

Olli Lindfors, Sanna Toppila-Salmi, Marianna Niemi, Hannu Kankaanranta, Iida Vähätalo, Tuuli Thomander, Tarja Laitinen ja Paula Kauppi

Astmalle altistavat geenivariantit suomalaisväestössä

TAUSTA. Astma on monitekijäinen ja tulehduksellinen keuhkoputkien sairaus, jolle on ominaista hengitysteiden palautuva ahtautuminen.

TAVOITE. Tässä tutkimuksessa selvitettiin astmalle altistavien geenivarianttien esiintyvyyttä suomalaisissa FinnGen- ja FinRegistry-aineistoissa.

MENETELMÄ. Genotyyppitys tehtiin käyttämällä biopankkien näytteitä ja fenotyyppitys perustui FinRegistryn tietoihin astmadiagnoosista. Yhden emäksen vaihtelujen kartoitus tehtiin käyttämällä 655 973 geenivariantin sirua, tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p -arvoa $< 10^{-8}$. Fenotyyppityksen astmakohorttilaisia oli 61 051, verrokkien lukumäärä oli 409 070.

TULOKSET. Astmaan merkitsevästi liittyviä yhden emäksen polymorfismeja (SNP) löytyi 102. Näistä suomalaiseseen aineistoon selvästi rikastuneita oli kuusi (*IL4R*-, *UBAP2L*-, *INO80*-, *AC020661.1*-, *HPSE2*- ja *ZBTB1*-geeneissä) sekä yksi, johon ei liittynyt aiemmin tunnettua geeniä (*rs573930512*).

PÄÄTELMÄT. Astmaan liittyvien geenien osalta kahteen on jo olemassa spesifinen lääkehoito (*IL-4R*-vasta-aine ja *TSLP*-vasta-aine). Näiden tulosten perusteella on mahdollista tutkia edelleen spesifisiä astman diagnosoimiseen, ennustamiseen tai hoitoon mahdollisesti liittyviä geenejä ja niiden merkitystä.

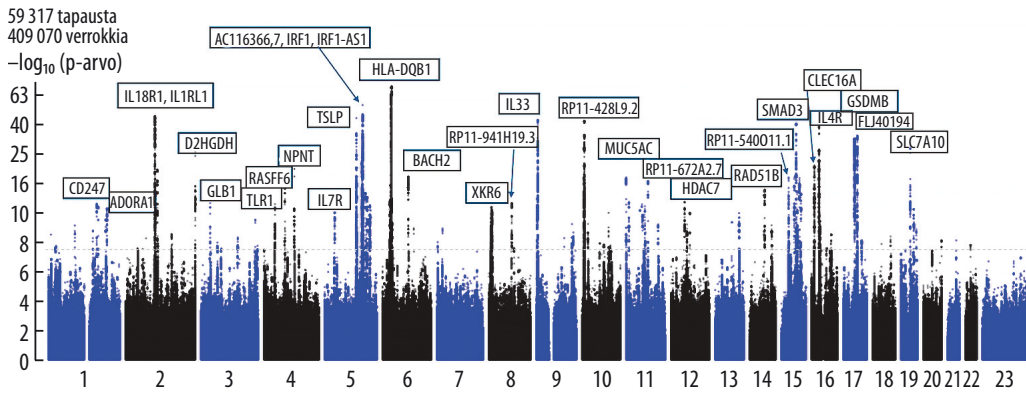
Astma on monitekijäinen sairaus, johon liittyy krooninen keuhkoputkitulehdus ja vaihteleva hengitysteiden ahtautuminen (1,2). Astmaan sairastumiseen vaikuttavat sekä perinnöllinen alttius (25–80 % sairaudesta) että muut riskitekijät (kuten naissukupuoli, allerginen nuha ja lihavuus) ja ympäristötekijät (kuten tupakointi ja leipomo- tai maataloustyö).

Astma on yksi yleisimmistä kroonisista tarttumattomista taudeista. Se koskettaa 334 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti. Aikuisväestön sairastavuudeksi on arvioitu 4 %, osuus kuitenkin vaihtelee suuresti eri maissa. Suomessa sen on raportoitu olevan noin 11 % (3). Lapsuudessa poikien sairastavuus on suurempaa, mutta aikuisiässä astmaa esiintyy naisilla enemmän (1,4).

Astman ilmiänsä on useita erilaisia (1). Keuhkoputkitulehduksen perusteella tehdyn ilmiänsien luokittelun mukaan astma voi olla

eosinofiilinen, neutrofiilinen, sekamuotoinen tai vähägranulosyyttinen (pauci-granulocytic asthma, PGA) sen perusteella, minkälainen tulehdus keuhkoputkissa vallitsee. Sekamuotoisessa astmassa sekä eosinofiileillä että neutrofiileillä on osansa. Vähägranulosyyttinen astma, jossa eosinofiilejä ja neutrofiilejä on vain vähän, tunnetaan huonommin. Global Initiative for Asthma (GINA) jakaa yleisimmät fenotyypit allergiseen astmaan, ei-allergiseen astmaan, yskäoireiseen astmaan, aikuisiällä alkavaan astmaan, pysyvään obstruktiiviseen astmaan ja ylipainoon liittyvään astmaan (2).

Monitekijäisten tautien taustalla vaikuttavat useat geneettiset tekijät, ympäristötekijät ja näiden yhteisvaikutus (5,6). Monigeenisissä taudeissa usean geenilokuksen yhteisvaikutus aiheuttaa taudinkuvan, mutta yksittäisen lokuksen vaikutus on verrattain pieni verrattuna monogeenisen taudin lokuksen vaikutukseen. Monitekijäisissä sairauksissa sairastumistoden-



KUVA 1. Koko genomin kartoitus astman osalta suomalaisessa FinnGen-tutkimusaineistossa. Kuvaan on merkitty tilastollisesti merkitsevien geenimerkkilöydöksen osalta lähellä olevia geenejä. X-akselilla numerot 1–23 edustavat kromosomeja. Y-akselin logaritminen asteikko kuvaa geenimerkin osuvuuden tilastollista merkitsevyyttä koko genomin haussa ja hento katkoviiva kuvaa tilastollisen merkitsevyyden rajaa.

näköisyys riippuu sekä sairaudelle altistavien alleelien että ympäristötekijöiden määrästä ja voimakkuudesta (5,6).

Yksiemäsmuunnoksiin (yhden emäksen polymorfismit, SNP) perustuvaa genominlaajuista assosiaatiotutkimusta (GWAS) on käytetty myös astman tutkimiseen. Siinä voidaan mikrosiruilla testata kerralla satoja tuhansia geenivariantteja ja laskea, ovatko variantit yhteydessä sairauteen tai sen eri alatyyppeihin. GWAS-genotyyppityksessä keskitytään yleensä tiettyihin ennalta määriteltyihin geenivariantteihin käyttämällä mikrosiruja.

Koko genomin kattavia astman geenitutkimuksia on tehty erilaisissa väestöissä, kuten eurooppalaisessa, aasialaisessa sekä etelä- ja pohjoisamerikkalaisessa väestössä, ja julkaisuja löytyy kaikkiaan 125 (7). Yksittäisten tutkimusten väestö on vaihdellut 177 perheestä 41 400 henkilön tutkimusaineistoon. Astmapotilailta on löydetty useita geenivariaatioita, jotka ovat kytköksissä epiteelikudoksen sekä luontaisen että adaptiivisen immuunipuolustuksen virheelliseen toimintaan. Tärkeimmiksi polymorfismeiksi on esitetty geenien *IL33*, *IL1RL1/IL18R1*, *HLA-DQ*, *SMAD3*, *IL2RB*, *ZBP2*, *GSDMB* ja *ORMDL3* variantit (2,7,8).

Tässä tutkimuksessa selvitimme FinnGen-aineiston astmaan liittyviä geenivariantteja ja vertasimme tuloksia muualta julkaistuihin raportteihin.

Menetelmät

Tutkimus perustuu FinRegistryn ja FinnGenin aineistoihin (R12-dataversio). FinnGen on vuonna 2017 käynnistynyt julkisen ja yksityisen sektorin yhteinen tutkimushanke, johon osallistuvat suomalaiset yliopistot, sairaanhoitopiirit, Terveystieteiden tutkimuskeskus (THL), SPR:n Veripalvelu, biopankit, Biopankkien Osuuskunta Suomi (FINBB) sekä useat kansainväliset lääkeyritykset.

Genotyyppitys tehtiin käyttämällä biopankkien (Auria, Tampere, Borealis, Itä-Suomi ja Helsinki) näytteitä ja ThermoFisherin merkkiaineita (6). Genotyyppityksen imputointi on tehty Sisu v4 -sirulla, johon on rikastettu 116 402 suomalaista geenivarianttia. Koko genomin kattava genotyyppitys (GWAS) sisälsi 655 973 geenimerkkiä. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi on määritelty $p < 5 \times 10^{-8}$ GWAS-analyysissä. Genotyyppityksen hienokartoitus tehtiin SuSiE-ohjelmalla (9). Tässä tutkimuksessa analysoimme hienokartoitustuloksia. Genotyyppityksessä on 409 070 verrokia ja 59 317 astmaa sairastavaa.

Tutkimuksessa astmakohortti perustuu sairaaloiden käynti- ja hoitajakasotietoihin ja astman diagnoosikoodiin (J45–46). Verokkiryhmässä ulkopuolelle jätettiin henkilöt, jotka sairastavat kroonista alahengitystiesairautta ($n = 94\,173$). Poissulkukriteereinä verokki-

TAULUKKO. Tilastollisen merkitsevyyden mukaisesti merkitsevimmät koko genomien kartoituksen astmaan liittyvät geenimerkit, niiden sijainti kromosomissa, tilastollinen merkitsevyys, vaikutuksen suuruus, alueen rikastuminen suomalaisilla, vaihtoehtoisen alleelin esiintyvyys sekä geenimerkin lähin tunnettu geeni.

Sijainti	p-arvo	Vaikutuksen suuruus	Rikastuminen suomalaisilla	Vaihtoehtoisen alleelin esiintyvyys	Geeni
chr5_132461855_A_G	$3,1 \times 10^{-49}$	0,093	1,241	0,464	<i>C5orf56 = IRF1-AS1 (IRF1 = interferon regulatory factor 1)</i>
chr2_102319699_T_A	$7,4 \times 10^{-42}$	-0,119	1,239	0,159	<i>IL1RL1 (interleukin 1 receptor like 1)</i>
chr2_102334362_A_C	$4,4 \times 10^{-39}$	0,087	0,833	0,328	<i>IL1RL1</i>
chr5_111066174_T_C	$1,6 \times 10^{-40}$	0,100	1,037	0,754	<i>TSLP (thymic stromal lymphopoietin)</i>
chr5_111071044_C_T	$4,4 \times 10^{-22}$	-0,061	1,245	0,513	<i>TSLP</i>
chr9_6213148_A_G	$2,6 \times 10^{-39}$	-0,095	1,033	0,760	<i>IL33 (interleukin 33)</i>
chr10_9016708_G_A	$8,6 \times 10^{-39}$	-0,090	0,710	0,303	NA
chr15_67149659_T_C	$3,8 \times 10^{-37}$	0,088	0,995	0,292	<i>SMAD3 (Mothers against decapentaplegic homolog 3)</i>
chr16_27344903_G_A	$7,49 \times 10^{-36}$	-0,151	119,1	0,078	<i>IL4R (interleukin 4 receptor)</i>
chr16_27334031_C_T	$4,6 \times 10^{-25}$	0,073	0,859	0,264	<i>IL4R</i>
chr16_27360628_A_G	$1,7 \times 10^{-13}$	0,091	0,973	0,926	<i>IL4R</i>
chr17_49250821_C_T	$5,4 \times 10^{-31}$	0,074	1,161	0,426	<i>FLJ40194</i>
chr17_39863805_A_AC	$1,1 \times 10^{-29}$	-0,072	1,134	0,561	<i>IKZF3 (Ikarus family zinc finger protein 3)</i>
chr10_8808772_C_T	$4,4 \times 10^{-28}$	-0,070	0,971	0,435	NA
chr19_33235671_G_A	$1,2 \times 10^{-25}$	-0,113	1,484	0,100	NA
chr5_132188163_C_A	$2,9 \times 10^{-25}$	0,100	5,102	0,116	<i>P4HA2-AS1 (P4HA2 antisense RNA 1)</i>
chr2_241771867_G_A	$2,23 \times 10^{-24}$	-0,078	0,896	0,231	<i>GAL3ST2 (Galactose-3-Sulfotransferase 2)</i>

NA = tietoa ei saatavilla

ryhmässä toimivat sairaalan uloskirjausrekisterimerkinnät ja kuolemansyyt, joiden on merkitty johtuvan ICD-10:n sairauksista J40–47 (krooninen keuhkoputkitulehdus, keuhkolaajentuma, keuhkohtauma, astma). Lisäksi on käytetty ICD-8- ja ICD-9-tilastoja vastaavien diagnoosikoodien osalta. Yhteensä fenotyyppitieto on 520 210 henkilöstä, joista fenotyyppitieto oli 61 051 astmakohorttilaisesta ja 409 070 verrokista.

Tulokset

Merkitsevän GWAS-ajan ylittäviä ja siten merkitseviä astmaan liittyviä SNP:itä löytyi 102 kappaletta (KUVA 1 ja Taulukko) yhteensä 85 tunnetussa geenissä. Astmaan yhdistyneet gee-

nivariantit ovat hienokartoituksesta ja edustavat suurempia genomisia lokuksia.

Ulkomaisiin GWAS-tutkimuksiin verrattuna suomalaiseen perimään on rikastunut muutamia geenivariantteja. Näitä ovat geeneihin *IL4R*, *UBAP2L*, *INO80*, *AC020661.1*, *HPSE2* ja *ZBTB1* assosioituneet variantit sekä rs573930512, jolle ei löytynyt läheistä geeniä.

Tilastollisesti merkitsevin geenivariantti on rs6894249 ($p = 3,1 \times 10^{-49}$) *C5orf56* (*IRF1-AS1 = interferon regulatory factor 1 antisense RNA*) -geenin alueella. *IL1RL1* (*interleukin 1 receptor like 1*) -geenin alueella on kaksi vahvasti merkittävää varianttia, rs72823641 ($p = 7,4 \times 10^{-42}$) ja rs13019081 ($p = 4,4 \times 10^{-39}$). *TSLP* (*thymic stromal lymphopoietin*) -geenin alueella merkittävimpi-

nä variantteina ovat rs1837253 ($p = 1,6 \times 10^{-40}$) ja chr5_111071044_C_T ($p = 4,4 \times 10^{-22}$). IL33-sytokiiniin liittyvä geenivariantti rs928412 liittyy astmaan. Kromosomissa 15 rs1866316 ($p = 3,8 \times 10^{-37}$) liittyy astmaan geenin SMAD alueella. IL4R-alueen geenivariantti rs144651842 ($p = 7,4 \times 10^{-36}$) on todella rikastunut suomalaiseen perimään, 119-kertaisesti. FLJ40194-geenin lähetyville osuu 13 merkitävää varianttia. Merkittävin geenivariantti on rs28397663 ($p = 5,4 \times 10^{-31}$) ja toiseksi merkitävin rs112502960 ($p = 5,6 \times 10^{-31}$), joka sijaitsee ZNF652-geenin alueella. IKZF3-geenialue liittyy myös merkitsevästi astmaan kromosomin 17 alueella ($p = 1,1 \times 10^{-29}$).

Pohdinta

Suomalaisen väestön GWAS-tutkimuksessa löytyi 102 astmaan liittyvää varianttia, joista tilastollisesti merkitsevimmät osuivat geenien *C5orf56* (*IRF1-AS1*), *TSLP*, *IL33*, *SMAD*, *IL4R*, *FLJ40194* ja *IKZF3* alueille. Lisäksi suomalaisväestöön näyttäivät rikastuneen geenialueiden *IL4R*, *UBAP2L*, *INO80*, *AC020661.1*, *HPSE2* ja *ZBTB1* variantit sekä rs573930512, jolle ei löydy läheistä johtavaa geeniä. Tässä käytetään hienokartoituksen tuloksia, jotka edustavat laajempia genomisia alueita.

Suomalaisväestön erityispiirteenä on se, että suomalaisten geenivaihtelu on vähäisempää verrattuna useimpiin muihin maihin. Tässä tutkimuksessa löytyi useita muuallakin raportoituja astmaan liittyviä geenialueita. Astmaan liittyviä meta-analyysseja on tehty eurooppalaisten, aasialaisten, pohjoisamerikkalaisten, väliamerikkalaisten, eteläamerikkalaisten ja afrikkalaisten tutkittavien osalta (7,8,10–15). Muualla tutkittujen aineistojen koko on vaihdellut 108:sta 142 486:een (12,16). Tässä tutkimuksessa genotyyppitys oli tehty 59 317 astmaa sairastavasta ja 409 070 verrokista.

Astmaan liittyvistä lasten ja nuorten GWAS-tutkimuksista on tehty myös meta-analyysi, joka koostui neljästä aineistosta ja kolmesta replikaatioon käytettävästä aineistosta (17). Suurin yksittäinen GWAS on sisältänyt 23 948 astmaa sairastavaa ja 118 538 verrokkia. Tutkimuksia on tehty myös astman eri alatyypeistä

kuten lapsuudessa alkaneesta, myöhemmin alkaneesta, vaikeasta ja ammattiastmasta (8). Osa yhteyksistä on yhteisiä, osa alatyypille ominaisia, mikä tukee ajatusta astman kliinisen ilmenemisen heterogeenisuudesta.

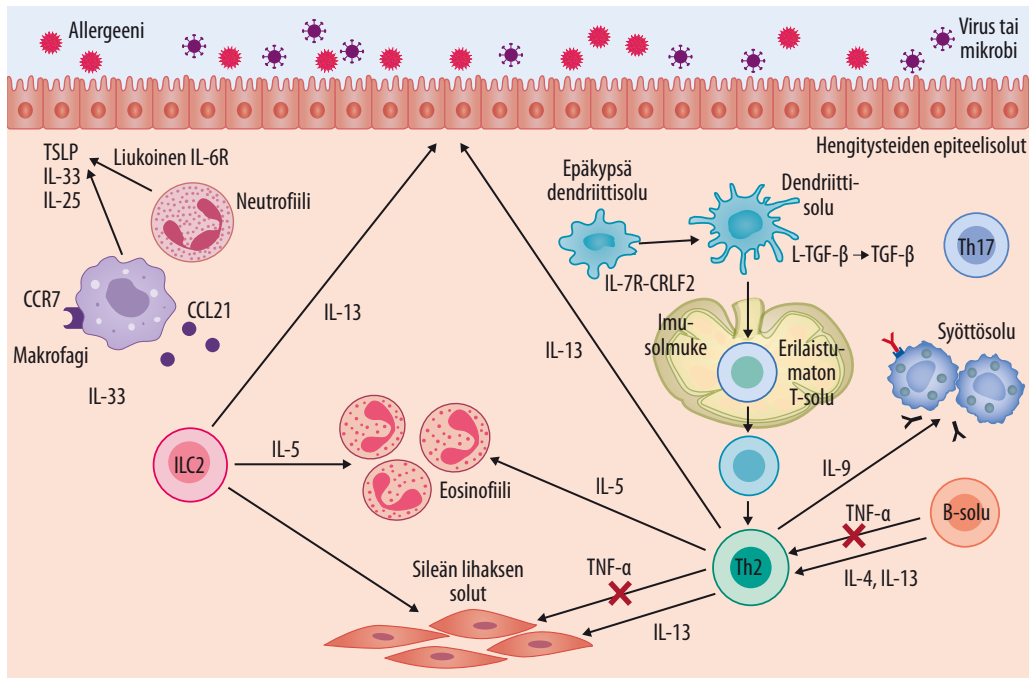
Tässä tutkimuksessa ei myöskään kokonaan eroteltu astmaa ja keuhkoastmautautia. Keuhkoastmautaudin esiintyvyys on pienempi kuin astman, ja onkin epätodennäköistä, että tulokset erityisesti selittyisivät keuhkoastmautaudilla. On mahdollista, että osa altistavista geneettisistä tekijöistä on yhteisiä astmalle ja keuhkoastmautaudille. Muualla tehdyissä tutkimuksissa astman määrittelyssä on käytetty lapsuudessa alkanutta astmaa, aikuisena alkanutta astmaa, keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa tai astman osatekijöitä kuten keuhkoputkien hyperreaktiivisuutta, keuhkojen toimintavajasta tai seerumin IgE-pitoisuutta (12,18–21). Myös astma-keuhkoastmautautioireyhtymää (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS) on tutkittu aiemmin (19,22).

GWAS-sirun geenipaneeli on rikastettu suomalaisilla geenimerkeillä, ja on mahdollista, että ainakin osa nyt astmaan löydetystä uusista geeniassoosiaatioista voi selittyä sillä, että SNP-paneeli oli erityisesti suomalaisaineistolle tehty.

C5orf56-geeni liittyy ACOS:ään (17,22). Kyseinen geeni sijaitsee kromosomin 5 alueella, jossa on myös useita astmassa vaikuttavien interleukiinien (IL-3, IL-4, IL-5) geenejä, ja tätä onkin pidetty joko itsenäisenä astmalääkityksen kohteena tai esimerkiksi IL-5-signaalireitillä olevana kohteena (20). IL-5- ja IL-5R-vastaaineita käytetään vaikean astman lääkteinä, IL-5-vastaainetta myös muihin eosinofiiliisiin sairauksiin, kuten eosinofiiliseen polyangiittiin ja hypereosinofiiliseen oireyhtymään.

IL1RL1 on GWAS-tutkimuksissa yhdistetty astmaan useissa eri väestöissä, erityisesti atooppiseen astmaan (23). Tässä tutkimuksessa ei ollut mahdollista eritellä atooppista tai ei-atooppista astmaa. *IL1RL1*-reseptori aktivoituu tulehdusta lisäävien signaalien vaikutuksesta ja vaikuttaa T-auttajasolujen toimintaan. *IL1RL1*-ST2-IL-33-kompleksilla on tärkeä osa eosinofiilien toiminnassa (24).

TSLP on epiteeliltä erittyvä alarmiini, joka vaikuttaa erityisesti T-soluihin ja edistää Th2-



KUVA 2. Tulehdusta lisääviä tulehduksenvälittäjiäaineita. Allergeenit tai virukset indusoivat alarmiinien (TSLP, IL-33) erityksen epiteeliltä. IL-33 aktivoi syöttösoluja, ILC2-soluja (luontaisia lymfossyyttejä) ja Th2-soluja (auttaja-T-soluja). TSLP stimuloi ILC2-soluja, johtaa dendriittisolujen kypsymiseen ja niiden siirtymiseen imusolmukkeisiin sitoutumalla IL-7R-CRLF2-komplekseihin. TGFβ:n aktivoiminen indusoi Th17-soluja. CCR7 (kemokiinireseptori) liittyy myös dendriittisolujen siirtymiseen imusolmukkeisiin, missä erilaistumattomat T-solut kypsyvät Th2-soluiksi. TNF-alfa liittyy epiteelivaurioon ja hengitysteiden tulehdukseen. B-solut saavat aikaan vasta-ainevasteen. CCL21 (kemokiini) provosoi CCR7:n aktivaation makrofageissa ja suurentuneen IL-6-pitoisuuden. Neutrofiilit tuottavat IL-6R:ää, joka sitoo IL-6:ta; tämä liittyy epiteelisolujen signaalointiin (33).

solujen vastetta ja Th2-solujen sytokiinin vapautumista. TSLP on siten yhteydessä astmaan ja muihin Th2-tyypin tulehduksellisiin sairauksiin (KUVA 2). IL-33 aktivoi ILC2-soluja, syöttösoluja ja Th2-soluja (25). TSLP-vasta-aine (tetsepelumabi) on äskettäin kliiniseen käyttöön saatu täsmälääke astmaan. Sen on raportoitu olevan hyödyllinen eosinofilisen astman lisäksi mahdollisesti myös ei-eosinofilisen astman hoidossa.

Aikaisemmissa tutkimuksissa IL33 on liittynyt vahvasti astmaan, erityisesti lasten astmaan, sekä eosinofiliaan ja atooppiseen astmaan (23,26). IL-33 on IL1RL1/ST2-reseptorin ligandi, joka kytkeytyy Th2-solujen kehittymiseen ja aktivoi syöttösoluja, basofiileja, eosinofiileja ja luonnollisia tappajasoluja. IL1RL1-ST2-IL-33 kompleksin välityksellä on tärkeä osa eosinofilien toiminnassa (23,24).

SMAD-geenialuekin on aiemmissa tutki-

muksissa liittynyt astmaan (26). SMAD-proteiinit ovat joukko solunsisäisiä signaaliproteiineja. SMAD3 toimii transformoivan kasvutekijä beetan (TGFβ) signaaloinnissa ja liittyy T-säätelijäsolujen toimintaan. FLJ40194-geeni tai sen rs28397663-geenivariantti on aiemmin liitetty suomalaisväestössä riniittiin, krooniseen rinosinuiittiin tai nenäpolypoosiin sekä brittiläisessä tutkimusaineistossa astmaan ja eosinofiliaan (18,27).

IL4R-varianttien on jo aiemmin raportoitu liittyvän astmaan, erityisesti eosinofiliseen astmaan (25,28–30). IL-4R-reseptorin ligandeja ovat IL-4 ja IL-13, jotka säätelevät IgE-tuotantoa. IL-4 säätelee myös Th2-solujen erilaistumista. IL-4R-alfa-vasta-aine (dupilumabi) sitoutuu IL-4-reseptoriin ja estää IL-4:n ja IL-13:n vaikutuksen. Tämä lääke onkin käytössä vaikean Th2-välitteisen astman ja vaikean kroonisen polypoottisen rinosinuiitin hoitoon (25).

Kun *IL4R*-geenivariantti on voimakkaasti rikastunut suomalaiseen aineistoon, voidaan pohtia, olisiko tämä *IL-4R*-vasta-aine suomalaisille erityisen hyvä astmalääke.

FLJ40194 ja sen geenivariantti *rs28397663* on aiemmin mainittu suomalaisessa tutkimuksessa (31). *IKZF3*-geeni liittyy keskivaikeaan ja vaikeaan astmaan sekä lapsuuden infektoihin, erityisesti rinovirukseen liittyvissä keuhkoputken ahtaumissa (18,32).

Tutkimuksemme vahvuutena on, että se edustaa koko Suomea. Heikkouksina voidaan toisaalta pitää sitä, että FinnGen-aineisto ei ole satunnaistettu väestöotos vaan perustuu terveydenhuollon potilaskontaktien perusteella kerättyihin biopankkiaineistojen näytteisiin. Siten aineisto on todennäköisesti kaikkiaan rikastunut väestön satunnaistokseen verrattuna sairaampaan väestöön. Lisäksi aineisto käsittää sekä astmaa että keuhkoastmatautia sairastavia, mikä on huomioitava tuloksia tulkittaessa.

Aiemmin on raportoitu astmaan liittyvien geenivarianttien ja geenien osuvan joko geenien tehostajakasoihin (enhancer element) immuunijärjestelmän soluissa tai geeneihin, joilla muutoin on astmaan liittyvää tulehdusta voimistavaa vaikutusta (12). *STAT6* on esimerkki *IL-4*- ja *IL-13*-sytokiinin signaalireitillä vaikuttavasta geenien ilmentymistä lisäävästä vaikutuksesta. Geenien vahvistajakasot ovat geenialueen ulkopuolella olevia alueita, jotka tehostavat geenin transkriptiota ja ilmentymistä ja jotka voivat siten oleellisesti vaikuttaa geenin toimintaan. Yhteydet variantteihin, jotka eivät sellaisenaan olleet minkään geenin alueella, saattavat olla osumia juuri tällaisiin vahvistajakasoihin.

Mendelistinen satunnaistamisanalyysi pohjautuu oletukseen, että alleelit ovat periytyneet henkilölle sattumanvaraisesti. Tällainen menetelmä sopii suurien ja heterogeenisten väestöjen tutkimiseen. Suomalaisväestössä toteutettu koko genomin kattava haku voi tuoda esiin uusia tuloksia, jotka liittyvät mahdolliseen allelien kytkentäepätasapainoon, jonka taustalla on keskimääräistä yhtenäisempi geneettinen tausta. Vaikka suomalaisväestö on kooltaan pieni, on FinnGen-tutkimusaineisto erittäin laaja. Tulokset ovat uskottavia: niiden joukossa on

Ydinasiat

- ▶ Astma on monitekijäinen sairaus myös geenitutkimusten mukaan.
- ▶ Astma on kliinisestikin monimuotoinen sairaus, jonka geenitutkimusten tulokset eivät ole toistaiseksi johtaneet sovelluksiin diagnostiikassa tai ennusteen arvioinnissa.
- ▶ Osa geenitutkimustuloksista osuu geeneihin, joiden toimintaan kohdistuvia lääkkeitä on kehitetty: esimerkiksi TSLP-vasta-aine ja *IL-4*-reseptorin vasta-aine.
- ▶ Nämä vasta-aineet ovat osoittautuneet hyödyllisiksi astman hoidossa.

muissakin tutkimuksissa löydettyjä geenialueita sekä jo lääkeshoidon kohteena olevia alueita. Odotettavissa lienee, että yksittäisen geenialueen merkitys yhden yksilön sairaudessa on kuitenkin jatkossakin pieni.

Lopuksi

Tuloksemme vahvistavat havaintoa, että astman alttiusgeeneillä on merkitystä astmaan sairastumisessa ja sen ilmiässä, ja osa tuloksistamme on tutkimusväestöstä riippumattomia. Osaa geenituloksista on jo hyödynnetty astman lääkekehityksessä. Astman diagnosointiin geenitulokset eivät ole vaikuttaneet. Tulokset vahvistavat sitä, että T-lymfosyytit ja niiden välittämä tulehdus ovat merkityksellisiä astmassa. Osa tuloksista on raportoitu muissa tutkimuksissa ja osa on uusia löydöksiä, jotka tulisikin toistaa tästä tutkimuksesta riippumattomassa aineistossa, sillä näiden merkitys astmassa on vielä epäselvä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, ym. Asthma. *Lancet* 2018;391:783–800.
2. 2024 GINA main report. Global strategy for asthma management and prevention. Fontana (WI): Global Initiative for Asthma 2024. <https://ginasthma.org/2024-report/>.
3. Hisinger-Mölkänen H, Pallasaho P, Haahela T, ym. The increase of asthma prevalence has levelled off and symptoms decreased in adults during 20 years from 1996 to 2016 in Helsinki, Finland. *Respir Med* 2019;155:121–6.
4. Kankaanranta H, Tuomisto LE, Ilmarinen P. Age-specific incidence of new asthma diagnoses in Finland. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:189–91.e3.
5. Kere J, Ripatti S, Perola M. Moniteki-jaisten tautien genetiikka. *Duodecim* 2010;126:2305–10.
6. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, ym. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. *Nature* 2023;613:508–18.
7. Dahlin A, Sordillo JE, Ziniti J, ym. Large-scale, multiethnic genome-wide association study identifies novel loci contributing to asthma susceptibility in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1633–5.
8. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, ym. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211–21.
9. Wang G, Sarkar A, Carbonetto P, ym. A simple new approach to variable selection in regression, with application to genetic fine mapping. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 2020;82:1273–300.
10. Barreto-Luis A, Pino-Yanes M, Corrales A, ym. Genome-wide association study in Spanish identifies ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 9 (ADAMTS9), as a novel asthma susceptibility gene. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:964–6.
11. Myers RA, Scott NM, Gauderman ym. Genome-wide interaction studies reveal sex-specific asthma risk alleles. *Hum Mol Genet* 2014;23:5251–9.
12. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, ym. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet* 2018;50:42–53.
13. Vicente CT, Revez JA, Ferreira MAR. Lessons from ten years of genome-wide association studies of asthma. *Clin Transl Immunology* 2017;6:e165.
14. Laitinen T, Daly MJ, Rioux JD, ym. A susceptibility locus for asthma-related traits on chromosome 7 revealed by genome-wide scan in a founder population. *Nat Genet* 2001;28:87–91.
15. Kim KW, Ober C. Lessons learned from GWAS of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:170–87.
16. DeWan AT, Triche EW, Xu X, ym. PDE11A associations with asthma: results of a genome-wide association scan. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:871–3.e9.
17. Joo J, Himes B. Gene-based analysis reveals sex-specific genetic risk factors of COPD. *AMIA Annu Symp Proc* 2022;2021:601–10.
18. Zhu Z, Lee PH, Chaffin MD, ym. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nat Genet* 2018;50:857–64.
19. Park SY, Jung H, Kim JH, ym. Longitudinal analysis to better characterize asthma-COPD overlap syndrome: findings from an adult asthma cohort in Korea (COREA). *Clin Exp Allergy* 2019;49:603–14.
20. Imboden M, Wielscher M, Rezwani F, ym. Epigenome-wide association study of lung function level and its change. *Eur Respir J* 2019;54:1900457.
21. van der Plaats DA, de Jong K, Lahousse Lym. Genome-wide association study on the FEV1/FVC ratio in never-smokers identifies HHIP and FAM13A. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:533–40.
22. John C, Guyatt AL, Shrine N, ym. Genetic associations and architecture of asthma-COPD overlap. *Chest* 2022;161:1155–66.
23. Gudbjartsson DF, Björnsson H, Halapi E, ym. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet* 2009;41:342–7.
24. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): a critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine* 2022;156:155891.
25. El-Husseini ZW, Vonk JM, van den Berge M, ym. Association of asthma genetic variants with asthma-associated traits reveals molecular pathways of eosinophilic asthma. *Clin Transl Allergy* 2023;13:e12239.
26. Shrine N, Portelli MA, John C, ym. Moderate-to-severe asthma in individuals of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2019;7:20–34.
27. Portelli MA, Rakkar K, Hu S, ym. Translational analysis of moderate to severe asthma GWAS signals into candidate causal genes and their functional, tissue-dependent and disease-related associations. *Front Allergy* 2021;2:738741.
28. Valette K, Li Z, Bon-Baret V, Chignon A, ym. Prioritization of candidate causal genes for asthma in susceptibility loci derived from UK Biobank. *Commun Biol* 2021;4:700.
29. Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, ym. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am J Hum Genet* 2019;104:665–84.
30. Kauppi P, Lindblad-Toh K, Sevón P, ym. A second-generation association study of the 5q31 cytokine gene cluster and the interleukin-4 receptor in asthma. *Genomics* 2001;77:35–42.
31. Saarentaus EC, Karjalainen J, Rämö JT, ym. Inflammatory and infectious upper respiratory diseases associate with 41 genomic loci and type 2 inflammation. *Nat Commun* 2023;14:83.
32. Forsström V, Toivonen L, Homil K. Association of asthma risk alleles with acute respiratory tract infections and wheezing illnesses in young children. *J Infect Dis* 2023;228:990–8.
33. El-Husseini ZW, Gossens R, Dekker F, ym. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *Lancet Respir Med* 2020;8:1045–56.

OLLI LINDFORS, LL, syventävien opintojen tekijä
Sydän- ja keuhkokeskus, keuhkosairaudet, HUS ja Helsingin yliopisto

SANNA TOPPILA-SALMI, professori
Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö, korva-, nenä ja kurkkutaudit, Kuopio
Pohjois-Savon hyvinvointialue, korva-, nenä ja kurkkutautien ja foniatrian yksikkö, Kuopio

MARIANNA NIEMI, FT
Data, AI ja analytiikka, tietohallinto, HUS, Helsingin yliopistollinen sairaala, Helsinki
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

HANNU KANKAANRANTA, professori
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
Krefting Research Centre, Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine, Gothenburg University (Göteborgin yliopisto)
Keuhkosairauksien tulosyksikkö, Seinäjoen keskussairaala, Etelä-Pohjanmaan hyvinvointialue
FinnGen

IIDA VÄHÄTALO, FT, proviisori
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

TUULI THOMANDER, LT, erikoistuva lääkäri, tutkijatohtori
Sydän- ja keuhkokeskus, keuhkosairaudet, HUS ja Helsingin yliopisto
Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal
MEDCIDS, Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences, Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal

TARJA LAITINEN, dosentti, keuhkoryhmän johtaja
FinnGen

PAULA KAUPPI, dosentti, ylilääkäri
Sydän- ja keuhkokeskus, keuhkosairaudet, HUS ja Helsingin yliopisto
FinnGen

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Olli Lindfors: Ei sidonnaisuuksia

Sanna Toppila-Salmi: Luento- tai asiantuntijapalkkio tai tutkimusyhteistyö (ALK-Abelló, AstraZeneca, Clario, GSK, Sanofi, Orion Pharma)

Marianna Niemi: Ei sidonnaisuuksia

Hannu Kankaanranta: Luento- tai asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Covis Pharma, GSK, MedScape, MSD, Orion Pharma ja Sanofi)

Iida Vähätalo: Ei sidonnaisuuksia

Tuuli Thomander: Muut sidonnaisuudet (tutkimusta tukivat Hengityssairauksien tutkimussäätiö, Suomen Tuberkuloosin Vastustamisyhdistyksen säätiö, Korvatautien tutkimussäätiö ja Maud Kuistilan muistosäätiö)

Tarja Laitinen: Ei sidonnaisuuksia

Paula Kauppi: Luento- tai asiantuntijapalkkio tai tutkimusyhteistyö (AstraZeneca, Sanofi, MSD), luottamustoimet (Suomen keuhkolääkäriliiton puheenjohtaja)
