

Outi Uimari, Eeva Sliz ja Minna Karjalainen

Endometrioosin geneettinen tausta liittyy läheisesti kivun säätelyyn

Endometrioosi on hedelmällisessä iässä olevien naisten yleinen krooninen kipusairaus. Vatsan ja lantion alueen vaikeiden kipujen lisäksi endometrioosipotilaat kärsivät muita yleisemmin myös muista kroonisista kipusairauksista. Endometrioosi on monitekijäinen sairaus, ja perimän tiedetään vaikuttavan sen puhkeamiseen. Endometrioosia sairastavien naisten sisarten endometrioosiriski on moninkertainen verrattaessa perheisiin, joissa endometrioosia ei esiinny. Niinpä perhehistorian huomioiminen on erityisen tärkeää pohdittaessa diagnoosivaihtoehtoja potilaan vatsakipujen taustalla. Endometrioosiin liittyviä geneettisiä riskitekijöitä on tunnistettu lähes 50. Uusimman genomilaajuisen assosiaatiotutkimuksen mukaan endometrioosilla on osittain yhteinen geneettinen perusta usean kipusairauden kanssa. Näihin kuuluvat muun muassa migreeni, krooninen selkäkipu ja monipaikkainen kipu, jossa kipua esiintyy useammassa kuin yhdessä kehon kohdassa. Vaikka kunkin löydetyn altistavan geenitekijän vaikutus endometrioosialttiuteen on pieni, tieto altistavista geeneistä tuo tärkeää uutta tietoa endometrioosin biologisesta taustasta.

Endometrioosi on krooninen kipusairaus, joka vähentää naisen hedelmällisyyttä (1). Tauti aiheutuu kohdun limakalvon (endometrium) kaltaisen kudoksen esiintymisestä kohdun ulkopuolella. Endometrioosipesäkkeiden koko vaihtelee muutamista millimetreistä useampiin senttimetreihin, ja niitä esiintyy tyypillisesti pikkulantion elimissä, kuten kohdun kannattimissa, virtsarakon päällä, munasarjoissa ja suolessa.

Poikkeava tehostunut immuunivaste saa endometrioosipesäkkeet tuottamaan erilaisia tulehdukseen liittyviä tekijöitä ja aiheuttamaan kroonisen tulehduksellisen tilan vatsaonteloon. Tulehdusvälittäjäaineet aktivoivat sensorisia hermopäätteitä ja saavat aikaan myös positiivisen palautejärjestelmän, joka lisää tulehduksesta edistäviä tekijöitä entisestään. Vatsaontelon ääreishermopäätteiden kiihtynyt stimulaatio ja aktivoituminen lisäävät selkäyttimeen välittyviä kipuärsykeitä, mikä taas aiheuttaa ja ylläpitää kroonista lantiokipua (sentraalinen sensitisaatio) (2). Poikkeavalla immuunivasteella ja vatsaontelon kroonisella tulehduksella ajatellaan olevan merkittävä osa endometrioosiin liittyvässä lapsettomuudessa (3).

Endometrioosin luokitus

Endometrioosi voidaan jakaa kolmeen alatyypin pesäkkeiden sijainnin ja kudossyvyyden perusteella: vatsakalvon (peritoneaalinen) pinnallinen endometrioosi, endometriooma eli munasarjan endometrioosi ja syvä endometrioosi (pesäkkeen kudossyvyys yli 5 mm) (1). Adenomyoosi aiheutuu kohtulihaksen sisälle kasvaneista kohdun limakalvon paikallisista tai diffuusisti levittyneistä pesäkkeistä (4). Vaikuttavan tutkimusnäytön toistaiseksi puuttuessa adenomyoosi luokitellaan lähteiden mukaan joko yhdeksi endometrioosin alatyypiksi tai omaksi sairaudekseen.

Pesäkkeiden sijaintiin perustuvan luokittelun rinnalla on käytössä lisäksi rASRM (The revised American Society of Reproductive Medicine) -pisteytysjärjestelmäluokitus, joka pohjautuu vatsaontelon täyhystysleikkauksessa (laparoscopia) tehtävään arvioon pesäkkeiden koosta, syvyydestä, sijainnista ja mahdollisten kiinnikkeiden laajuudesta. Pisteiden mukaan tauti luokitellaan vaikeusasteisiin vähäinen (stage 1), lievä (stage 2), kohtalainen (stage 3) ja vaikea (stage 4) (5). Lisäksi tästä on esitetty

kaksijakoinen luokitus (stage 1/2 ja stage 3/4), jota käytetään erityisesti epidemiologisissa tutkimuksissa.

Endometrioosin esiintyvyys ja yhteyt muihin sairauksiin

Endometrioosi on yksi yleisimmistä hedelmällisessä iässä olevien naisten sairauksista. Sen esiintyvyys on noin 5–10 % tutkimusaineiston ja -väestön mukaan. Oireettomista naisista 2–11 %:lla on todettu endometrioosilöydöksiä, lapsettomista naisista taas 5–50 %:lla ja lantion alueen kivuista kärsivien joukossa esiintyvyys on 5–21 % (1). Oireisten teini-ikäisten joukossa endometrioosin esiintyvyys on vielä suurempi, tutkimusten mukaan 49–75 % (6). Endometrioosin ajatellaan saavan alkunsa pian menarkeian jälkeen, toisin kuin aiemmin on luultu.

Lantion ja vatsan alueen kipujen sekä lapsettomuuden lisäksi endometrioosi on yhteydessä useisiin muihin sairauksiin. Krooninen kipu on yhteydessä pitkäaikaiseen väsymykseen ja mielialahäiriöihin (7,8). Endometrioosipotilailla on todettu muita enemmän ahdistusta ja masennusta (9–11). Poikkeava immuunivaste selittää yhteyttä autoimmuunisairauksiin, kuten astmaan, allergiseen ja krooniseen nuhaan, urtikariaan ja atopiaan (10,12).

Ruansulatuselinten sairauksista endometrioosilla vaikuttaa olevan eniten yhteyttä ärtyvän suolen oireyhtymään ja autoimmuunitaustaisiin tulehduksellisiin suolistosairauksiin, Crohnin tautiin ja haavaiseen paksusuolitulehdukseen (13,14). Endometrioosiin liittyvät vatsakipu- ja suolentoimintaoireet tosin tuovat haasteen sekä diagnosointiin että tämän yhteyden tarkempaan tutkimiseen, ja ainakin osa esitetystä yhteydestä voi aiheutua epätarkan diagnostiikan tuomasta harhasta. Endometrioosipotilaiden on lisäksi todettu kärsivän myös muista kroonisista kipusairauksista, kuten migreenistä, selkäkivuista ja vatsakivuista (8–10).

Endometrioosilla on myös todettu yhteyksiä useampiin kasvaimiin. Kohdun (leio)myoomariski on vähintään kaksinkertainen, mitä selittävät samankaltaiset hormonisignaaloin-

Ydinasiat

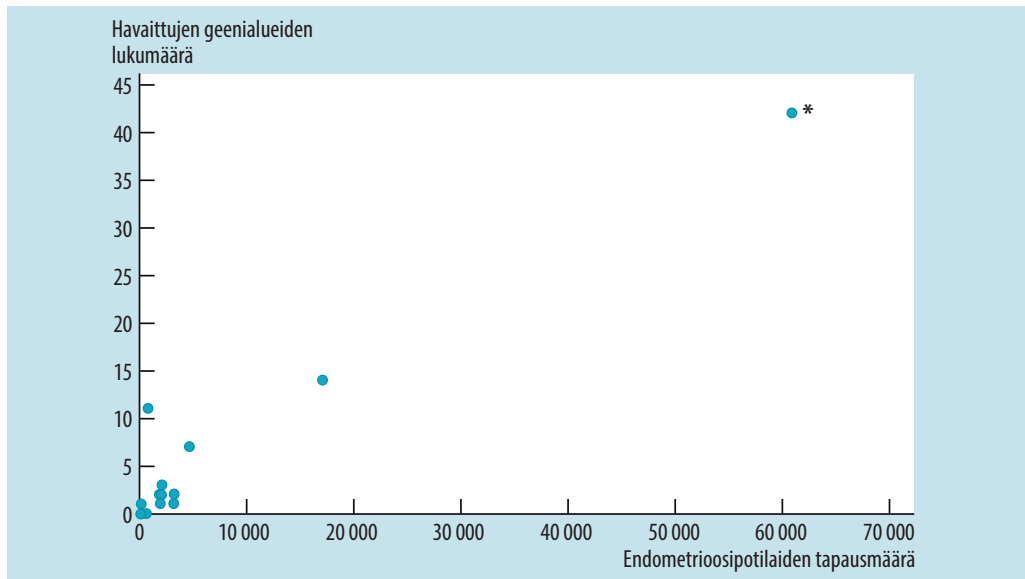
- ▶ Endometrioosi on naisten yleinen krooninen kipusairaus, jolle altistavia pienen riskin geenitekijöitä on tunnistettu genomilajuisissa assosiaatiotutkimuksissa lähes 50.
- ▶ Endometrioosille altistavat geenitekijät liittyvät hormonaalisiin, immunologisiin ja hermostollisiin toimintoihin, kuten kivun säätelyyn.
- ▶ Endometrioosilla on osittain yhteinen geneettinen perusta useiden kipusairauksien kanssa.
- ▶ Munasarjan endometrioosin geneettinen tausta näyttää olevan osin poikkeava muihin endometrioosin alatyyppeihin verrattuna.
- ▶ Perhehistoria on syytä huomioida selvittäessä lantion ja vatsan alueen kroonista kipua.

tiin liittyvät geeniyhteydet (15). Munasarjan endometrioosilla on yhteys munasarjasyöpään, erityisesti endometrioidiseen ja kirkassolukarsinomaan (16). Muita endometrioosiin liittyviä pahanlaatuisia sairauksia ovat rintasyöpä ja ihomelanooma (12).

Perhehistoria voi kertoa endometrioosialttiudesta

Endometrioosi on monitekijäinen sairaus, ja perimän tiedetään vaikuttavan sen puhkeamiseen. Selvimmin tästä kertoo se, että on olemassa perheitä ja sukuja, joissa endometrioosia esiintyy tavanomaista useammin. Perhetutkimuksissa on havaittu, että endometrioosia sairastavien lähimpien perheenjäsenten riski sairastua endometrioosiin on 5–9-kertainen verrattuna perheisiin, joissa endometrioosia ei esiinny (17–22).

Laajassa väestöpohjaisessa tutkimuksessa puolestaan arvioitiin endometrioosia sairastavien naisten sisarten endometrioosiriskin olevan noin kolminkertainen verrattuna naisiin, joiden perheessä ei ollut endometrioosia, ja



KUVA 1. GWAS-tutkimuksissa löydettyjen endometrioosille altistavien geenialueiden määrä suhteessa kunkin tutkimuksen näytekokoon. Kunkin datapiste vastaa yhtä endometrioosin GWAS-tutkimusta, jonka tapausmäärät on annettu x-akselilla ja havaittujen yhteyksien määrä y-akselilla. Genominlaajuiset tutkimukset edellyttävät suuria näytekokoja, jotta merkitseviä yhteyksiä voidaan havaita. Toistaiseksi (15.1.2024 mennessä) julkaistujen endometrioosin GWAS-tutkimusten näytekoot ovat olleet vähäisiä viimeisintä tutkimusta* lukuun ottamatta (38).

riski suureni edelleen, mikäli kahdella sisarella oli endometrioosi (23). Kaksostutkimuksissa endometrioosin periytyvyyden (heritabiliteetti) on arvioitu olevan noin 50 % (24,25). Koko perimän kattavaan, väestötasolla yleiseen geenivariaatioon perustuvan periytyvyysasteen puolestaan on arvioitu olevan noin 26 % (26).

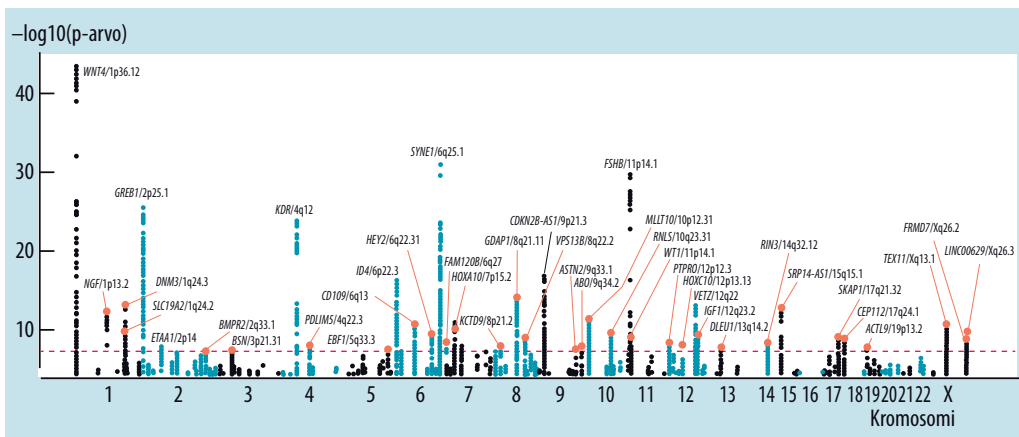
Koska perhehistoria on selvässä yhteydessä endometrioosiriskiin, sen huomioiminen pohdittaessa diagnoosivaihtoehtoja potilaan kroonisen lantion ja vatsan alueen kivun taustalla on erityisen tärkeää.

Endometrioosille altistavia geenitekijöitä tunnetaan muutamia kymmeniä

Endometrioosiin liittyviä geenitekijöitä on tunnistettu perhe- ja väestöpohjaisissa geneettisissä tutkimuksissa. Mahdollisia suuren riskin geenialueita tai variantteja on tunnistettu kuitenkin vain muutama (27–31). Näistä esimerkiksi *NPSRI*-geenin aminohappomuutoksen aiheuttavia variantteja on tunnistettu yhdeksästä eri perheestä, joissa esiintyy endometrioosia

(30). Toisessa tutkimuksessa tunnistettiin kolmesta geenistä (*FGFR4*, *NALCN*, *NAV2*) endometrioosin kanssa segregoituvia variantteja, kun käytettiin suomalaista perheaineistoa (31). Nämä viimeaikaiset löydökset odottavat kuitenkin varmistusta muissa aineistoissa. Toistaiseksi ei tunneta suuren riskin geenivariantteja, joita voitaisiin käyttää esimerkiksi endometrioosiriskin arvioinnissa.

Vaikka geneettisiä riskitekijöitä on onnistuneesti tunnistettu perhetutkimuksissa, endometrioosin kaltaisten monitekijäisten sairauksien tutkimuksessa genomilaajuiset assosiaatiotutkimukset (genome-wide association study, GWAS) ovat usein tehokkaampia. GWAS-tutkimuksissa arvioidaan miljoonien geenimuutosten yhteyksiä tutkittaviin fenotyyppeihin, jotka voivat olla sairauksia (tapaus-verrokki) tai muita, myös jatkuvia ominaisuuksia, kuten pituus tai verenpaine. Tyypillisesti GWAS-tutkimuksissa analysoidut geenimuutokset ovat yksiemäsmuunnoksia (single nucleotide polymorphism, SNP), vaikka muunlaistenkaan geenimuutosten tutkimista ei ole suljettu pois.



KUVA 2. Endometrioosiin assosioituvat lokukset (38). Datapisteet kuvaavat yksittäisiä varianteja 23 kromosomissa (x-akseli), ja niiden endometrioosiyhteyksien tilastollinen voimakkuus on annettu p-arvojen negatiivisena logaritmina (y-akseli). Uudet endometrioosilokukset on korostettu oranssilla värillä.

GWAS-tutkimuksissa analysoidut geenimuutokset on määritetty käyttämällä genotyypitysrijoja. Lisäksi genotyyppitietoa voidaan täydentää imputoimalla, jolloin sirulta puuttuvia genotyyppieja ennustetaan laskennallisesti ihmisgenomin kytkentärakenteen perusteella. Koska GWAS-tutkimuksessa testataan joukko ennalta määrättyjä geenimuutoksia eikä kaikkea ihmisgenomin variaatiota, havaitut assosiaatiot voivat olla joko suoria, mikäli assosiaation aiheuttava kausaalivariantti on mukana analyysissä, tai epäsuoria, mikäli analyysissä tunnistettavat variantit ovat kytkennässä todellisen kausaalivariantin kanssa.

Suuren testimäärän vuoksi GWAS-tutkimuksissa merkitsevän assosiaation rajaksi on vakiintunut $p\text{-arvo} < 5 \times 10^{-8}$. Merkitsevien yhteyksien havaitsemiseksi GWAS-tutkimukset edellyttävät huomattavan suuria näytekokoja, jotka alkavat olla satoja tuhansia tai jopa useita miljoonia korkealaatuisissa tutkimuksissa (32). Käytännössä riittävän suuria aineistoja on mahdollista saada biopankeista ja eri biopankkiaineistoja yhdistämällä. Esimerkiksi suomalainen FinnGen-projekti on koko Suomen kattava hanke, jossa ovat mukana lähes kaikki suomalaiset biopankit ja joka mahdollistaa jopa 500 000 suomalaisen genomitiedon analysoinnin (33).

Endometrioosiin liittyviä geneettisiä riskitekijöitä on tutkittu viidessätoista GWAS-

tutkimuksessa, joissa on tunnistettu lähes 50 endometrioosiriskiä liittyvää perimän aluetta. Huomattavassa osassa endometrioosin GWAS-tutkimuksista genomilajuisesti merkitsevien löydösten määrä on ollut vähäinen, tyypillisesti noin 0–5 assosioituvaa geenialuetta (KUVA 1). Tämä johtunee nykystandardeihin verrattuna varsin vaatimattomista tapausmääristä. Esimerkiksi tyypin 2 diabeteksen GWAS-tutkimuksessa, jossa analysoidtiin yli miljoonan henkilön otos ja tutkittiin yli 220 000 tapausta, löydettiin yli 550 assosioituvaa geenialuetta (32). Tuoreessa GWAS-tutkimuksessa analysoidtiin yli 60 000 endometrioosipotilaan ja 700 000 verrokin terveystietoja ja tunnistettiin 31 uutta endometrioosiriskiä assosioituvaa geenialuetta (KUVA 2) (38). Myös suomalaisen FinnGen-hankkeen aineistoa hyödynnettiin tässä tutkimuksessa.

Uusiin löydöksiin kuuluvat muun muassa endometrioosiin assosioituvaa geenialuetta kromosomissa 8 lähellä *GDAP1*-geeniä, jonka on aiemmissa tutkimuksissa havaittu liittyvän kuukautiskivun voimakkuuteen ja hermosolujen kehitykseen (34,35). Mielenkiintoinen löydös havaittiin myös kromosomissa 5 lähellä *SRP14*-geeniä, jolla on mahdollisesti osuutta endometrioosikipuun liittyvässä signaaloinnissa. Toisaalta samalla genomialueella, *SRP14*-geenin läheisyydessä sijaitsee myös estrogeenin ja testosteronin biologista hyötyosuutta säätelevä

TAULUKKO. Endometriosisille ja kivun säätelyyn liittyville fenotyypeille (migreeni ja monipaikkainen kipu) altistavia geenialueita. Tiedot perustuvat GWAS-tutkimuksen monipiirreanalyysiin (multitrait analysis of GWAS, MTAG) (38). Geenien ja proteiinien toiminnan kuvaukset poimittu osoitteista <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/> ja <https://www.uniprot.org>.

Geenialue/ geeni	Geenin koko nimi ja toiminta
1p32.3/ <i>FAF1</i>	Fas Associated Factor 1: apoptoosin käynnistäminen ja tehostaminen, ilmentyy luurankolihasessa ja sydämessä
1p13.2/ <i>NGF</i>	Nerve growth factor: sympaattisen ja sensorisen hermoston kehittyminen ja ylläpito, osallistuu hermosolujen lisääntymisen säätelyyn, erilaistumiseen ja eloonjäämiseen. Vaikuttaa munasarjojen pregranuloosisoluihin ja osallistuu kantasolujen erilaistumisvaiheisiin selkäytimessä, hermosoluissa ja aivoissa
1q25.2/ <i>PAPPA2</i>	Pappalysin 2: insuliininkaltaisen kasvutekijän (IGF) säätely
2q11.2/ <i>AFF3</i>	ALF Transcription Elongation Factor 3: vaikuttaa imukudoksen kehitykseen ja onkogeneesiin, geeni ilmenee ensisijaisesti lymfaattisessa kudoksessa
3p21.31/ <i>BSN</i>	Bassoon Presynaptic Cytomatrix Protein: tukirakenneproteiini, osallistuu presynaptisen solun tukirangan organisoimiseen ja säätelee endosytoosia, ilmenee ensisijaisesti aivojen hermosoluissa
5q21.2/ <i>RAB9BP1</i>	RAB9B, Member RAS Oncogene Family Pseudogene 1: osallistuu kalvoproteiinien kiertäykseen varhaisista endosomeista Golgin laitteeseen.
5q31.1/ <i>JADE2</i>	Jade Family PHD Finger 2: säätelee neurogeneesiä
10p12.31/ <i>MLLT10</i>	MLLT10 Histone Lysine Methyltransferase DOT1L Cofactor: osallistuu useisiin kromosomaalisiin uudelleenjärjestelyihin, jotka johtavat erilaisiin leukemioihin
11p14.1/ <i>FSHB</i>	Follicle Stimulating Hormone Subunit Beta: osallistuu munarakkuloitten kehitykseen
12p12.3/ <i>PTPRO</i>	Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type O: osallistuu glomerulaarisen paineen ja suodatusnopeuden suhteen säätelyyn
13q14.3/ <i>OLFM4</i>	Olfactomedin 4: antiapoptoottinen tekijä, edistää kasvaimen kasvua ja vaikuttaa soluadheesioon
20q11.21/ <i>NOL4L</i>	Nucleolar Protein 4 Like: koodaama proteiini sijaitsee sytosolissa ja nukleoplasmassa

BMF-geeni, joka on myös mahdollinen ehdokasgeeni aiheuttamaan endometriosisassosiaation kyseisessä lokuksessa (36).

Verrattaessa endometriosisiin assosioituvien geenimuutosten vaikutuskokoja endometrioo-

sin alatyyppeiden välillä on havaittu, että geneettiset vaikutuskoot (effect size) ovat erityisen suuria vaikean endometriosisin (stage 3/4) ja etenkin munasarjan endometriosisin yhteydessä (38). Tämä viittaa siihen, että munasarjan endometriosisin geneettinen tausta on osin poikkeava muihin endometriosisin alatyyppeihin verrattuna. Sen sijaan endometriosisin ja adenomyosisin geneettiset vaikutuskoot olivat samankaltaiset, mikä voisi viitata yhteiseen patogeneesiin. Kaikkiaan tutkimuksessa tunnistettujen 42 geenilokuksen varianssin selitysosuus vaikeassa endometriosisissa on 5,0 % (38). Vaikka kunkin löydetyn altistavan geenitekijän vaikutus endometriosisalttiuteen on pieni, tieto altistavista geneeistä tuo tärkeää uutta tietoa endometriosisin biologisesta taustasta.

Geenilöydöksistä laajempaan kontekstiin

Endometriosisin uusin GWAS-tutkimus kolminkertaisti aiemmin tiedossa olleiden endometriosisiriskin liittyvien geenialueiden lukumäärän (**KUVA 1**). Geenit, joiden mahdollinen yhteys endometriosisiriskin havaittiin, toimivat sukupuolihormonien säätelyssä, kohdun kehityksessä, onkogeneesissä, tulehduksellisissa adheesiomolekyyleissä ja angiogeenisissä tekijöissä. Huomionarvoista oli myös monien tunnistettujen geenien, kuten *SRP14/BMF*:n, *GDAP1*:n, *MLLT10*:n, *BSN*:n ja *NGF*:n, sekä hormonisäätelijöiden *SYNE1/ESR1*:n ja *FSHB*:n yhteys kivun aistimisen ja ylläpidon mekanismeihin. Endometriosisin, migreenin ja monipaikkaisen kivun monipiirre-GWAS-analyysi (multitrait analysis of GWAS, MTAG) toi lisäksi esiin monia muita geenialueita (**TAULUKKO**). Nämä tulokset tukevat hypoteesia, jonka mukaan endometriosisin esiintyminen voi aiheuttaa kipua sekä hormonaalisten mekanismien että immuuni- ja hermosolujen aktivoitumisen kautta, kuten on havaittu tapahtuvan myös muissa kroonisissa kiputiloissa (37).

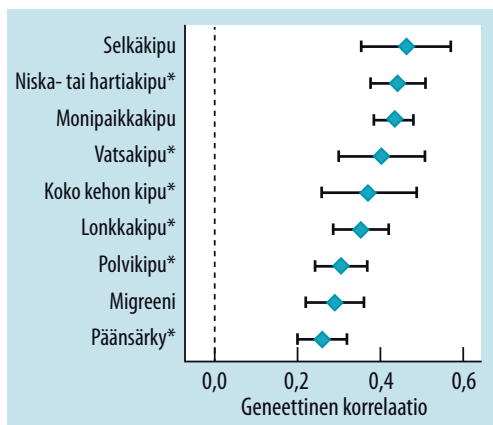
Endometriosisin ja kipusairauksien osittain yhteiset molekyylireitit näkyvät niin ikään geneettisissä korrelaatioissa: muun muassa migreenin, selkäkivun ja monipaikkaisen kivun

geneettiseksi korrelaatioksi endometrioosin kanssa arvioitiin 29–43 % (KUVA 3). Näitä sairauksia yhdistävä mekanismi liittyy todennäköisesti keskushermoston herkistymiseen, mikä tekee kroonisesta kivusta kärsivistä henkilöistä muita alttiimpia muuntyyppisille kivuille. Täten endometrioosia sairastava voi olla geenitekijöidensä osalta yleisväestöä alttiimpi sairastumaan myös muihin kipusairauksiin. Tämänkin löydöksen valossa on tärkeää, että endometrioosiin liittyviin kipuihin pyritäisiin vaikuttamaan mahdollisimman aikaisin muiden kipusairauksien estämiseksi.

Vaikka geneettisissä tutkimuksissa on löydetty useita endometrioosille altistavia geenitekijöitä, endometrioosille altistavat geenit ja niiden vaikutusmekanismit tunnetaan yleisesti ottaen yhä suhteellisen huonosti. Endometrioosiriskin arvioiminen GWAS-löydösten perusteella ei ole toistaiseksi realistista. Vaikka yksittäiset geenivariantit vaikuttavat endometrioosiriskiin vain vähän, tulevaisuudessa voidaan mahdollisesti käyttää niin sanottua polygeenistä riskiarvoa summaamaan useiden varianttien vaikutus kuvaamaan yksilön endometrioosiriskiä (39). Tarvitaan entistä laajempia endometrioosin GWAS-tutkimuksia, jotta voidaan tunnistaa useampia altistavia geenivariantteja ja luoda luotettava pohja polygeenisen riskiarvon laskemiseen. Uuden sukupolven sekvensointitekniikoita (eksomisekvensointi, koko genomin sekvensointi) käyttämällä voidaan edelleen tunnistaa harvinaisia ja suuren riskin variantteja. GWAS-tutkimuksen löydöksiä tulee myös karakterisoida kokeellisissa jatkotutkimuksissa geenien vaikutusmekanismien selvittämiseksi. Kun saadaan tarkempaa tietoa endometrioosin taustalla vaikuttavista geenitekijöistä ja biologisista mekanismeista, tätä tietoa voidaan käyttää muun muassa pyrkimyksissä kehittää uusia lääkkeitä.

Lopuksi

Laajimmassa toistaiseksi tehdyssä endometrioosin GWAS-tutkimuksessa tunnistetut perimän alueet selittävät enimmillään noin 5 % endometrioosiriskin vaihtelusta (38). Uusia, kattavampia geneettisiä tutkimuksia siis tar-



KUVA 3. Endometrioosin geneettinen korrelaatio kipusairauksien kanssa (38). Geneettinen korrelaatio kuvaa tutkittavien ominaisuuksien välillä olevaa yhteisen geneettisen taustan määrää. Tähdellä (*) merkityt kuvaavat kiputiloja viimeksi kuluneen kuukauden aikana.

vitaan. Lisätieto endometrioosin taustalla olevista geenitekijöistä, kuten vastikään havaittu endometrioosin ja muuntyyppisten kipusairauksien välinen geneettinen yhteys, luo pohjaa jatkotutkimuksille. Geenien toiminnan tarkempi tutkiminen auttaa ymmärtämään endometrioosin tautimekanismeja paremmin. ■

OUTI UIMARI, dosentti, yliopistonlehtori, synnytys- ja naistentautien erikoislääkäri

Oulun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta,
Väestöterveyden tutkimusyksikkö
Oulun yliopistollinen sairaala, MRC Oulu, Pohjois-Pohjanmaan hyvinvointialue

EEVA SLIZ, FT, tutkijatohtori

Oulun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta,
Väestöterveyden tutkimusyksikkö

MINNA KARJALAINEN, dosentti, yliopistotutkija

Oulun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta,
Väestöterveyden tutkimusyksikkö
Helsingin yliopisto, HiLIFE – elämäntieteiden instituutti,
Suomen molekyylieläketieteen instituutti (FIMM)

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Outi Uimari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Exeltis, Besins Health Care, Stragen), tutkimusrahoitus (Suomen Lääketieteen Säätiö)

Eeva Sliz: Tutkimusrahoitus (Suomen Akatemia, Orionin Tutkimussäätiö)

Minna Karjalainen: Tutkimusrahoitus (FinnGen)

KIRJALLISUUTTA

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020; 382:1244–56.
2. Maddern J, Grundy L, Castro J, ym. Pain in endometriosis. *Front Cell Neurosci* 2020;14:590823.
3. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility. *Cells* 2021;10:381.
4. Seikkula J, Niinimäki M, Suvitie P. Kohdun adenomyoosi – diagnostinen ja hoidollinen haaste. *Duodecim* 2016;132:836–43.
5. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, ym. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod* 2017;32:315–24.
6. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, ym. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:1–15.
7. Ramin-Wright A, Kohl Schwartz AS, Geradts K, ym. Fatigue – a symptom in endometriosis. *Hum Reprod* 2018;33:1459–65.
8. Rossi HR, Uimari O, Terho A, ym. Increased overall morbidity in women with endometriosis: a population-based follow-up study until age 50. *Fertil Steril* 2023;119:89–98.
9. Metzler JM, Imesch P, Dietrich H, ym. Impact of family history for endometriosis, migraine, depression and early menopause on endometriosis symptoms, localization and stage: a case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;293:36–43.
10. Sarria-Santamera A, Yemenkhan Y, Terzic M, ym. A novel classification of endometriosis based on clusters of comorbidities. *Biomedicine* 2023;11:2448.
11. Zippl AL, Reiser E, Seeber B. Endometriosis and mental health disorders: identification and treatment as part of a multimodal approach. *Fertil Steril* 2023;121:370–8.
12. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, ym. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update* 2015;21:500–16.
13. Nabi MY, Nauhria S, Reel M, ym. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analyses. *Front Med* 2022;9:914356.
14. Chiapparino F, Cipriani S, Ricci E, ym. Endometriosis and inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;252:246–51.
15. Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, ym. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun* 2019; 10:4857.
16. Murakami K, Kotani Y, Nakai H, ym. Endometriosis-associated ovarian cancer: the origin and targeted therapy. *Cancers* 2020;12:1676.
17. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, ym. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327–31.
18. Lamb K, Hoffmann RG, Nichols TR. Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:596–601.
19. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:560–4.
20. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, ym. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:555–9.
21. Kashima K, Ishimaru T, Okamura H, ym. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84:61–4.
22. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, ym. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:507–11.
23. Kim HJ, Lee HS, Kazmi SZ, ym. Familial risk for endometriosis and its interaction with smoking, age at menarche and body mass index: a population-based cohort study among siblings. *BJOG* 2021; 128:1938–48.
24. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, ym. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *sueT@qimr.edu.au. Fertil Steril* 1999;71:701–10.
25. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, ym. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril* 2015;104:947–52.
26. Lee SH, Harold D, Nyholt DR, ym. Estimation and partitioning of polygenic variation captured by common SNPs for Alzheimer's disease, multiple sclerosis and endometriosis. *Hum Mol Genet* 2013; 22:832–41.
27. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, ym. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:365–76.
28. Zondervan KT, Cardon LR. Designing candidate gene and genome-wide case-control association studies. *Nat Protoc* 2007;2:492–501.
29. Zondervan KT, Treloar SA, Lin J, ym. Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian inheritance on chromosome 7p13-15. *Hum Reprod* 2007;22:717–28.
30. Tapmeier TT, Rahmioglu N, Lin J, ym. Neuropeptide 5 receptor 1 is a nonhormonal treatment target in endometriosis. *Sci Transl Med* 2021;13:eabd6469.
31. Nousiainen S, Kuismin O, Reinikka S, ym. Whole-exome sequencing reveals candidate high-risk susceptibility genes for endometriosis. *Hum Genomics* 2023;17:88.
32. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, ym. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet* 2020;52:680–91.
33. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, ym. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. *Nature* 2023;613:508–18.
34. Jones AW, Hockley JRF, Hyde C, ym. Genome-wide association analysis of pain severity in dysmenorrhea identifies association at chromosome 1p13.2, near the nerve growth factor locus. *Pain* 2016;157:2571–81.
35. Barneo-Munoz M, Juarez P, Civera-Tregon A, ym. Lack of GADP1 induces neuronal calcium and mitochondrial defects in a knockout mouse model of charcot-marie-tooth neuropathy. *PLoS Genet* 2015;11:e1005115.
36. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, ym. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nat Med* 2020;26:252–8.
37. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021; 397:2082–97.
38. Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiassi M, ym. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nat Genet* 2023;55:423–36.
39. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. *Nat Med* 2021;27:1876–84.