysoinnin. Aineistoista valtaosa oli eurooppalaisia, mutta mukana oli myös aasialaisia aineistoja. Yli viidesosa tutkittavista henkilöistä oli peräisin laajoista suomalaisista väestöaineistoista, joihin lukeutuivat muun muassa FINRISKI-tutkimus ja Pohjois-Suomen syntymäkohortit. Lisäaineistona käytettiin Ison-Britannian biopankin 120 000 henkilöstä koottua materiaalia.

Tutkimuksessa käytettiin multiomiikkalähestymistapaa yhdistämällä genomiikkaa ja metabolomiikkaa. Verinäytteistä määritettiin 233 aineenvaihduntaan liittyvää merkkiainetta niin, että hyödynnettiin Suomessa kehitettyä ydinmagneettispektroskopiaan perustuvaa mitausmenetelmää. Niiden yhteyttä yli 13 miljoonaan perintötekijään tutkittiin käyttämällä

genominlaajuista assosiaatiotutkimusta. Määritetyt merkkiaineet olivat pääasiassa rasva-aineenvaihdunnan merkkiaineita, mutta mukana oli myös muita aineenvaihdunnan molekyylejä, kuten aminohappoja ja ketoaineita.

Päälöydöksinä kuvattiin yli 400 verenkierron merkkiaineisiin liittyvää geenialuetta. Edelleen havaittiin, että suuri osa näistä geenialueista liittyy myös sairausalttiuteen. Tutkimuksessa muun muassa kuvattiin ensimmäistä kertaa yli sadan geenitekijän yksityiskohtaiset vaikutukset rasva-aineenvaihdunnan merkkiaineisiin, joihin lukeutuivat muun muassa LDL- ja HDL-kolesteroli sekä triglyseridit. Tätä kautta *TRIMS*-geeniin liittyvä signaalireitti tunnistettiin mahdolliseksi uudeksi valtimotaudin lääkityskohteeksi. Tutkimuksessa osoitettiin myös ensimmäistä kertaa raskaushepatoosille altistavien geenitekijöiden tarkat vaikutukset veren merkkiaineisiin. Lisäksi tutkimalla merkkiaineiden ja sairauksien välisiä suhteita geneettisen epidemiologian keinoin osoitettiin muun muassa, että veren asetonipitoisuus saattaa olla suorassa syy-yhteydessä verenpainetautiin.

Tutkimus toimii hyvänä esimerkkinä genetiikan keskeisestä osasta sairauksiin liittyvien prosessien ja aineenvaihdunnan ymmärtämisessä sekä uusien menetelmien keskeisestä merkityksestä tieteen kehitykselle. Tutkimuksen tuloksia voidaan hyödyntää esimerkiksi uusien lää-

keiden kehityksessä sekä aineenvaihdunnan merkkiaineiden ja sairauksien syysuhteiden selvittämisessä. Keskeiset tulokset ovat avoimesti saatavilla ja luovat valtavan resurssin, jota hyödyntämällä tiedeyhteisö voi suorittaa lukuisia jatkotutkimuksia. ■

¹Systemiepidemiologia, lääketieteellinen tiedekunta, Oulun yliopisto ja Biocenter Oulu; ²Väestöterveyden tutkimusyksikkö, lääketieteellinen tiedekunta, Oulun yliopisto; ³Pohjois-Suomen syntymäkohortit, Arctic Biopankki, tutkimusinfrastruktuurit, lääketieteellinen tiedekunta, Oulun yliopisto; ⁴British Heart Foundation Cardiovascular Epidemiology Unit, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, UK; ⁵Public Health Specialty Training Programme, East of England, UK; ⁶National Institute for Health and Care Research Blood and Transplant Research Unit in Donor Health and Behaviour, University of Cambridge, UK; ⁷Victor Phillip Dahdaleh Heart and Lung Research Institute, University of Cambridge, UK; ⁸Rutherford Fund Fellow, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, UK; ⁹British Heart Foundation Centre of Research Excellence, University of Cambridge, UK; ¹⁰Health Data Research UK Cambridge, Wellcome Genome Campus and University of Cambridge, UK; ¹¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Imperial College London, UK; ¹²Department of Cardiology, Ealing Hospital, London North West University Healthcare NHS Trust, Middlesex, UK; ¹³Hyvinvoinnin ja terveyden edistäminen, THL; ¹⁴MRC Integrative Epidemiology Unit at the University of Bristol, UK; ¹⁵Population Health Science, Bristol Medical School, University of Bristol, UK; ¹⁶Department of Biostatistics and Center for Statistical Genetics, University of Michigan, Ann Arbor, USA; ¹⁷Kliinisen lääketieteen yksikkö, sisätaudit, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio; ¹⁸Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Jiangsu, China; ¹⁹Wellcome Centre for Human Genetics, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, UK; ²⁰NIHR Oxford Biomedical Research Centre, OUHFT Oxford, UK; ²¹Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology & Metabolism, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, UK; ²²Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, the Netherlands; ²³Department of Public Health and Primary Care, Leiden University Medical Center, the Netherlands; ²⁴University of Surrey, People-Centered AI institute & University of Surrey, Department of Clinical & Experimental Medicine, Section of Statistical Multi-Omics, Surrey, UK; ²⁵Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, UK; ²⁶Department of Epidemiology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, the Netherlands; ²⁷Department of Internal Medicine, Section of Gerontology and Geriatrics, Leiden University Medical Center, the Netherlands; ²⁸Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, the Nether-

lands; ²⁹MRC Population Health Research Unit, University of Oxford, UK; ³⁰Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing, China; ³¹Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness and Response, Beijing, China; ³²Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing, China; ³³Department of Biological Psychology, Vrije Universiteit Amsterdam, the Netherlands; ³⁴Amsterdam Public Health research institute, the Netherlands; ³⁵Suomen molekyyli- ja lääketieteen instituutti (FIMM), HiLIFE, Helsingin yliopisto; ³⁶Department of Internal Medicine, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, the Netherlands; ³⁷Institute of Genomics, University of Tartu, Estonia; ³⁸Department of Psychiatry, Amsterdam Neuroscience and Amsterdam Public Health, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, the Netherlands; ³⁹Sydän- ja verisuonitautien tutkimuskeskus, Tampere, lääketieteellinen tiedekunta ja terveysteknologia, Tampereen yliopisto; ⁴⁰Kliininen fysiologia, Tampereen yliopistollinen sairaala; ⁴¹Kliinisen kemian laitos, lääketieteellinen tiedekunta ja terveysteknologia, Tampereen yliopisto; ⁴²Kliinisen kemian laitos, Fimlab Laboratoriot, Tampere; ⁴³Centre for Global Health, Usher Institute, University of Edinburgh, Scotland; ⁴⁴Department of Twin Research & Genetic Epidemiology, King's College London, UK; ⁴⁵NIHR Biomedical Research Centre at Guy's and St Thomas' Foundation Trust, London, UK; ⁴⁶Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zurich, Basel, Switzerland; ⁴⁷Department of Ophthalmology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands; ⁴⁸Department of Genetics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands; ⁴⁹Section of Molecular Epidemiology, Department of Biomedical Data Sciences, Leiden University Medical Center, the Netherlands; ⁵⁰Center for Computational Biology, Leiden University Medical Center, the Netherlands; ⁵¹The Delft Bioinformatics Lab, Delft University of Technology, Delft, the Netherlands; ⁵²Department of Public Health, School of Medicine, University of Split, Croatia; ⁵³Research Unit Molecular Epidemiology, Institute of Epidemiology, Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, Neuherberg, Bavaria, Germany; ⁵⁴German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Munich Heart Alliance, Munich, Germany; ⁵⁵Amsterdam University Medical Centers, Department of Cardiology, University of Amsterdam, the Netherlands; ⁵⁶Health Data Research UK and Institute of Health Informatics, University College London, UK; ⁵⁷Medical Research Council Human Genetics Unit, Institute of Genetics

and Cancer, University of Edinburgh, UK; ⁵⁸Department of Pediatrics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands, ⁵⁹Genomics Research Center, Abbvie, Cambridge, MA, USA, ⁶⁰Sydäntutkimuskeskus, Turun yliopisto; ⁶¹ Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede, TYKS; ⁶²Väestön terveyden tutkimuskeskus, Turun yliopisto ja TYKS; ⁶³InFLAMES tutkimuksen lippulaiva, Turun yliopisto; ⁶⁴Netherlands Heart Institute, Utrecht, the Netherlands; ⁶⁵School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow, UK; ⁶⁶Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, the Netherlands; ⁶⁷Department of Internal Medicine, Division Endocrinology, Leiden University Medical Center, the Netherlands; ⁶⁸Leiden Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Leiden University Medical Center, the Netherlands; ⁶⁹Kuopion yliopistollinen sairaala;

⁷⁰Perusterveydenhuollon yksikkö, Oulun yliopistollinen sairaala; ⁷¹Department of Life Sciences, College of Health and Life Sciences, Brunel University London, Uxbridge, Middlesex, UK; ⁷²Diabetes- ja lihavuustutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; ⁷³Estonian Genome Center, University of Tartu, Estonia; ⁷⁴Imperial College Healthcare NHS Trust, Imperial College London, UK; ⁷⁵MRC-PHE Centre for Environment and Health, Imperial College London, UK; ⁷⁶National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK; ⁷⁷Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore; ⁷⁸Amsterdam Reproduction & Development (AR&D) Research Institute, the Netherlands; ⁷⁹Department of Human Genetics, Wellcome Sanger Institute, Hinxton, UK; ⁸⁰NMR-laboratorio, farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio