



Työterveyslaitos

Arbetshälsoinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

Iskiasoireyhtymään liittyvät perinnölliset tekijät

PERIMÄNLAAJUINEN TUTKIMUS NELJÄSSÄ SUURESSA VÄESTÖOTOKSESSA

Kirsti Husgafvel-Pursiainen
Susanna Lemmelä
Svetlana Solovieva
Rahman Shiri
Eira Viikari-Juntura
sekä tutkimusyhteistyöryhmät





Työterveyslaitos | Arbetshälsöinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

Iskiasoireyhtymään liittyvät perinnölliset tekijät

PERIMÄNLAAJUINEN TUTKIMUS NELJÄSSÄ SUURESSA
VÄESTÖOTOKSESSA

Kirsti Husgafvel-Pursiainen, Susanna Lemmelä, Svetlana Solovieva, Rahman Shiri, Eira Viikari-Juntura sekä tutkimusyhteistyöryhmät

Työterveyslaitos

Helsinki



Työterveyslaitos

Työympäristö; Työkyvyttömyyden ehkäisy

PL 40

00251 Helsinki

www.ttl.fi

© 2017 Työterveyslaitos ja kirjoittajat

Julkaisu on toteutettu Työsuojelurahaston tuella (hanke nro 113077).

Tämän teoksen osittainenkin kopiointi on tekijänoikeuslain (404/61, siihen myöhemmin tehtyine muutoksineen) mukaisesti kielletty ilman asianmukaista lupaa.

ISBN 978-952-261-742-2 (nid.)

ISBN 978-952-261-741-5 (PDF)

Painopaikka: Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino Oy, Tampere 2017



TIIVISTELMÄ

Tausta. Tuki- ja liikuntaelinten sairaudet muodostavat merkittävän sairausryhmän niin Suomessa kuin Euroopassa, ja selkävaivat ovat yksi yleisimmistä työikäisten kokemista oireista. Lääkärin toteaman kroonisen selkäoireyhtymän vallitsevuus on noin 11 % ja iskiasoireyhtymän (iskias eli alaraajaan säteilevä pitkäaikainen selkäkipu, johon tavallisesti liittyy hermojuuren puristus tai ärsytys) noin 5 %. Sekä yksilöllisten että työperäisten tekijöiden tiedetään olevan yhteydessä selkäsairauksiin. Yksilöllisistä tekijöistä perinnölliset tekijät ovat merkittäviä selkäsairauksissa, samoin kuin muissakin monitekijäisissä kansansairauksissa. Iskiasoireyhtymään kuten muihinkin selkäsairauksiin liittyviä perinnöllisiä alttiustekijöitä tunnetaan kuitenkin toistaiseksi suhteellisen huonosti. Myös perinnöllisten tekijöiden ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutusten tutkimista pidetään keskeisenä. Nykyaikainen koko perimän tasoinen tutkimus sekä yhteisvaikutusten tutkiminen edellyttävät riittävän suuria tutkimusaineistoja.

Tavoitteet. Tämän tutkimusyhteistyöhankkeen (Työsuojelurahaston hanke 113077) tavoitteena oli soveltaa selkäsairauksiin, erityisesti iskiasoireyhtymään, nykyhetken ehkä käytetyintä geneettistä tutkimusmenetelmää, jolla voidaan tutkia sairastumisalttiutta mahdollisesti lisääviä perimän monimuotoisuuskohtia koko perimän kattavasti. Uusien monimuotoisuuskohtien löytämiseksi teimme ensin erilliset perimänlaajuiset assosiaatioanalyysit jokaisessa neljässä suomalaista väestöä edustavassa tutkimuskohortissa sekä tämän jälkeen yhdistimme nämä perimänlaajuiseksi meta-analyysiksi. Perinnöllisten alttiustekijöiden tunnistamisen lisäksi tutkimus tavoitteli myös sairastumisalttiuteen vaikuttavien perinnöllisten tekijöiden ja elintapatekijöiden sekä työn kuormitustekijöiden yhteisvaikutusten selvittämistä. Hankkeen kuluessa lisäksi raportoitiin aikaisemmin tehdyn, kaksi tutkimusaineistoa käsittävän perimänlaajuisen meta-analyysin tulokset kansainväliseen tieteelliseen julkaisuun.

Tutkimusasetelma, aineisto ja menetelmät. Tutkimuksen aineisto muodostui neljästä suomalaisesta väestötoksesta, joissa kaikissa on kattavat terveys-, sairaus- ja elämäntapa- sekä laboratorio- ja kliinisten tutkimusten tiedot, mukaan lukien tiedot selkäsairauksista. Tunnistimme ja kokosimme näistä tutkimuskohorteista iskiasoireyhtymätapaukset (joko lääkärin diagnosoimana iskias tai itseraportoitu lääkärin tekemä iskiasdiagnoosi; niissä tapauksissa, joissa tällaista tietoa ei ollut, käytettiin tietoa itseraportoidusta alaraajaan säteilevästä pitkäaikaisesta selkäkipusta). Tutkimuksen kohortit olivat Lasten sydänsairauksien riskitekijät -tutkimus, Terveys 2000 -tutkimus, Suomalainen kaksostutkimus ja Pohjois-Suomen syntymäkohortti 1966 -tutkimus. Yhteensä tutkimus käsitti noin 11000 tutkittavaa (1153 tapausta ja 9850 verrokia). Tutkimus tehtiin yhteistyössä Turun yliopistosta ja Turun



yliopistollisesta sairaalasta, Tampereen yliopistosta ja Tampereen yliopistollisesta sairaalasta, Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksesta, Helsingin yliopistosta ja Suomen molekyyli-lääketieteen instituuttista (FIMM) sekä Oulun yliopistosta olevien tutkimusryhmien kanssa.

Tutkimuksen perimänlaajuiset tiedot kattoivat jokaisen tutkittavan osalta lähes yhdeksän miljoonaa yhden emäksen monimuotoisuuskohtaa. Jokaisesta aineistosta tehtiin erillinen perimänlaajuinen assosiaatioanalyysi (GWAS), ja tämän jälkeen tehtiin joko kaksi aineistoa tai kaikki neljä aineistoa käsittävät yhdistetyt ns. GWAS-meta-analyysit. Analyyseissä käytettiin vakiintuneita menetelmiä sekä varsinaisissa data-analyyseissa että analysoitavan geneettisen datan käsittelyssä. Aikaisemmin tehdyn, hankkeen kuluessa julkaistun tutkimuksen aineistot ja menetelmät on kuvattu aikaisemmin (*Lemmelä S ym., PloS One 2016*).

Tulokset. Tässä raportoitavan hankkeen neljä tutkimuskohorttia käsittävät, perimänlaajuisen assosiaation meta-analyysit on tehty ja raakatulokset saatu valmiiksi. Näiden alustavien tulosten perusteella ei havaittu iskiasoireyhtymään perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä liittyviä varianteja. Sen sijaan tilastollisen merkitsevyyden rajalla olevia tai suuntaa-antavia havaintoja oli useita (ensimmäiseen ryhmään kuuluvia kuusi ja jälkimmäiseen kuuluvia reilut 60). Tulokset ovat kuitenkin vielä analysoimatta yksityiskohtaisesti ja siksi julkaisematta.

Ennen tässä raportoitavaa neljän kohortin hanketta tehdyssä, mutta sen kuluessa raportoidussa tutkimuksessa yhdistettiin kaksi samankaltaisia iskiastapauksia sisältävää tutkimuskohorttia perimänlaajuiseen meta-analyysiin. Tässä aikaisemmassa työssä oli päälöydöksenä iskiakseen perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä ($p=1.30 \times 10^{-8}$) assosioituva, genomialueella 9p22.3 sijaitseva variantti (chr9:14344410:I; myös rs71321981) (*Lemmelä S ym., PloS One 2016*). Variantti oli uusi löydös eikä sen tunnistamaa *NFIB*-geeniä (geeniluennassa toimiva ns. transkriptiofaktori) ole aiemmin yhdistetty iskiakseen tai muuhun selkäsairauteen. Löydös voitiin toistaa toisessa, riippumattomassa väestöotoksessa. Tämän aikaisemman tutkimuksen kiinnostavat tulokset toimivat lähtökohtana neljän kohortin hankkeelle.

Yhteenveto ja johtopäätökset. Tässä raportoitavassa neljän kohortin meta-analyysihankkeessa saadut tulokset ovat, kuten yllä on mainittu, vielä raakatuloksia ja toistaiseksi yksityiskohtaisesti analysoimatta. Aikaisemmin tehty, mutta tämän hankkeen kuluessa raportoitu tutkimus (*Lemmelä S ym., PloS One 2016*) tunnisti uusia iskiasoireyhtymään assosioituvia perinnöllisiä tekijöitä. Löydöksillä oli yhtymäkohtia kirjallisuudessa raportoiduissa, iskiakseen kohdistuvissa tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa sekä esimerkiksi julkaistujen lannerangan välilevyrappeumaan tai nivelrikkoon kohdistettujen perimänlaajuisen assosiaatiotutkimusten tulosten kanssa. Aikaisemman työn julkaistujen tulosten valossa voidaan kuitenkin odottaa, että neljän aineisto tutkimus tuottaa mielenkiintoisia iskiakseen kehittymiseen liittyviä uusia varianttihavaintoja.



Tutkimuksen merkitys. Uudet tehokkaat tutkimuslähestymistavat ovat muodostuneet keskeiseksi selvittäessä perinnöllisten, alttiutta lisäävien tekijöiden vaikutuksia monitekijäisissä kansansairauksissa 2000-luvulla. Selkäsairauksista tällaisia töitä on tehty vielä hyvin vähän. Tässä raportoitava neljän kohortin perimänlaajuinen meta-analyysihanke osoitti, että suomalaisissa väestöaineistoissa kerätyt monipuoliset tiedot tuki- ja liikuntaelinsairauksista yhdistettynä perimänlaajuisiin tietoihin genomien monimuotisuuskohdista ovat hyödynnettävissä tähän sairausryhmään kohdistuvissa tutkimuksissa. Tässä monitieteellistä osaamista vaativassa tutkimushaasteessa keskeisiä ovat tarkka tutkimusasetelman ja -kysymysten luominen, isojen tutkimusdatojen osaava analysointi bioinformatiikan keinoin sekä hyvä yhteistyö tuki- ja liikuntaelinsairauksiin perehtyneiden epidemiologioiden kanssa.

ABSTRACT

Background. Low back pain is a global health problem affecting all age groups. Sciatica is low back pain radiating from the back down to the leg that is usually accompanied by clinical findings suggestive of compression or irritation of one of the lumbosacral nerve roots. Sciatica is a common low back disorder with a population prevalence around 5%. It is the most common clinical manifestation of a herniated lumbar disc and is often disabling in the working age population. Sciatica is a complex disorder, with both genetic and environmental factors involved. To study effectively the role of both genetic and environmental factors in sciatica, current genome-wide technologies and large population-based prospective cohort studies are needed.

Aims. The primary aim of the current study (The Finnish Work Environment Fund project no 113077), carried out as research collaboration, was to explore genetic factors involved in the development of sciatica using four representative cohorts of Finns and a genome-wide approach. To discover novel susceptibility variants, we conducted separate genome-wide association studies (GWAS) in each cohort, as well as combined these data into a GWAS meta-analysis. The secondary aim of the study was to assess the interaction between genetic susceptibility factors and lifestyle factors or work-related physical or psychosocial factors. In addition, a previously conducted two-cohort GWAS meta-analysis was reported and published during the course of the current project.

Study design, populations, and methods. The current study included four Finnish population-based cohorts, all with rich data on lifestyle and occupational factors, clinical and laboratory data as well as genome-wide data. The included studies were the Young Finns Study, the Health 2000 Survey, the North Finland Birth Cohort 1966 Study and the Finnish Twin Study. We identified and collected cases of sciatic syndrome in these cohorts. The phenotype of sciatica was based either on a clinical examination by a physician or on a self-report of an earlier diagnosis by a physician. In the absence of this information, a proxy of self-reported lumbar radicular pain was used. In total, the current study covered 11003 participants (1153 cases and 9850 controls). The collaboration partners of the study were research groups from the University of Turku and Turku University Hospital, University of Tampere and Tampere University Hospital, National Institute for Health and Welfare, University of Oulu, and University of Helsinki and the Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM).

Genome-wide association analyses were performed separately in each cohort using pre-existing directly genotyped and imputed variants, numbering up to nine million single nucleotide polymorphisms per study subject. These were followed by a GWAS meta-analysis carried out across all four studies. Standard methods for filtering, quality control and data

analyses were used. Study design, populations and methods of the earlier two-cohort GWAS meta-analysis was described elsewhere (Lemmelä *et al.*, *PLoS One* 2016).

Results. The current project conducted a GWAS meta-analysis across all four cohort studies included, with preliminary results available. The results suggest that no loci associated with sciatica at genome-wide statistical significance were emerging. However, the study identified with borderline or suggestive statistical significance a number of variants (six with borderline and over 60 with suggestive significance). The findings are unpublished and the data remain to be analyzed in more detail.

In the study carried out earlier but reported during the course of the current project, a GWAS meta-analysis was conducted across two of the included cohorts, both with rather similar data on sciatica phenotypes. As the main finding, this preceding study observed an association at a genome-wide statistical significance ($p=1.30 \times 10^{-8}$) between sciatica and a variant located at chromosome 9p22 (Lemmelä *et al.*, *PLoS One* 2016). This was a novel discovery; the locus has not been previously associated with sciatica or other low back disorders. The identified variant (chr9:14344410:I; also rs71321981) is intragenic to *NFIB*, a gene encoding a transcription factor and with reported functions such that they can be associated with biological mechanisms suggested to be involved in development of sciatica. The association was replicated in an independent Finnish population sample. This earlier work showing very interesting results served as an inspiration for the current four cohort GWAS meta-analysis

Summary and conclusions. Results from the current four cohort GWAS-meta-analysis reported here are, as described, still in the form of raw data and not analyzed in detail yet. The earlier effort preceding the current four cohort meta-analysis identified, as mentioned above, novel genetic variants associated with sciatica. Overall, these findings were, however, in accordance with some of those earlier reported for related low back disorders, such as lumbar disc degeneration or osteoarthritis. In the light of these findings, it may be expected that the current larger GWAS meta-analysis will produce interesting data on new variants associated with the development of sciatica syndrome.

Significance of the study. Current study approaches taking advantage of very large dataset, such as genome-wide association studies, have become essential tools for identifying genetic susceptibility factors in chronic diseases. To date, only a few studies on low back disorders have used such an approach. The present four cohort GWAS meta-analysis demonstrated that such a study approach is feasible for investigating musculoskeletal diseases, including sciatica syndrome. Such an effort, however, is likely to meet challenges and therefore, to be successful, it demands - in addition to large representative study populations with rich data on health and disease combined with genomic data - well-defined study design and phenotype(s), as well as a multidisciplinary group of researchers with



expertise on bioinformatics analyses of large genomic data and on musculoskeletal disease epidemiology.



ALKUSANAT JA KIITOKSET

Tässä raportoitava tutkimus on tehty Työterveyslaitoksella Helsingissä monitieteisenä yhteistyöprojektina. Siihen on saatu taloudellista tukea Työsuojelurahastosta (hanke numero 113077).

Tutkimusryhmään Työterveyslaitoksella ovat kuuluneet erikoistutkija FT Susanna Lemmelä, vanhempi tutkija dos. Svetlana Solovieva, vanhempi tutkija dos. Rahman Shiri, tutkimusprofessori Eira Viikari-Juntura ja tutkimusprofessori emerita, vanhempi tutkija Kirsti Husgafvel-Pursiainen (tutkimuksen vastuullinen johtaja).

Tutkimus on toteutettu yhteistyössä suomalaisista edustavista väestötutkimuksista vastanneiden tutkimusryhmien kanssa. Sujuva tutkimusyhteistyö on ollut aivan keskeistä hankkeen onnistumiselle. Edustavat väestötökset ja näiden erittäin laaja tietopohja, mukaan lukien selkäoireisiin ja -sairauksiin liittyvät tiedot sekä perimän-laajuiset genotyypitystiedot ovat mahdollistaneet tutkimuksen tekemisen.

Lasten sepelvaltimotaudin riskitekijät (LASERI) –tutkimuksen osalta yhteistyökumppaneina ovat tutkimusryhmineen olleet tutkimuksen johtaja, Akatemiaprof. Olli Raitakari, Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala, prof. Terho Lehtimäki, Tampereen yliopisto ja Fimlab Laboratoriot Oy sekä prof. Mika Kähönen, Tampereen yliopistollinen keskussairaala.

Terveys 2000 –tutkimuksen osalta yhteistyössä kansamme ovat olleet ylilääkäri, dos. Markku Heliövaara, Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos (THL), Helsinki, ja tutkimusprof. Veikko Salomaa, THL.

Suomalaisesta kaksostutkimuksesta tutkimusyhteistyön osapuolina ovat olleet tutkimusryhmineen tutkimuksen johtaja Akatemiaprof. Jaakko Kaprio ja vanhempi tutkija dos. Anu Loukola, Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM) ja Helsingin yliopisto.

Pohjois-Suomen syntymäkohorttitutkimukset (NFBC) -tutkimuksen osalta yhteistyössä ovat tutkimusryhmineen olleet prof. Jaro Karppinen, Oulun yliopisto ja Työterveyslaitos sekä dos. Minna Männikkö, Oulun yliopisto.

Susanna Lemmelän hankkeeseen kuuluneen, Broad-instituuttiin (Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge MA) Bostoniin suuntautuneen tutkijavierailun isäntänä toimi prof. Aarno Palotie, Helsingin yliopisto, FIMM, Massachusetts General Hospital, Boston MA ja Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge MA, tutkimusryhmineen.

Tässä raportoitavaa neljän kohortin meta-analyysiä edelsi jo aikaisemmin tehty, kaksi tutkimusaineistoa käsittänyt perimänlaajuinen assosiaatioanalyysityö, joka kuitenkin raportoitiin tämän hankkeen kuluessa. Aikaisemmassa tutkimuksessa yhteistyössä kansamme olivat myös tutkimusprof. Markus Perola, THL ja Helsingin yliopisto, prof. Aarno Palotie,

sekä prof. Samuli Ripatti, Helsingin yliopisto, FIMM, Wellcome Trust Sanger Institute, UK, tutkimusryhmineen. Saimme tärkeää tukea ja neuvoja koskien perimänlaajuisten assosiaatioanalyysien suorittamista ja tulkintaa myös dos. Johannes Kettuselta, Oulun yliopisto, ja dos. Verner Anttilalta, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge MA ja Massachusetts General Hospital, Boston MA.

Esitämme lämpimät kiitokset hyvästä yhteistyöstä näille tutkimuksille, tutkijoille ja tutkimusryhmille.

Haluamme myös kiittää Työsuojelurahastoa tutkimukselle myönnetystä taloudellisesta tuesta, joka on mahdollistanut tutkimuksen tekemisen.

Helsingissä, huhtikuulla 2017

Kirsti Husgafvel-Pursiainen, Susanna Lemmelä, Svetlana Solovieva, Rahman Shiri ja Eira Viikari-Juntura

SISÄLLYS

1	Tausta	13
1.1	Selkäsairaudet ja niiden riskitekijät.....	13
1.2	Perinnölliset tekijät ja niiden yhteisvaikutukset ympäristöllisten tekijöiden kanssa	14
2	Tavoitteet	15
2.1	Tutkimuksen keskeiset tavoitteet.....	15
3	Tutkimusasetelma, aineisto ja menetelmät	16
3.1	Tutkimusasetelma, tutkittavat ja menetelmät	16
3.2	Perimänlaajuiset assosiaatioanalyysit	17
4	Tulokset	20
4.1	Erilliset GWAS-analyysit neljässä tutkimuskohortissa	20
4.2	Neljä suomalaista kohorttia yhdistävä perimänlaajuinen meta-analyysi.....	22
4.3	Aikaisempi tutkimus: kahden aineiston perimänlaajuinen meta-analyysitutkimus..	22
4.3.1	Havaitut variantit.....	23
4.3.2	Uusiin variantteihin liittyvät geenit.....	27
4.4	Suomalaisen väestön erityispiirteitä perimänlaajuisissa assosiaatioanalyseissa.	29
5	Pohdinta ja johtopäätökset	31
5.1	Tutkimuksen löydökset ja niiden merkitys.....	31
5.1.1	Neljän tutkimuskohortin GWAS-meta-analyysi	31
5.1.2	Aikaisempi tutkimus: kahden tutkimuskohortin GWAS-meta-analyysi.....	31
5.2	Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet	32
5.2.1	Keskeiset vahvuudet	32
5.2.2	Keskeiset heikkoudet.....	33
5.3	Johtopäätökset.....	33
6	Tutkimuksen merkitys ja hyödyntäminen	35
	Lähteet	36



Verkkolähteitä.....	41
Liitteet	42
1 Tieteelliset julkaisut, kongressiabstraktit sekä kurssit ja muu koulutus.....	42
1.1 Tieteelliset julkaisut.....	42
1.2 Kongressiabstraktit.....	42
1.3 Tutkijavierailut.....	43
1.4 Osallistuminen kansainvälisiin tieteellisiin kokouksiin sekä kansallisille ja kansainvälisille kursseille.....	43
2 Tutkimuksen julkaisemattomat tulokset.....	44



1 TAUSTA

Tuki- ja liikuntaelinten sairaudet muodostavat merkittävän sairausryhmän niin Suomessa kuin Euroopassa. Suomessa tuki- ja liikuntaelinsairaudet ovat mielenterveyden häiriöiden ohella merkittävin työkykyyn vaikuttava sairausryhmä, ja ne aiheuttavat paljon inhimillisiä kärsimyksiä ja taloudellisia menetyksiä. EU-maissa tuki- ja liikuntaelinsairauksien on arvioitu aiheuttavan puolet työsairauspoissaoloista ja 60 % pysyvistä työkyvyn menetyksestä (WHO Europe 2012).

1.1 Selkäsairaudet ja niiden riskitekijät

Selkäkipu on yleisin tuki- ja liikuntaelinvaikeus ja yksi yleisimmistä työikäisten kokemista oireista. Selkäkipu voi pitkittyessään johtaa sairauspoissaoloihin ja ennen aikaiseen eläköitymiseen. Suomalaisista miehistä 35 % ja naisista hieman yli 40 % kertoo kärsineensä selkäkivuista viimeksi kuluneen kuukauden aikana (Koskinen ym. 2012). Lääkärin toteaman kroonisen selkäoireyhtymän vallitsevuus on noin 11 % ja iskiasoireyhtymän (iskias eli säteilevä, polven alle ulottuva pitkäaikainen selkäkipu, johon tavallisesti liittyy hermojuuren puristus) noin 5 % (Kaila-Kangas ym. 2007; Ropper & Zafonte 2015). Selkäkipu terveysongelmana ei ole väistymässä; Terveys 2011 –tutkimuksessa todettiin selkäkivun yleistyneen nuorimmissa ikäryhmissä aikuisilla (Koskinen ym. 2012).

Sekä työperäiset että yksilölliset tekijät ovat yhteydessä selkäsairauksiin. Laajan meta-analyysin mukaan selän etukumarat asennot ja työssä esiintyvät nostot lisäävät selkäkivun riskiä kohtalaisesti (riskisuhteet 1,4 - 1,7) (Griffith ym. 2012). Monet työn psykososiaaliset kuormitustekijät ovat yhteydessä selkäsairauksiin ja niihin liittyvään työkyvyttömyyteen (Kaila-Kangas ym. 2004; Lang ym. 2012; Mäntyniemi ym. 2012). Elintapatekijöistä erityisesti ylipainon, liikunnan vähäisen määrän ja tupakoinnin on osoitettu lisäävän selkäsairauden riskiä (Liuke ym. 2005; Shiri ym. 2007; 2010a, b; 2014; Nilsen ym. 2011).

Perinnöllisillä tekijöillä tiedetään olevan suuri merkitys selkäsairauksissa kuten muissakin monitekijäisissä kansansairauksissa (Balague ym. 2012; Kalb ym. 2012). Perinnöllisyyden on arvioitu kaksostutkimusten perusteella selittävän arviolta 20–70 % selkäsairauksista (Battié ym. 2007; 2009; Livshits ym. 2011; Ferreira ym. 2013). Geneettisten tekijöiden ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksia on selvitetty monissa eri tutkimuksissa. Sekä geneettisten että ympäristötekijöiden on osoitettu selittävän selän suorituskykyä (Battié ym. 1995; Ropponen ym. 2004). Tietyt geenimuodot saattavat muovata työn fyysisten kuormitustekijöiden ja selän välilevyrappeuman välistä yhteyttä (Solovieva ym. 2004; Virtanen ym. 2007). Perinnöllisten tekijöiden ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutusten tutkimista pidetään kes-



keisenä tutkimuskohteena pyrittäessä ymmärtämään kuormitustekijöiden merkitystä selkäsairauksissa (Kalb ym. 2012). Yhteisvaikutusten tutkiminen edellyttää riittävän suuria tutkimusaineistoja.

1.2 Perinnölliset tekijät ja niiden yhteisvaikutukset ympäristöllisten tekijöiden kanssa

Huolimatta erittäin merkittäväksi arvioidusta syyosuudesta selkäsairauksien perinnöllisiä tekijöitä tunnetaan kuitenkin melko huonosti ja vain joistakin, kuten esimerkiksi tulehdustekijöihin, ruston rakenteeseen tai vitamiini D:n vaikutukseen liittyvistä geeneistä on systemaattisemmin raportoitu selkäsairauden alttiutta lisäävää monimuotoisuuskohtia (Ala-Kokko 2002; Zhang ym. 2008; Kalb ym. 2012, Erwin & Fehlings 2012; Eskola ym. 2012). Lannerangan välilevyrappeuman perinnöllisiä tekijöitä käsittelevän systemaattisen katsauksen mukaan tämänhetkiset tutkimustulokset ovat kuitenkin paljolti hajanaisia ja monet tutkimukset menetelmiltään puutteellisia (Eskola ym. 2012).

Perimänlaajuisia assosiaatioanalyseja ei toistaiseksi ole selkäsairauksista juurikaan julkaistu. Ensimmäinen, neljä eurooppalaista alkuperää olevaa aineistoa käsittävä lannerangan välilevyrappeumaan suunnattu genominlaajuisten assosiaatioanalyysien (genome-wide association analysis, GWAS) meta-analyysi (GWAS-meta-analyysi) raportoi kaksi sairauteen liittyvää uutta havaintoa (Williams ym. 2013). Muutama nivelrikkoon suunnattu perimänlaajuinen tutkimus on myös tehty (Nakajima ym. 2010; Shi ym. 2010; Valdes ym. 2011). Näiden perimänlaajuisten meta-analyysien sekä tuoreiden katsausartikkelien havainnot puoltavat aineistoltaan riittävän suuria ja perimätaustaltaan mahdollisimman samankaltaisiin väestöaineistoihin perustuvia tutkimuksia, jotka hyödyntävät nykyaikaisia geneettisten tehotutkimusten menetelmiä.



2 TAVOITTEET

2.1 Tutkimuksen keskeiset tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää perinnöllisiä tekijöitä, jotka liittyvät alttiuteen sairastua selkäsairauksiin; tarkempana kohteena tutkimuksessa oli iskiasoireyhtymä (iskias eli alaraajaan säteilevä pitkäaikainen selkäkipu, johon tavallisesti liittyy hermojuuren puristus). Tavoitteena oli soveltaa nykyhetken ehkä käytetyintä geneettistä tutkimusmenetelmää, jolla voidaan tutkia koko perimän laajuisesti perimän monimuotoisuuskohtia ja niiden yhteyttä tutkimuskohteena olevaan sairauteen. Tutkimus tavoitteli myös geneettisen alttiustekijöiden sekä työn fyysisten ja psykososiaalisten kuormitustekijöiden sekä elintapatekijöiden yhteisvaikutusten selvittämistä.

Hankkeen yksityiskohtaiset tutkimustavoitteet:

- Tunnistaa ja koota perimänlaajuista assosiaatioanalyysia varten neljästä suomalaisväestöä edustavasta tutkimuskohortista (Lasten sydänsairauksien riskitekijät -tutkimus, Terveys 2000 -tutkimus, Suomalainen kaksostutkimus FinnTwin ja Pohjois-Suomen syntymäkohortti1966 -tutkimus) ne tutkittavat, joista on olemassa tiedot iskiasoireyhtymään liittyvistä selkäoireista;
- tehdä jokaisessa tutkimuskohortissa iskiasoireyhtymään kohdistuva perimänlaajuinen assosiaatioanalyysi erillisenä;
- yhdistää erilliset analyysit yhteen perimänlaajuiseksi meta-analyysiksi (yhteensä hieman yli 11000 tutkittavaa) koko isoa aineistoa hyödyntäen;
- tutkia elintapatekijöiden ja työn kuormitustekijöiden ja sairastumisalttiuteen vaikuttavien perinnöllisten tekijöiden yhteisvaikutuksia.

Hanketta edelsi aikaisempi tutkimus, joka käsitti kahden tutkimuskohortin kattavan perimänlaajuisen meta-analyysin. Tämän tutkimuksen tulokset saatettiin tässä kuvatun, neljä tutkimuskohorttia käsittävän hankkeen aikana julkaisukuntoon, ja ne julkaistiin kansainvälisessä tieteellisessä lehdessä vuoden 2016 lopussa (Lemmelä ym. 2016).

3 TUTKIMUSASETELMA, AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Tutkimusasetelma, tutkittavat ja menetelmät

Tutkimuksen aineiston muodostivat neljä laajaa suomalaista väestöpohjaista kohorttia. Tutkittavat väestötökset olivat seuraavat: Lasten sepelvaltimotaudin riskitekijät (LASERI) - tutkimus (kokonaisotos n = 2443) (Raitakari ym. 2008), Terveys 2000 –tutkimus (T2000) (kokonaisotos n = 2118, GenMets-alaryhmä) (Aromaa & Koskinen 2002; Perttilä ym. 2009), Suomalainen kaksostutkimus (FinnTwin) (yhdistetty otos ilman sukulaisia [toinen kaksonen ja muut sukulaiset] n = 4660) (<https://wiki.helsinki.fi/display/twinstudy/>) ja Pohjois-Suomen syntymäkohorttitutkimus 1966 (vuonna 1966 syntyneet, otoskoko n = 5363) (<http://www oulu.fi/kohortit/>) Kaikki tutkimukseen sisällytetyt tutkimusaineistot sisältävät demografisten tietojen lisäksi hyvin laajasti kyselyihin ja haastatteluihin perustuvia monipuolisia tietoja terveydestä, sairauksista ja elintavoista (mm. tupakointi, painoindeksi, vyötärön ympärysmitta, alkoholin käyttö, liikunta jne.) sekä kliinisten ja biomarkeritutkimusten tietoja. Pohjois-Suomen syntymäkohortista tutkimukseen sisällytettiin vuonna 1966 syntyneiden aineiston (K66) 31 vuoden iässä tehty seurantatutkimus (<http://www oulu.fi/kohortit/>). Kaksostutkimuksen aineistoja on tutkittu vuodesta 1975, ja seurantatutkimuksia on tehty useaan kertaan eri vuosien aikana (erittäin kattavat haastattelu ja kyselytiedot liittyen terveyteen, sairauksiin ja elintapoihin; (<http://www oulu.fi/kohortit/>). Kohortit olivat tutkimuksen käytössä tutkimusyhteistyön kautta, yhteistyökumppaneina Turun yliopistossa ja Turun yliopistollisessa sairaalassa, Tampereen yliopistossa ja Tampereen yliopistollisessa sairaalassa, Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksessa, Helsingin yliopistossa ja Molekyyli lääketieteen instituutissa (FIMM) sekä Oulun yliopistossa toimivat tutkimusryhmät.

Tutkittavat tapaukset (ns. fenotyyppit) sekä muuttujakokonaisuudet valittiin kustakin väestötöksestä yhteistyössä ao. tutkimusten päättäjien kanssa käyttäen yhdessä sovittuja valintakriteereitä. Kohorteista poimittiin tutkimuskriteereiden mukaisesti iskiasoireyhtymästä kärsivät tapaukset (joko lääkärin diagnosoimana iskias tai itseraportoitu lääkärin tekemä iskiasdiagnoosi; niissä tapauksissa, joissa tällaista tietoa ei ollut, käytettiin tietoa itseraportoidusta alaraajaan säteilevästä pitkäaikaisesta selkävivusta [koskaan vähintään 3 kk ajan/30 päivää haastattelua edeltävän 12 kk aikana]). Lisäksi poimittiin demografiset tiedot ja muut tutkimukseen tarvittavat muuttujat.

Tutkimusaineistoista muodostetut erilliset perimänlaajuiset assosiaatiotutkimukset on esitetty kuvassa 1. Kustakin kokonaisaineistoista jäi tutkimuksen ulkopuolelle jonkin verran tutkittavia, joista oli tehty kokogenomin skannaus, mutta joista ei ollut saatavissa tarvittavia muita tietoja. Näin ollen LASERI-tutkimuksesta tähän tutkimukseen sisällytettiin 2020 tutkittavaa (82,7 % kokonaiskohortista; 46 % miehiä; keski-ikä 38 vuotta, vaihteluväli 30 - 45



v.), T2000-tutkimuksesta 1942 tutkittavaa (91,7 %; miehiä 49 %; keski-ikä 51 v., vaihteluväli 30 - 75 v.), Pohjois-Suomen K66 -kohortista vastaavasti 5222 tutkittavaa (97,4 %; 48 % miehiä; keski-ikä 31 v.) ja FinnTwin-tutkimuksesta 1819 tutkittavaa (40,6 %; 37 % miehiä; keski-ikä 31 v, vaihteluväli 20 - 61 v.).

Kaikkiaan tässä raportoitavan tutkimuksen yhdistetyt aineistot kattava perimänlaajuisen assosiaation meta-analyysi muodostui yhteensä 11003 tutkittavasta käsittäen 1153 iskiasoireyhtymätapausta ja 9850 verrokkia (kuva 1). Iskiasoireyhtymän yleisyys vaihteli jonkin verran eri aineistoissa.

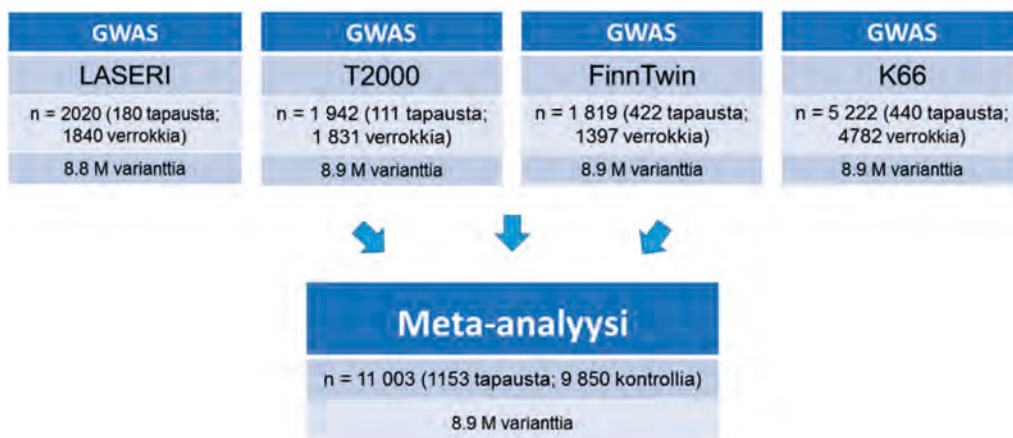
Aikaisemmassa tutkimuksessa, jossa tehtiin kahden aineiston käsittävä GWAS-meta-analyysi, käytettiin LASERI- ja T2000 -tutkimusaineistoja (Lemmelä ym. 2016). Perimänlaajuisissa assosiaatioanalyysissä pidetään tavoitteena, että saatu tulos pyritään toistamaan jossain toisessa, riippumattomassa aineistossa. Kahden aineiston GWAS-meta-analyysissä tällainen oli laaja suomalainen FINRISKI-tutkimus, jonka aineisto käsitti keräysvuodet 1992, 1997, 2002, 2007 yhdistettynä, yhteensä noin 20000 tutkittavaa; tutkimuksesta oli myös olemassa perimänlaajuiset genomitiedot. Tiedot iskiasoireyhtymästä saatiin FINRISKI-tutkimuksen osalta Terveystieteiden tutkimuskeskuksen hoitoilmoitusrekisterin diagnoositietojen avulla. Näistä kaksi tuki- ja liikuntaelinsairauksiin perehtynyttä, lääketieteellisen koulutuksen saanutta tutkijaryhmän jäsentä (Eira Viikari-Juntura ja Markku Heliövaara) poimi iskiasoireyhtymän kannalta relevantit diagnoosit (ICD8: 353, 728.8; ICD9: 724.3, 722.1, 722.10, 722.5, 722.52, 355.0; ICD10 M54.3, M51.1, M54.1; M54.4) (Lemmelä ym. 2016).

Tutkimuksessa mukana olevat väestöpohjaiset tutkimukset ovat läpikäyneet eettiset arvioinnit asianomaisissa eettisissä toimikunnissa puoltavin lausunnoin. Aineistojen käyttöön haettiin tarvittavat tutkimusluvut ja tehtiin yhteistyösopimukset kunkin väestötutkimuksen edellyttämällä tavalla.

3.2 Perimänlaajuiset assosiaatioanalyysit

Kaikissa neljässä tutkimuskohortissa oli tutkimusyhteistyön kautta käyttöön saatujen, koko genomin laajuisten monimuotisuuskohtien eli yhden emäksen muutosten (SNP, single nucleotide polymorphism) määrytykset tehty Illumina Human Map 670K- tai 610K BeadChip -menetelmällä ja valtaosaltaan Wellcome Trust Sanger Institute'ssa (UK). Assosiaatiota osittavien genomitietojen laatua kontrolloitiin filtoitien ja poistojen avulla. Aineistosta poistettiin mm. hyvin pienen alleelifrekvenssin (MAF, minor allele frequency) omaavat variantit (SNP:t) (MAF < 0,01 LASERI-, ja K66 -tutkimuksissa) ja MAF < 0,02 (T2000- ja FinnTwin-tutkimuksissa), samoin myös muut mahdollisia vääristymiä aiheuttavat poikkeamat (ns. mendeliaaniset virheet tai poikkeamat Hardy-Wienberg -tasapainosta). Tämän jälkeen analysoitava genomitieto sisälsi jokaisen tutkittavan osalta lähes 9 miljoonaa yhden emäk-

sen muutosta (varianttia) sisältäen sekä genotyypitetyt että ns. imputoidut (IMPUTE2-ohjelma; Howie ym. 2009) variantit. Kunkin aineiston genotyypidatasta tuotettiin erikseen geneettisten pääkomponenttien analyysi (principal component analysis, PCA) tekemällä ns. moniulotteinen skaalaus (multidimensional scaling) PLINK v. 1.07 -ohjelmalla (Purcell ym. 2007). GWAS-analyyseissä käytettiin ns. frekventisistä/tapaus-verrokki -testiä, oletuksena käytettiin additiivista geneettistä mallia; tämä tehtiin SNPTEST v2 -ohjelmalla (Marchini ym. 2007). Tehdyt GWAS-analyytit vakioitiin seitsemän geneettisen pääkomponentin sekä sukupuolen ja iän suhteen. Perimänlaajuisen assosiaation meta-analyysi perustui erillisten GWAS-analyyseiden tilastollisille yhteenvetosuureille (summary statistics).



Kuva 1. Tutkimusasetelma, käytetyt tutkimuskohortit ja niiden erilliset sekä yhdistetty perimänlaajuinen assosiaatioanalyysi. GWAS, perimänlaajuinen assosiaatioanalyysi; LASERI, Lasten sepelvaltimotaudin riskitekijät –tutkimus; T2000, Terveys 2000 –tutkimus; FinnTwin, Suomalainen kaksostutkimus; K66, Pohjois-Suomen syntymäkohorttitutkimus (v. 1966 syntyneet); meta-analyysi, tehtyjen GWAS-analyyseiden yhdistetty analyysi.

Koska FinnTwin-kaksosaineisto koostuu lähisukulaisista, kaksosista, aineiston analysoiminen vaati lisäkäsittelyjä. Aineistosta poistettiin ennen GWAS-analyysia toinen kaksosparin kaksosista. Tämän jälkeen aineisto voitiin analysoida samalla tavoin kuin muutkin aineistot käyttäen SNPTEST v2 -ohjelmaa. Päätettiin kuitenkin käyttää tässä myös GEMMA-ohjelmaa (Zhou & Stephens 2012), jonka periaatteena on muodostaa sukulaisuus-matriisi, jota hyödyntäen voidaan tehdä GWAS-analyysi ottaen samalla huomioon aineiston sisäiset sukulaisuussuhteet sekoittamatta kuitenkaan sukulaisuudesta johtuvaa yhteisten kromosomialueiden tuottamaa yhteyttä tutkittavaan sairausfenotyyppiin (iskiasoireyhtymä). Koko perimänlaajuisen datan käyttö, sukulaiset mukaan lukien, lisää analyyseiden voimaa. GEMMA-ohjelmalla tehtävää analyysia varten aineistoa käsiteltiin gctool -työkalulla (<http://www.well.ox.ac.uk/~gav/qctool/>).



SNPTEST v2 -ohjelmalla tehdyistä GWAS-analyseistä saatuja tuloksia ja niiden laatua tarkasteltiin perimänlaajuisissa assosiaatioanalyseissä normaalisti käytettävien havainnollistavien tuloskuvaajien avulla (mm. ns. Manhattan- ja Quantile-Quantile [QQ] -plotit, joista jälkimmäisessä nähdään kaikkien tutkittujen varianttien osalta assosiaation todennäköisyysjakaumat [odotettu jakauma, Y-akseli *versus* havaittu, X-akseli]) kussakin aineistossa).

Kustakin aineistosta tehdyt erilliset GWAS-analyysien tulokset yhdistettiin meta-analyysiksi (ns. fixed-effects meta-analysis) käyttäen GWAMA -ohjelmaa (Magi & Morris 2010), jota varten luotiin yksittäisten GWAS-analyysien tulostiedostojen lisäksi ns. karttatiedosto, jossa listataan kaikki analysoitavat variantit ja niiden kromosomaaliset sijainnit. Eri tutkimusaineistojen heterogeenisuutta tutkittiin Cochranin Q -testillä ja I^2 -statistikalla (todellisen heterogeenisuuden suhde havaittuun kokonaisvariaatioon) (Higgins ym. 2003). Vain laadultaan hyvät autosomaaliset markkerit (eli ne, jotka täyttivät seuraavat kriteerit: imputaation informatiivisuus >0.7 eikä heterogeenisuutta tutkittujen varianttien [SNP] vaikutuksen voimakkuudessa ja suunnassa ollut tutkimusaineistojen välillä Cochranin Q-testin mukaan [P -arvo $<1 \times 10^{-5}$]) sisällytettiin meta-analyysin aineistoon. Genominlaajuista inflaatiotekijää (inflation factor) mitattiin yksittäisissä GWAS-analyseissa ja meta-analyysissa käyttämällä ns. genomista kontrollistatistiikkaa (genomic control statistics) (Devlin & Roeder 1999). Systemaattisia eroja eri tutkimusaineistojen välisissä alleelifrekvensseissä (population stratification) ei havaittu yksittäisten tutkimusten osalta (genomic inflation factor, LASER $\lambda_{GC}=1.0008$; T2000 $\lambda_{GC}=1.0162$; K66, $\lambda_{GC}=1.0191$; FinnTwin $\lambda_{GC}=1.0136$;) eikä GWAS-meta-analyysin tasolla ($\lambda_{GC}=0.9931$). Kaikkien yksittäisten GWAS-tutkimusten osalta testistatistiikkaa korjattiin käyttämällä geneettistä inflaatiotekijää. GWAS-tutkimusten sisällöllisen laadun ja tulosten visuaaliset kuvaajat kuten QQ- ja Manhattan -plotit luotiin käyttämällä R-2.11-ohjelmaa (<http://www.r-project.org>). Tarkemmat alueelliset kuvaajat (regional plots) tehtiin käyttäen LocusZoom -ohjelmaa (Pruim ym. 2010; <http://csg.sph.umich.edu/locuszoom/>). Tutkimuksessa kaikki esitetyt genomiset positiot perustuvat NCBI:n (National Center for Biotechnology Information; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) antamiin ihmisen perimän kartoitustietoihin (human genome build 37). Tilastollisesti merkitsevän löydöksenä rajana oli perimänlaajuisissa assosiaatioanalyseissä normaalisti käytettävä raja-arvo $p < 5.0 \times 10^{-8}$.



4 TULOKSET

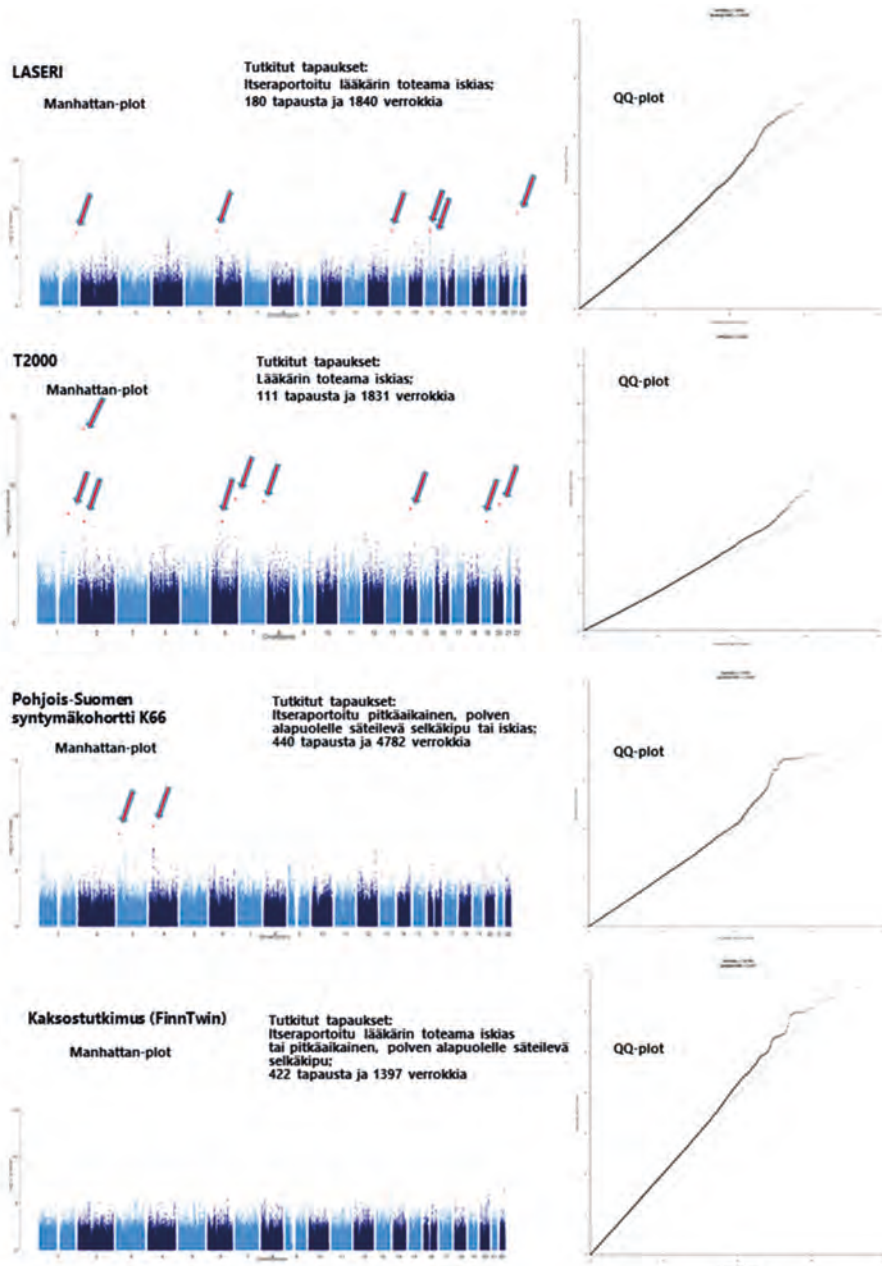
Tässä raportissa kuvataan tutkimuksessa käsiteltyä suurta tieto- ja tulosdatamäärää lähinnä yhteenvedonmaisesti, pääkohtia valottamalla. Saadut tulokset on kuvattu ensin erillisten, kussakin kohortissa erikseen tehtyjen perimänlaajuisten assosiaatioanalyysien osalta. Neljä tutkimuskohorttia yhdistävän GWAS-meta-analyysin osalta raakatulokset ovat valmiina ja ne esitetään yksityiskohtaisesti erillisessä liitteessä, joka ei ole julkinen (liite 2). Tämä johtuu siitä, että tulokset ovat vielä julkaisematta tieteellisessä julkaisussa.

Lisäksi alla esitellään pääosin myös aikaisemmin tehdyn, kaksi tutkimusaineistoa käsittävän GWAS-meta-analyysin tulokset (Lemmelä ym. 2016). Tulokset raportoitiin kansainväliseen tieteelliseen julkaisuun nyt raportoitavan hankkeen kuluessa.

4.1 Erilliset GWAS-analyysit neljässä tutkimuskohortissa

Jokaisessa tutkimukseen sisällytetyssä kohortissa tehtyjen erillisten perimänlaajuisten assosiaatioanalyysien tulokset on esitetty Manhattan- ja QQ-kuvaajina kuvassa 2. Erillisten tulosten tarkastelu osoitti yksittäisten analyysien geneettisen datan olevan kunnossa ja näin ollen yhdistetty GWAS-meta-analyysi voitiin tehdä.

Erillisten GWAS-analyysien tuloksista käy ilmi, että kussakin aineistossa tunnistettiin hie- man eri määrä iskiasoireyhtymään liittyviä sellaisia variantteja, jotka saavuttivat perimän- laajuisten tilastollisen merkitsevyyden ($p < 5 \times 10^{-8}$). LASERI-aineistossa nousi esiin kuusi vari- anttia (p -arvojen vaihteluväli $3.4 \times 10^{-8} - 2.8 \times 10^{-10}$), T2000-aineistosta tällaisia löytyi yhdek- sän (p $4.5 \times 10^{-8} - 7.7 \times 10^{-15}$) ja Pohjois-Suomen kohortti K66:ssa kaksi (4.1×10^{-9} , 8.6×10^{-10}). FinnTwin-aineistossa ei erillisessä GWAS-analyysissa noussut esiin yhtään varianttia peri- mänlaajuisten tilastollisen merkitsevyyden tasolla. Siinä kuitenkin havaittiin 13 varianttia, joiden p -arvo oli $p < 1 \times 10^{-6}$ eli olivat tilastollisen merkitsevyyden rajalla ($9.6 \times 10^{-7} - 2.5 \times 10^{-7}$) (kuva 2).



Additiivinen malli, vakioitu geneettisen datan ensimmäisten seitsemän (kuuden K66 osalta) pääkomponentin (principal component) sekä sukupuolen ja iän suhteen. Vanantit, joilla MAF < 0.01 (LASERI, K66) tai MAF < 0.02 (T2000, FinnTwin) ja imputaatiolaatu < 0.7 jätettiin pois. 1000 Genomes -projektin imputaatioreferenssi: Phase 1, Mar2012 (LASERI), April 2012 (T2000) tai Sept 2013 (K66, FinnTwin).

Kuva 2. GWAS-analyyseiden tulokset neljästä tutkitusta kohortista (LASERI, T2000, Pohjois-Suomen K66 ja FinnTwin) esitettynä ns. QQ- ja Manhattan -tulostuokvaajien muodossa. Manhattan-plateista ilmenee kussakin aineistossa teh-

dyt alustavat löydökset (genomiset variantit [SNP]), jotka olivat perimänlaajuisissa assosiaatioanalyysissä merkitseviä (todennäköisyys $p < 5 \times 10^{-8}$). Tällaisia variantteja havaittiin LASERI-aineistossa kuusi, T2000-aineistossa yhdeksän, K66-aineistossa kaksi ja FinnTwin-aineistossa ei lainkaan (nuolet). QQ (quantile-quantile) -kuvaajista nähdään kaikkien tutkittujen varianttien osalta assosiaation todennäköisyysjakaumat (odotettu, X-akseli [-log₁₀ P value] ja havaittu, Y-akseli) kussakin aineistossa.

4.2 Neljä suomalaista kohorttia yhdistävä perimänlaajuinen meta-analyysi

Kaikki edellä kuvattua neljä suomalaisaineistoa (LASERI, T2000, Pohjois-Suomen kohortti K66 ja FinnTwin) käsittävä GWAS-meta-analyysi kattoi yhteensä hieman yli 1100 iskiasoireyhtymätapausta ja lähes 10000 verrokkaa. Tässä yhdistetyssä analyysissä ei kuitenkaan noussut esiin yhtään varianttia, joka olisi assosioitunut iskiasoireyhtymään perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä ($p < 5 \times 10^{-8}$).

Kuitenkin, kun tarkastellaan saatuja tuloksia joka tilastollisella merkitsevyytasolla $p < 1 \times 10^{-6}$ tai $p < 1.0 \times 10^{-5}$, niin esiin nousee melko iso joukko iskiasoireyhtymään assosioituvia variantteja. Havaituista varianteista suurinta osaa ei vielä ole analysoitu suhteessa niiden mahdolliseen sijaanitiin jossain geenissä. Erytisesti raakatulokset viittaavat kromosomialueisiin 20p13 ja 9q33. Neljän aineiston meta-analyysin tulokset on esitetty tarkemmin liitteessä 2 (luottamuksellinen, julkaisemattomia tuloksia).

4.3 Aikaisempi tutkimus: kahden aineiston perimänlaajuinen meta-analyysitutkimus

Ennen neljän tutkimuskohortin käsittävää perimänlaajuisia meta-analyysia oli jo tehty kaksi aineistoa käsittävän perimänlaajuinen GWAS-meta-analyysitutkimus suunnilleen samankokoisten LASERI- ja T2000 -tutkimusten puitteissa. Näissä molemmissa oli lähellä toisiaan olevat iskiasoireyhtymätapausten kriteerit: LASERI:ssä lääkärin diagnostisoima, mutta tutkittavan itsensä raportoima iskias, ja T2000-aineistossa lääkärin kenttätutkimusten yhteydessä tekemä iskias-diagnoosi (kuva 2).

Aikaisemmin tehty tutkimus toimi lähtökohtana tässä raportoitavalle laajemmalle, neljän kohortin meta-analyysille, jonka yhtenä tarkoituksena oli selvittää, nousisivatko nämä samat havainnot esiin myös suuremmassa suomalaisaineistossa. Kahden kohortin tutkimus data-analyysineen oli kokonaisuudessaan tehty ennen tässä raportoitavaa neljän kohortin tutkimusta, mutta se raportoitiin tämän hankkeen kuluessa (Lemmelä ym. 2016).

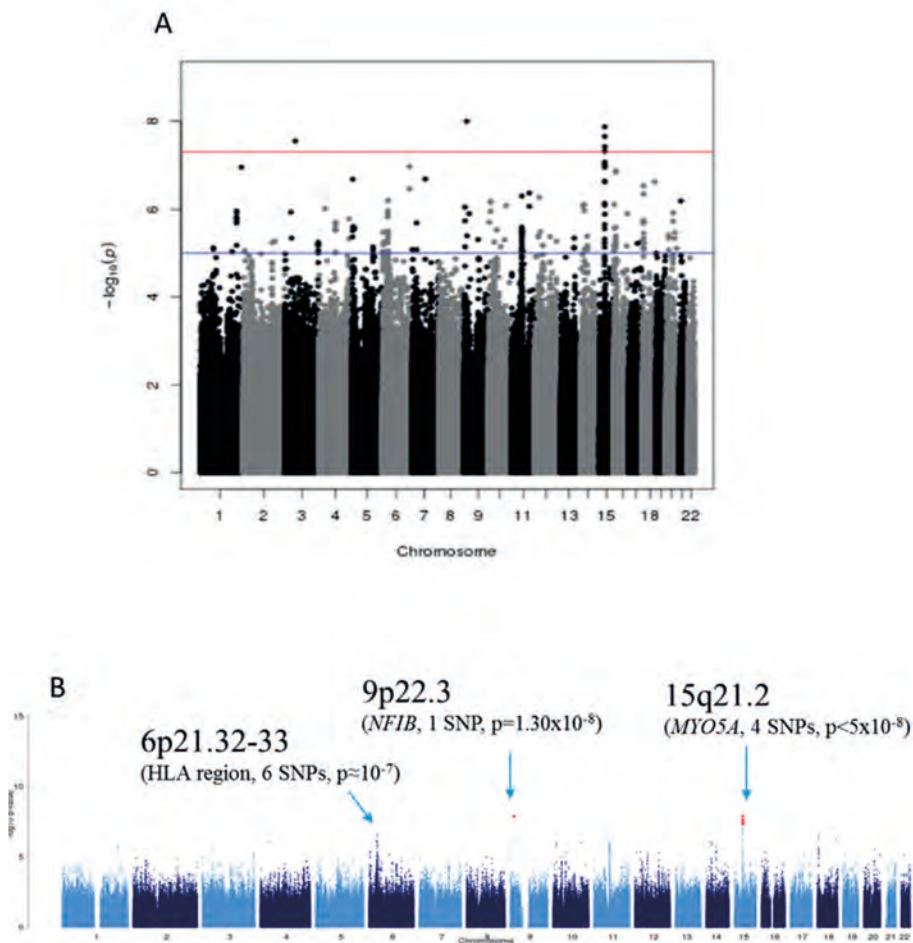


4.3.1 Havaitut variantit

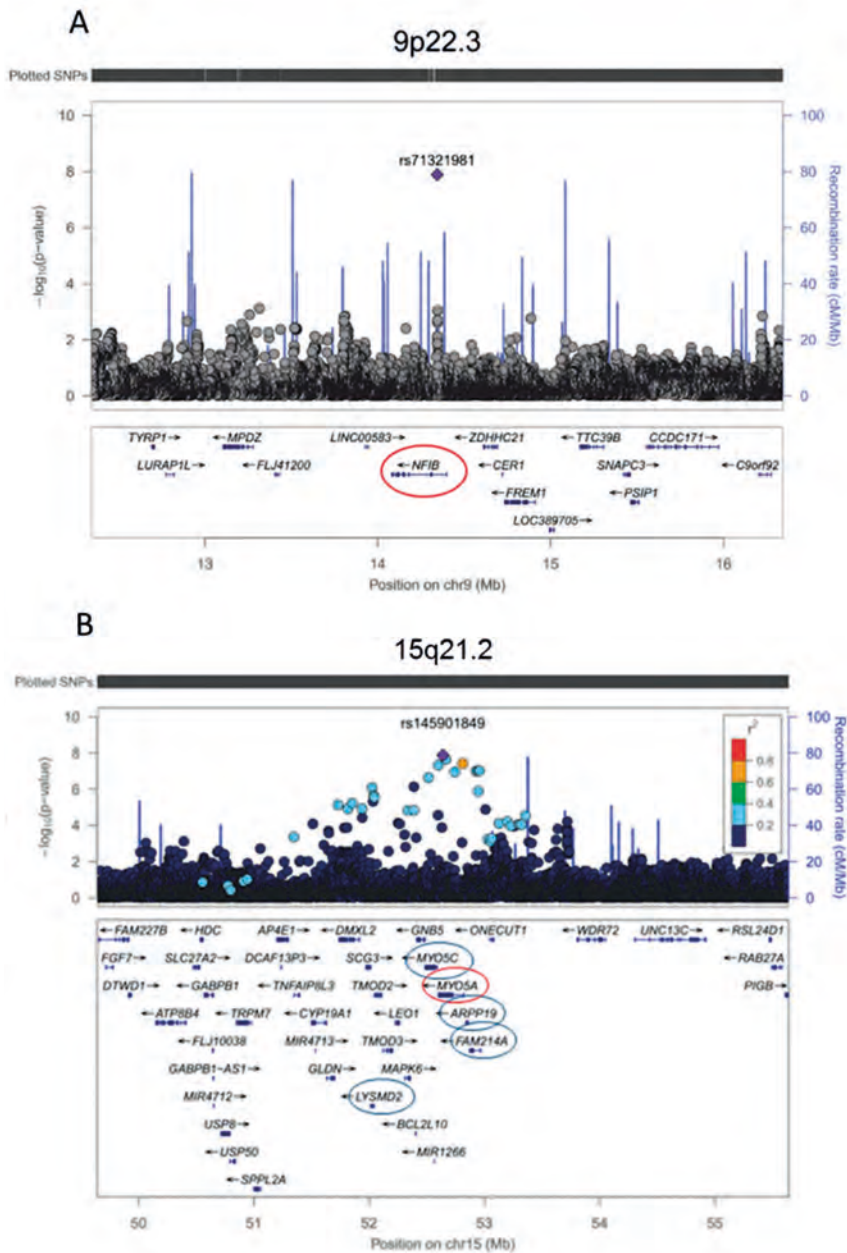
Kahden aineiston GWAS-meta-analyysitutkimuksessa nousi esiin viisi uutta varianttia, jotka assosioituivat iskiakseen perimänlaajuisen tilastollisen merkitsevyyden tasolla. Havaitut variantit sijaitsivat genomissa kahdella eri alueella. Lisäksi meta-analyysissä havaittiin yhteensä yli 170 iskiakseen assosioituvaa varianttia, jotka olivat perimänlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa käytettyjen tilastollisten todennäköisyystasojen mukaan suuntaa-antavasti merkitseviä ($p < 1.0 \times 10^{-5}$). Nämä sijaitsivat 30:llä eri perimän alueella (kuva 3A) (Lemmelä ym. 2016).

Tutkimuksen päälöydös koski kromosomin 9 lyhyessä käsivarressa (9p22.3) sijaitsevaa varianttia, joka assosioitui iskiakseen perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä ($p = 1.30 \times 10^{-8}$) (kuva 3B) (Lemmelä ym. 2016). Tutkimuksessa esiin nousut toinen perimän alue sijaitsi kromosomin 15 pitkässä käsivarressa (15q21.2). Siinä havaittiin neljä eri varianttia, jotka assosioituivat iskiakseen perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä; tällaisia olivat variantit rs145901849, rs80035109, rs190200374 ja rs117458827 ($p = 1.34 \times 10^{-8}$, 2.32×10^{-8} , 3.85×10^{-8} ja 4.78×10^{-8} vastaavasti) (kuva 3B) (Lemmelä ym. 2016). Suuntaa-an-

tavasti iskiäkseen assosioituvista varianteista 45 oli kromosomialueella 6p21.32-33 sijaitse-
valla HLA-geenin alueella (1.4 Mb alue). Tämän alueen emäsmuutoksista kuusi assosioitui
iskiäkseen tilastollisella merkitsevyydellä $p < 1 \times 10^{-6}$ (kuva 3B) (Lemmelä ym. 2016).

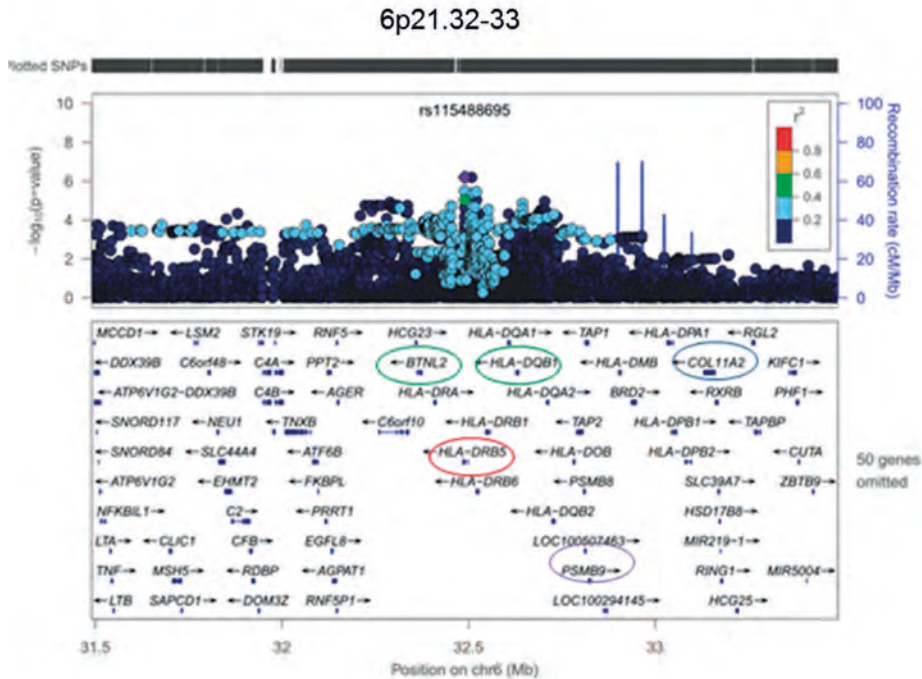


Kuva 3. Aikaisemmin tehdyssä, kahden aineiston perimänlaajuisessa GWAS-meta-analyysitutkimuksessa saadut tulokset. A. Kaikki meta-analyysissa esiin nousseet variantit (yhden emäksen muutokset), jotka täyttivät tutkimuksen laatukriteerit. Ylempi viiva osoittaa tavallisinta perimänlaajuisen assosiaatioanalyysin tilastollisen merkitsevyyden rajaa $p < 5 \times 10^{-8}$ ja alempi suuntaa-antavan merkitsevyyden rajaa $p < 1 \times 10^{-5}$. B. Manhattan-kuvaaja, josta näkyy ikä- ja sukupuolivakioidun GWAS-meta-analyysin tilastollisesti merkitsevät ($p < 5 \times 10^{-8}$) löydökset (nuolet) genomien alueilla 9p22.3 ja 15q21.2 sekä tilastollisesti suuntaa-antavasti yhdistyvä alue 6p21.32-33. Lemmelä ym. 2016.



Kuva 4. Aikaisemmassa tutkimuksessa kromosomialueille 9p22.3 (A) ja 15q21.2 (B) kohdistetut ns. alueelliset assosiaatiokuvaajat. A. Aikaisemman tutkimuksen päälöydös, NFIB-geenin alueella sijaitseva variantti rs71321981 (chr9:14344410; $p=1.30 \times 10^{-8}$) on esitetty vinoneliönä keskellä. B. Toinen genomialue, jossa sijaitsevat variantit assosioituivat iskiaskeen perimänlaajuisesti tilastollisesti merkitsevästi (rs145901849, alueen johtava variantti,

$p=1.34 \times 10^{-8}$, vinoneliö). Kromosomin 15q21.2 -alueella sijaitsevat variantit sijaitsevat ~200 kb alueella MYO5A-geenissä. Kuvaajissa löydetty variantit on esitetty kromosomin sijaintialueensa (x-akseli) ja iskiäkseen assosioitumisen tilastollisen merkitsevyyden mukaan ($-\log_{10} p$ -arvo; y-akseli). Esitetyt fyysiset sijainnit perustuvat NCBI:n ihmisgenomin rakennetietoihin (human genome build 37). Lemmelä ym. 2016.



Kuva 5. Aikaisemman tutkimuksen havaitsemat, kromosomialueella 6p21.32-33 sijaitsevat ja iskiäkseen tilastollisella merkitsevyydellä $p < 1 \times 10^{-6}$ assosioituvat variantit. Variantit sijaitsevat noin 1.4 Mb-kokoisella ns. HLA-geeniperheen alueella, jossa on myös muita iskiäksen kannalta kiinnostavia geenejä HLA-geenien lisäksi. Lemmelä ym. 2016.

Kahden aineiston GWAS-meta-analyysitutkimuksessa haettiin tuloksen replikoitumista vaalitseamalla saatujen tulosten perusteella 30 lupaaivinta SNP-varianttia ($p < 10^{-6}$) yhteensä kahdeksalta eri genomialueelta ja tutkimalla näiden yhteyttä iskiasioireyhtymään kolmannessa, riippumattomassa suomalaisaineistossa (FINRISKI-väestötutkimus). Perimänlaajuisessa meta-analyysissä suurimmalla tilastollisella merkitsevyydellä iskiäkseen assosioitunut insertiovariantti Chr9:14344410:I (rs71321981) yhdistyi tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi iskiäkseen myös replikaatioaineistossa ($p=0.04$). Sen sijaan muut tutkitut variantit eivät replikaatiossa assosioituneet iskiäkseen (Lemmelä ym. 2016).

4.3.2 Uusiin variantteihin liittyvät geenit

4.3.2.1 *NFIB*-geeni

Aikaisemmin tehdyn, mutta hankkeen aikana raportoidun kahden kohortin GWAS-meta-analyysin päälöydös oli iskiakseen liittyvä variantti rs71321981, joka osoittautui sijaitsevan erittäin mielenkiitoisen geenin säätelyalueella (Kuva 4A) (Lemmelä ym. 2016). Variantin tunnistama, iskiakseen assosioituva *NFIB*-geeni on yksi *NFI* (Nuclear Factor I) –geeniperheen jäsenistä. *NFI*-perheen geenit ovat evoluution kuluessa erittäin hyvin säilyneitä (eli niitä tavataan kaikissa eliöiden evolutiivisissa pääryhmissä), ja ne ja tuottavat DNA:han sitoutuvia proteiineja, jotka toimivat geenien ilmenemistä (ekspressiota) säätelevinä ns. transkriptiofaktoreina nisäkkäiden eri kehitysvaiheissa sekä hyvin monissa eri kudoksissa ja solutyypeissä (mm. keskushermosto, lihakset, keuhkot ja erillisistä solutyypeistä fibroblastit, rustosolut, osteoblastit ja adiposyytit) (Gronostajski 2000). Havaittu insertiomuutos sijaitsee *NFIB*-geenin säätelyalueella, joten se hyvin todennäköisesti häiritsee sen normaalia toimintaa (Mason ym. 2009).

Kokeelliset tutkimukset hiirestä peräisin olevilla solulinjoilla ovat osoittaneet, että *NFIB*-proteiini toimii rustosolujen (kondrosyyttien) erilaistumisessa, ja sen proteiinirakenteeseen vaikuttavan mutaation on osoitettu haittaavan rustokudoksen kehittymistä sekä vähentävän joidenkin ruston muodostumisessa vaikuttavien markkerigeenien normaalia ekspressiota (Uchihashi ym. 2007). *NFI/NFIB*-geenin tuottamat proteiinit voivat myös häiritä joidenkin geenien toimintaa rustonmuodostuksen (kondrogeneesi) aikana kokeellisissa olosuhteissa (Szabo ym. 1995; Nagy ym. 2011). Lisäksi *NFI/NFIB*-proteiinin tiedetään toimivan säätelijänä *Runx2*-geenistä riippuvassa luuston kehittämisessä ja osteoblastien (luusolujen eli osteosyyttien varhaismuotojen) toiminnassa (Xiao ym. 2008).

4.3.2.2 *MYO5A*-geeni

Aikaisemmassa kahden kohortin tutkimuksessa genomialueella 15q21.2 identifioidut neljä iskiakseen perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä assosioituvaa SNP-varianttia (rs145901849, rs117458827, rs80035109 ja rs190200374; $p < 5 \times 10^{-8}$) sijaitsevat kaikki 200 kb-suuruusella alueella *MYO5A*-geenissä (kuva 4B) (Lemmelä ym. 2016). *MYO5*-perheen geenit (*MYO5A*, *MYO5B*, *MYO5C*) tuottavat rakenteeltaan hyvin paljon toisiaan muistuttavia ja jo varhain evoluution vaiheissa esiintyneitä proteiineja. Nämä osallistuvat aktiininista, solun tukirangan keskeisestä proteiinista, riippuvaan solunsisäisten organellien toimintaan (Rodriguez ym. 2002; Trybus 2008). Ihmisellä on havaittu *MYO5A*-geenin mutaatioita hyvin harvinaisissa oireyhtymissä, joissa esiintyy neurologisia muutoksia (Pastural ym. 1997; Van Gele ym. 2009; Miyata ym. 2011).

Erityisen mielenkiintoisen julkaistusta havainnosta tekee myös se, että *MYO5A*- ja *MYO5C*-geenien tavoin myosiinien suureen geeniperheeseen kuuluvan *MYH14*-geenin variantin

(rs4802666) on raportoitu assosioituvan suuntaa-antavasti lannerangan välilevyrappeumaan (Williams ym. 2013). Molemmat mainitut *MYO5*-geenit sekä *MYH14* ekspressoituvat luusta ja luurankolihaksista peräisin olevissa ihmisen soluviljelmissä. Onkin esitetty, että myosiinit voivat osallistua lannerangan välilevyrappeuman kehittymiseen useita kudoksia koskevien, epäsuorien syntymekanismien kautta (Williams ym. 2013). Aikaisemmin tehdyn kahden kohortin tutkimuksen sisältämissä replikaatioanalyseissa ei kuitenkaan saatu toistumaan assosiaatiota iskiasoireyhtymän ja *MYO5A*-geenin varianttien välillä, joten havainto tarvitsee varmistamista muussa aineistossa (Lemmelä ym. 2016).

4.3.2.3 *HLA*-geenin alue

Kolmas perimän alue, jossa sijaitsevat variantit nousivat aikaisemmassa kahden kohortin tutkimuksessa esiin perimänlaajuisella merkitsevyydellä oli kromosomialue 6p21.32-33 (Lemmelä ym. 2016). Havaitut variantit (kuusi suurimman tilastollisen merkitsevyyden omaavaa SNP-muutosta, $p < 1 \times 10^{-6}$) sijaitsevat *HLA*-geeniperheen (kudossopeutuvuusjärjestelmässä toimivia proteiinia tuottava geeniperhe) 1.4 MB-kokoisella alueella (kuva 5). Kaksi *HLA-DRB5*-geeniä edustavaa tai hyvin lähellä sitä sijaitsevaa (6p21.32) varianttia assosioitui tutkimuksessa iskiakseen (esim. *HLA-DRB5* variantti rs115488695, $p = 3.58 \times 10^{-7}$) sekä lisäksi assosiaatioalueella sijaitti neljä *HCP5*-geeniä edustavaa tai hyvin lähellä sitä (6p21.33) sijaitsevaa varianttia. (Lemmelä ym. 2016).

HLA-geeniperheen kromosomialue (6p21.32) on kirjallisuudessa aikaisemmin liitetty tuki- ja liikuntaelinsairauksiin. Kirjallisuudessa raportoitu GWAS-meta-analyysi havaitsi kahden alueella sijaitsevan SNP-variantin liittyvän lannerangan välilevyrappeumaan pohjoiseurooppalaisessa väestökohortissa (Williams ym. 2013). Kaksi muuta alueella sijaitsevaa varianttia assosioitui nivelrikkoon japanilaisessa tutkimuksessa (Nakajima ym. 2010); havainto ei kuitenkaan toistunut eurooppalaisia tai kiinalaisia koskevissa tutkimuksissa (Shi ym. 2010; Valdes ym. 2011). Kiinnostavaa on, että vaikka iskiasoireyhtymää tai sitä hyvin lähellä olevia nivelsairauksia ei pidetä selkeästi tulehduksellisina sairauksina, on kuitenkin raportoitu, että tulehdusreaktioita välittävien sytokiinien aktivaatiota saattaa tapahtua välilevytyrään liittyvässä iskiaksessa (Karppinen 2007). Tulehdukseen liittyviä geenejä pidetäänkin yleisesti iskiakseen liittyvinä ehdokasgeeneinä (Karppinen 2007; Eskola ym. 2012).

4.3.2.4 *COL11A2*-geeni

Kiinnostava tulos on myös löydös, jossa havaittiin, että kromosomialueella 6p21.32-33 havaituista, iskiakseen assosioituvista varianteista yksi (rs 190606317) sijaitsee hyvin lähellä (622 kb etäisyys) *COL11A2*-geeniä (kuva 5) (Lemmelä ym. 2016). *COL11A2*-geenin (SNP-variantin rs2076311) on, kiinnostavaa kyllä, raportoitu assosioituvan magneettiresonanssikuvauksessa todettuun välilevyn signaalin voimakkuuteen sekä degeneraatiosta johtuvan lannerangan selkäydinkanavan ahtaumaan liittyvään säteilykipuun (rs1799907) (Videman

ym. 2009; Noponen-Hietala ym. 2003). Mielenkiintoisuudestaan huolimatta ei *COL11A2*-geenille välttämättä ole erillistä roolia tai merkittävää osuutta iskiasyhteyden selittäjänä, vaikka kauempaa tulevia geneettisiä vaikutuksia (kuten esim. tehostaja [enhancer]-vaikutuksia) ei voida kokonaan sulkea pois (Lemmelä ym. 2016).

4.4 Suomalaisen väestön erityispiirteitä perimänlaajuisissa assosiaatioanalyseissa

Suomalainen väestö on ollut pitkään kooltaan melko pieni ja asunut alueilla, jotka ovat olleet eristyksissä huonojen kulkuyhteyksien vuoksi. Väestön eristyneisyyteen on liittynyt ns. geneettinen pullonkaulailmiö (tai perustajavaikutus), jossa pieneen, eristykseen jääneeseen väestöön on ajan kuluessa ja sattuman seurauksena voinut rikastua erityisesti joitain geenimuotoja. Tällaisia kehityskulkuja arvioidaan suomalaisen asutushistorian kuluessa tahtuneen useita kertoja. Suomalaisten perimässä esiintyykin monesta geenistä geenimuotoja eli alleeleita (variantteja) suuremmalla vallitsevuudella (alleelifrekvenssillä) kuin monissa muissa eurooppalaisissa väestöissä.

Perimänlaajusten assosiaatioanalyysien tekeminen juuri suomalaisissa väestöaineistoissa saattaa olla tutkimuksen kannalta hyvin edullista johtuen edellä kuvatusta ilmiöstä. Alleelien rikastuminen suomalaisten perimään perustajavaikutuksesta johtuen voi mahdollistaa sen, että suomalaisia koskeissa tutkimuksissa voidaan havaita jonkin muissa väestöissä harvinaisena esiintyvän alleelin (variantin) assosioituvan johonkin tiettyyn sairauteen. Tällaisen yhteyden havaitseminen pienemmän alleelifrekvenssin omaavassa väestössä saattaa olla hyvin vaikeaa tai jopa mahdotonta (Surakka ym. 2010; Zeggini 2014).

Kaksi tutkimuskohorttia yhdistäneessä aiemmassa tutkimuksessa todettiin joidenkin löydettyjen varianttien edustavan suomalaisväestössä rikastuneita muotoja (Lemmelä ym. 2016). Saamamme tulokset osoittivat iskiakseen liittyvien *MYO5A*-geenin varianttien olevan kansainvälisen 1000 Genomes -projektin (www.1000genomes.org) tietojen perusteella tällaisia. Nämä variantit osoittautuivat olevan suomalaisilla yleisempiä kuin eurooppalaisessa väestössä keskimäärin. Julkaistussa, kaksi kohorttia (LASERI ja T2000) käsittäneessä GWAS-meta-analyysitutkimuksessa todettiin, että näissä molemmissa on kyseisten iskiakseen liittyvien varianttien yleisyys selkeästi suurempaa (6 – 7 %) verrattuna 1000 Genomes -projektin ilmoittamaan keskimääräiseen vallitsevuuteen eurooppalaisten keskuudessa (0 – 2 %) (Lemmelä ym. 2016). Myös projektin verkkosivuilla annetut tiedot alleelifrekvenssistä suomalaisten keskuudessa (1 – 5 %) olivat tutkimuksessamme havaittuja pienempiä (kuva 6).

Tutkimuksen tuloksia tarkasteltaessa syntyi oletamus, että hankkeen perustuminen edustaviin väestöotoksiin suomalaisia on todennäköisesti helpottanut iskiaksen ja MYO5A-geenin varianttien välisen yhteyden havaitsemista (Lemmelä ym. 2016).

SNP-muutos (variantti)	Kromosomilokus	Geeni	MAF EUR 1000G	MAF FIN 1000G	MAF LASERI-GWAS	MAF T2000-GWAS
chr9:14344410:T; rs71321981	9p22.3	NFIB	EUR: C: 92%, T: 8%	FIN: C: 93%, T: 7%	8%	7%
rs145901849	15q21.2	MYO5A	EUR: C: 100%, T: 0%	FIN: C: 99%, T: 1%	6%	6%
rs80035109	15q21.2	MYO5A	EUR: T: 99%, C: 2%	FIN: T: 95%, C: 5%	7%	7%
rs190200374	15q21.2	MYO5A	EUR: G: 99%, T: 1%	FIN: G: 95%, T: 5%	7%	7%
rs117458827	15q21.2	MYO5A	EUR: G: 99%, A: 2%	FIN: G: 96%, A: 5%	7%	7%

Kuva 6. Aikaisemmin tehdyssä, kaksi tutkimuskohorttia käsittäneessä perimänlaajuisessa tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi ($p < 5 \times 10^{-8}$) iskiasoireyhtymään assosioituneiden varianttien esiintymistiheys eurooppalaisessa ja suomalaisessa väestössä keskimäärin (1000 Genomes -projektin tietojen mukaan; www.1000genomes.org). Tutkimuksessa havaitut alleelifrekvenssit (MAF, minor allele frequency) ovat MYO5A-geenin varianttien osalta eurooppalaisia suurempia, mikä on todennäköisesti osaltaan auttanut yhteyden havaitsemista (Lemmelä ym. 2016).

Samanlaisessa alleelien vallitsevuuden tarkastelussa julkaistun kahden kohortin tutkimuksen päälöydöksen, iskiakseen perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä liittyvän NFIB-geenin variantin (insertio) esiintymistiheys on 1000 Genomes -projektin tietojen mukaan suunnilleen sama eurooppalaisten keskuudessa keskimäärin (8 %) ja suomalaisilla (7 %). Julkaistu tutkimus havaitsi suomalaisissa väestöaineistoissa tätä tietoa vastaavan alleelifrekvenssin (7 – 8 %; kuva 6) (Lemmelä ym. 2016). Tämän perusteella saatujen tulosten voidaan olettaa olevan merkityksellisiä myös eurooppalaisessa väestössä yleensä.

Nämä suomalaisten tutkimusaineistoihin liittyvät edut kannustivat myös tekemään tässä raportoitavan hankkeen, jossa tutkimusaineistoja laajennettiin käsittämään neljä suomalaista edustavaa tutkimuskohorttia.

5 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Tässä kuvattu tutkimus on iskiasoireyhtymään kohdistunut perimänlaajuinen assosiaatio-tutkimus, joita on toistaiseksi julkaistu hyvin vähän. Iskiasoireyhtymä on hyvin tavallinen, vakavia kiputiloja ja usein pitkäaikaista työkyvyttömyyttä aiheuttava monitekijäinen selkäsairaus, jonka yleisyys suomalaisessa väestössä on noin 5 prosentin suuruusluokkaa. Tutkimus perustui neljän suuren suomalaisen väestötutkimuksen aineistoon, jotka olivat tutkimuksen käytettävissä tutkimusyhteistyön perusteella.

Tässä hankkeessa tehtyä neljän kohortin GWAS-meta-analyysia edelsi aikaisempi, kaksi väestötosta käsittänyt tutkimus, jonka tieteellinen raportointi saatettiin valmiiksi nyt raportoitavan hankkeen aikana (Lemmelä ym. 2016). Tämä aikaisemmin tehty tutkimus toimi lähtökohtana neljään suomalaiskohorttiin perustuvalla tutkimuksella.

5.1 Tutkimuksen löydökset ja niiden merkitys

5.1.1 Neljän tutkimuskohortin GWAS-meta-analyysi

Kaikki neljä tutkimuskohorttia käsittävä perimänlaajuinen meta-analyysi on tehty valmiiksi niin, että sen raakatulokset ovat käytettävissä. Niiden perusteella ei havaittu iskiasoireyhtymään perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä liittyviä variantteja. Sen sijaan tilastollisen merkitsevyyden rajalla ($p < 1 \times 10^{-6}$) tai suuntaa-antavia ($p \geq 1 \times 10^{-6} - p < 10^{-5}$) havaintoja oli useita (ensimmäiseen ryhmään kuuluvia kuusi ja jälkimmäiseen kuuluvia reilut 60).

Tuloksia ei ole vielä analysoitu yksityiskohtaisesti eikä tunnistettuja variantteja ole tästä syystä käsitelty niiden mahdollisen geenialueille sijoittumisen suhteen. Tulokset ovat julkaisematta.

5.1.2 Aikaisempi tutkimus: kahden tutkimuskohortin GWAS-meta-analyysi

Julkaistu, jo aikaisemmin tehty tutkimus tunnisti useita uusia, mahdollisesti iskiasoireyhtymän kehittymiseen vaikuttavia geneettisiä alttiustekijöitä. Osa löydöksistä assosioitui iskiakseen perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä ja osa suuntaa-antavasti. Aikaisemman tutkimuksen päälöydös nousi tilastollisella merkitsevyydellä esiin myös tutkimukseen sisältyneessä toistotutkimuksessa (Lemmelä ym. 2016).

Tutkimuksessa tunnistettiin iskiakseen perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä assosioituvia variantteja (Lemmelä ym. 2016). Assosioitunut variantti sijaitti *NFIB*-geenissä, jota ei ole aikaisemmin julkaistuissa tutkimuksissa yhdistetty iskiakseen tai muuhunkaan selkä-

sairauteen. Mielenkiintoista kyllä, se voidaan kuitenkin julkaistuissa tutkimuksissa raportoidun geenisääteilytoimintansa puolesta liittää iskiakseen aikaisemmin ehdotettujen syntymekanismien kautta (esim. Karppinen 2007).

Julkaistu, aikaisemmin tehty kahden kohortin GWAS-meta-analyysitutkimus tunnisti myös muita perimänlaajuisella tilastollisella merkitsevyydellä iskiakseen assosioituvia variantteja. Tällaisia olivat neljä kromosomialueella 15q21.2 sijaitsevaa varianttia, jotka nostivat esiin toisen mielenkiintoisen geenin, *MYO5A*-geenin. Lisäksi tutkimuksessa identifioituista varianteista useampi assosioitui iskiakseen merkitsevyyden rajalla tai suuntaa-antavalla tilastollisella merkitsevyydellä. Tällaisia olivat *HLA*-geenin alueen kromosomialueella 6p21.32-33 sekä *COL11A2*-geenialueen kromosomissa 6p2.32 esiin nostaneet variantit (Lemmelä ym. 2016).

5.2 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

5.2.1 Keskeiset vahvuudet

Tämän tutkimuksen vahvuuksiin kuuluu yhtenä se, että kaikki tutkimuskohortit olivat edustavia otoksia suomalaisesta väestöstä, mistä johtuen tutkimuspopulaatiot olivat geneettisesti keskimäärin melko samankaltaisia. Tutkittavista oli jokaisessa väestötöksessä myös kerätty vuosien aikana erittäin runsaasti tietoa sairauksien lisäksi muista terveyteen liittyvistä seikoista kuten tupakoinnista, alkoholinkäytöstä, liikunnasta ja monista muista elintavoista; myös erilaisia kliinisiä määryksiä on tutkimuksissa tehty paljon.

Tutkimuksen mahdollistava edellytys oli tietysti myös se, että näihin sairauksiin ja terveyteen liittyviin tietoihin oli sisällytetty myös selän terveyteen ja selkäsairauksiin liittyviä tietoja. On kansainvälisestikin harvinaista, että näin monessa suuressa väestötutkimuksessa on systemaattisesti kerätty tällaista tietoa. Tätä voi pitää osoituksena suomalaisten tutkijoiden jo melko varhain osoitetusta kiinnostuksesta kansansairauksien monipuoliseen tutkimiseen ja tavoitteesta ymmärtää niiden koko kirjoa.

Yhtenä vahvuutena oli jo olemassa olevat koko perimän kattavat, laatuvarmistetut ja myös imputoidut tiedot sisältävät genomitiedot. Tämän ja muun tarvittavan tiedon saamisen tutkimuksen käyttöön mahdollisti erittäin hyvä tutkimusyhteistyö näiden tutkimuskohorttien tutkijoiden kanssa.

Tutkimuksen vahvuuksiin kuuluu myös Työterveyslaitoksella pitkään tuki- ja liikuntaelinsairauksien epidemiologiseen tutkimiseen keskittynyt tutkimusryhmä, jonka luomaan mitattavaan tietopohjaan ja osaamiseen tutkimus on voinut tukeutua. Tuki- ja liikuntaelinsairauksien epidemiologiaan keskittyneellä ryhmällä on myös ollut pitkäaikaista ja melko laa-

jaa perinnöllisiin tekijöihin kohdistuvaa tutkimusta. Tämä tausta ja tietotaito ovat tarjonneet erinomaisen - ja samalla välttämättömän - osaamisen tässä raportoidulle, haastavaan uuteen lähestymistapaan perustuneelle tutkimukselle.

5.2.2 Keskeiset heikkoudet

Kuten raportin kuvauksesta käy ilmi, tutkimus saatiin läpivietyä aineistollisesti ja teknisesti onnistuneesti. Tutkimuksen suurin puute on, että neljä tutkimuskohorttia kattava perimänlaajuisen assosiaation meta-analyysi jäi toistaiseksi raakatulosten asteelle, ilman yksityiskohtaista tulostulosta. Tulokset ovat myös julkaisematta.

Tulosten analysoinnin keskeneräisyyden vuoksi ei hankkeessa ole tehty analyysia työkuorimituksen merkityksestä yhdessä sairastumisalttiuteen liittyvien geneettisten tekijöiden kanssa. Tutkimusryhmä on kehittänyt epidemiologiseen lähestymiseen soveltuvia työaltistematriiseja (Solovieva ym. 2012; Solovieva ym. 2014). Ryhmän samoissa väestöaineistoissa tekemien tuoreiden epidemiologisten tutkimusten perusteella voi olettaa, että perinnöllisten tekijöiden ja kuorimituksen yhteisvaikutusten tutkiminen tuo lisänäkökulmia työkuorimitustekijöiden merkitykseen iskiasoireyhtymässä/alaraajaan säteilevässä pitkäaikaisessa selkäkivussa (Lallukka ym. 2017). Ryhmä myös soveltaa meneillään olevissa kotimaisissa ja pohjoismaisissa tutkimushankkeissaan työaltistematriisipohjaista lähestymistapaa (esim. www.ttl.fi/en/research-and-development-projects/nordic-occupational-register/).

Tutkimuksen osittain keskeneräiseksi jäämiseen ovat olleet vaikuttamassa myös tutkimusryhmän ulkopuoliset, hankkeen aikana tutkimusympäristössä tapahtuneista merkittävistä muutoksista johtuvat syyt.

Näitä tutkimuksen merkittäviä heikkouksia kompensoi kuitenkin jonkin verran jo aikaisemmin tehdyn ja hankkeen aikana raportoidun kahden tutkimuskohortin perimänlaajuisen meta-analyysitutkimuksen hyvä onnistuminen ja tulosten julkaiseminen kansainvälisessä, hyvälaatuisessa tieteellisessä lehdessä. Tutkimuksen kuluessa kävi myös ilmi, että suomalaisen väestön geneettinen rakenne omalta osaltaan saattoi auttaa iskiäksen sairastumisalttiuteen mahdollisesti vaikuttavien uusien geenien tunnistamisessa.

5.3 Johtopäätökset

Hankkeen kuluessa raportoitu, mutta jo aikaisemmin tehty kaksi kohorttia käsittävän tutkimus tunnisti uusia iskiasoireyhtymään assosioituvia perinnöllisiä tekijöitä. Löydöksillä oli kuitenkin yhtymäkohtia kirjallisuudessa raportoiduissa, iskiäksen kohdistuvissa tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa sekä esimerkiksi julkaistujen lannerangan välilevyrappeumaan ja nivelrikkoon kohdistettujen perimänlaajuisen assosiaatiotutkimusten tulos-



ten kanssa. Tehdyt havainnot olivat myös linjassa kirjallisuudessa kuvattujen tutkimustulosten perusteella hahmoteltujen mahdollisten syntymekanismireittien kanssa. Näin ollen niiden voi arvioida vahvistavan käsitystä iskiasoireyhtymästä monitekijäisten syntymekanismien kautta kehittyvänä selkäsairautena. Tämä tutkimus ja sen mielenkiintoiset tulokset toimivat lähtökohtana tässä raportoitavalle neljän kohortin perimänlaajuiselle meta-analyysille.

Lukuisat tutkimukset, joista monet ovat myös tämän hankkeen tutkijoiden tekemiä, ovat osoittaneet, että iskiasoireyhtymä on monitekijäinen luonteeltaan. Kirjallisuustietojen perusteella sen kehittymisessä vaikuttaa todennäköisesti vielä monia, toistaiseksi havaitsemattomia geneettisiä alttiustekijöitä, joista kukin edistää iskiasoireyhtymän kehittymistä suhteellisen pienellä vaikutuksella. Tässä hankkeessa saadut alustavat tulokset antavat myös osaltaan viitteitä, että tällaisten vielä tunnistamattomien tekijöiden lukumäärä saattaa olla melko suuri, mutta luultavasti kunkin yksittäisen assosioituvan geenimuodon vaikutus melko pieni. Mahdollisesti alttiutta lisäävien varianttien yhteisvaikutukset elintapoihin liittyvien tekijöiden kanssa ovat tärkeä, vaikkakin haastava tutkimusalue, jota tässä tutkimuksessa ei päästy selvittämään.



6 TUTKIMUKSEN MERKITYS JA HYÖDYNTÄMINEN

Selkäsairauksissa perimänlaajuisia tutkimuksia on toistaiseksi tehty hyvin vähän. Tämän hankkeen aikana raportoitu, mutta jo aikaisemmin tehty kahden kohortin tutkimus oli ensimmäinen iskiauksesta raportoitu perimänlaajuinen työ. Tutkimuksessa saadut rohkaisevat tulokset toimivat lähtökohtana tässä hankkeessa tehdylle neljän kohortin perimänlaajuiselle meta-analyysille.

Nyt raportoitavassa, neljä suurta tutkimuskohorttia käsittävässä tutkimushankkeessa tehty työ osoitti, että suomalaisissa väestöaineistoissa kerätyt monipuoliset tiedot tuki- ja liikuntaelinsairauksista yhdistettynä perimänlaajuisiin tietoihin geneettisistä monimuotisuuskohdista ovat erinomaisesti hyödynnettävissä selkäsairauksiin kohdistuvissa tutkimuksissa.

Neljän kohortin tutkimuksen kokoaminen ja analysointi korostavat erityisesti tarkan tutkimusasetelman ja -kysymysten luomista, laajan tietopohjan sisältäviä väestöpohjaisia tutkimuskohortteja, syntyvien isojen tulosdatojen osaavaa analysointia bioinformatiikan keinoin sekä hyvää yhteistyötä tuki- ja liikuntaelinsairauksiin perehtyneiden epidemiologien kanssa.

Tutkimuksessa kävi myös ilmi, että suomalaisen väestön perimän erityispiirteet, kuten joidenkin muiden eurooppalaisten väestöjen keskuudessa harvinaisempina esiintyvien varianttien suhteellisesti suurempi vallitsevuus suomalaisten keskuudessa, vahvistavat entisestään tämänkaltaisten tutkimusten onnistumismahdollisuuksia.

Näiden otollisten tutkimusolosuhteiden ja suomalaisen tutkimuksen erinomaisen tietotaidon yhdistelmää kannattaa jatkossakin hyödyntää työkyvyttömyyttä Suomessa ja maailmanlaajuisesti merkitsevästi aiheuttavien tutki- ja liikuntaelinsairauksien geneettisten ja muiden yksilöllisten riskitekijöiden sekä näiden yhteisvaikutusten selvittämisessä.

LÄHTEET

Ala-Kokko L. Genetic risk factors for lumbar disc disease. *Ann Med* 2002; 34(1):42-7.

Aromaa A & Koskinen S (toim). Terveys ja toimintakyky Suomessa. Terveys 2000 –tutkimuksen perustulokset. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B3/2002. Kansanterveyslaitos, 2002. Helsinki.

Balague F, Mannion AF, Pellise F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet* 2012; 379(9814):482-91.

Battié MC, Videman T, Gibbons LE, Fisher LD, Manninen H, Gill K. 1995 Volvo Award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine* 1995; 20(24): 2601-12.

Battié MC, Videman T, Levalahti E, Gill K, Kaprio J. Heritability of low back pain and the role of disc degeneration. *Pain* 2007;131(3):272-80.

Battié MC, Videman T, Kaprio J, Gibbons LE, Gill K, Manninen H, Saarela J, Peltonen L. The Twin Spine Study: contributions to a changing view of disc degeneration. *Spine J.* 2009; 9(1):47-59.

Devlin B, Roeder K. Genomic control for association studies. *Biometrics* 1999; 55(4):997-1004.

Erwin WM, Fehlings MG. Intervertebral Disc Degeneration: Genes Hold the Key. *World Neurosurg* 2013;80(5):e131-3. doi: 10.1016/j.wneu.2012.06.010.

Eskola PJ, Lemmelä S, Kjaer P, Solovieva S, Männikkö M, Tommerup N, Lind-Thomsen A, Husgafvel-Pursiainen K, Cheung KM, Chan D, Samartzis D, Karppinen J. Genetic association studies in lumbar disc degeneration: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7(11):e49995. doi: 10.1371/journal.pone.0049995.

Ferreira PH, Beckenkamp P, Maher CG, Hopper JL, Ferreira ML. Nature or nurture in low back pain? Results of a systematic review of studies based on twin samples. *Eur J Pain* 2013; 17(7):957-71.

Griffith LE, Shannon HS, Wells RP, Walter SD, Cole DC, Côté P, Frank J, Hogg-Johnson S, Langlois LE. Individual participant Data Meta-Analysis of Mechanical Workplace Risk Factors and Low Back Pain. *Am J Publ Health* 2012;102:309-318.

Gronostajski RM. Roles of the NFI/CTF gene family in transcription and development. *Gene* 2000;249(1-2):31-45.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60.

Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. *PLoS Genet* 2009; 5(6):e1000529.

Kaila-Kangas L, Kivimäki M, Riihimäki R, Luukkonen R, Kirjonen J, Leino-Arjas P. Psychosocial Factors at Work as Predictors of Hospitalization for Back Disorders. A 28-year Follow-up of Industrial Employees. *Spine* 2004; 29 (16): 1823–1830.

Kaila-Kangas, L. Musculoskeletal disorders and diseases in Finland. Results of the Health 2000 Survey. National Public Health Institute, 2007. Helsinki, Finland.

Kalb S, Martirosyan NL, Kalani MY, Broc GG, Theodore N. Genetics of the degenerated intervertebral disc. *World Neurosurg* 2012;77(3-4):491-501.

Karppinen J. New Perspectives on Sciatica. In: De Leo JA, Sorkin LS, Watkins LR (eds). *Immune and Glial Regulation of Pain*. Seattle: IASP Press; 2007. p. 385-403.

Koskinen S, Lundqvist A, Ristiluoma N (toim.). *Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. Raportti 68/2012. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Helsinki, 2012. 260 s.*

Lallukka T, Viikari-Juntura E, Viikari J, Kähönen M, Lehtimäki T, Raitakari OT, Solovieva S. Early work-related physical exposures and low back pain in midlife: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Occup Environ Med* 2017; 74(3):163-168. doi: 10.1136/oemed-2016-103727.

Lang J, Ochsmann E, Kraus T, Lang JWB. Psychosocial work stressors as antecedents of musculoskeletal problems: A systematic review and meta-analysis of stability-adjusted longitudinal studies. *Soc Sci Med* 2012; 75: 1163-1174.

Lemmelä S, Solovieva S, Shiri R, Benner C, Heliövaara M, Kettunen J, Anttila V, Ripatti S, Perola M, Seppälä I, Juonala M, Kähönen M, Salomaa V, Viikari J, Raitakari OT, Lehtimäki T, Palotie A, Viikari-Juntura E, Husgafvel-Pursiainen K. Genome-wide meta-analysis of sciatica in Finnish population. *Plos One* 2016. 11(10):e0163877. doi: 10.1371/journal.pone.0163877.

Liuke M, Solovieva S, Lamminen A, Luoma K, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimäki H. Disc degeneration of the lumbar spine in relation to overweight. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(8):903-8.

Livshits G, Popham M, Malkin I, Sambrook PN, Macgregor AJ, Spector T, Williams FM. Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk factors for low back pain in women: the UK Twin Spine Study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10):1740-5.

Magi R, Morris AP. GWAMA: software for genome-wide association meta-analysis. *BMC Bioinformatics* 2010;11:288.

Mäntyniemi A, Oksanen T, Salo P, Virtanen M, Sjösten N, Pentti J, ym. Job strain and the risk of disability pension due to musculoskeletal disorders, depression or coronary heart disease: a prospective cohort study of 69,842 employees. *Occup Environ Med* 2012; 69(8):574-81. doi: 10.1136/oemed-2011-100411.

Marchini J, Howie B, Myers S, McVean G, Donnelly P. A new multipoint method for genome-wide association studies by imputation of genotypes. *Nat Genet* 2007; 39(7):906-13.

Mason S, Piper M, Gronostajski RM, Richards LJ. Nuclear factor one transcription factors in CNS development. *Mol Neurobiol* 2009;39(1):10-23.

Miyata M, Kishimoto Y, Tanaka M, Hashimoto K, Hirashima N, Murata Y, et al. A role for myosin Va in cerebellar plasticity and motor learning: a possible mechanism underlying neurological disorder in myosin Va disease. *J Neurosci* 2011; 31(16):6067-78.

Nagy A, Kenesi E, Rentsendorj O, Molnar A, Szenasi T, Sinko I, et al. Evolutionarily conserved, growth plate zone-specific regulation of the matrilin-1 promoter: L-Sox5/Sox6 and Nfi factors bound near TATA finely tune activation by Sox9. *Mol Cell Biol* 2011; 31(4):686-99.

Nakajima, M., Takahashi, A., Kou, I., Rodriguez-Fontenla, C., Gomez-Reino, J.J., Furuichi, T., Dai, J., Sudo, A., Uchida, A., Fukui, N ym. New sequence variants in HLA class II/III region associated with susceptibility to knee osteoarthritis identified by genome-wide association study. *PLoS One* 2010; 5:e9723.

Nilsen TI, Holtermann A, Mork PJ. Physical exercise, body mass index, and risk of chronic pain in the low back and neck/shoulders: longitudinal data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Am J Epidemiol* 2011; 174(3):267-73.

Noponen-Hietala, N., Kyllonen, E., Mannikko, M., Ilkko, E., Karppinen, J., Ott, J., Ala-Kokko, L. Sequence variations in the collagen IX and XI genes are associated with degenerative lumbar spinal stenosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62, 1208-1214.

Pastural E, Barrat FJ, Dufourcq-Lagelouse R, Certain S, Sanal O, Jabado N, et al. Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene. *Nat Genet* 1997;16(3):289-92.

Perttilä, J., Merikanto, K., Naukkarinen, J., Surakka, I., Martin, N.W., Tanhuanpaa, K., Grimard, V., Taskinen, M.R., Thiele, C., Salomaa, V. ym. OSBPL10, a novel candidate gene for high triglyceride trait in dyslipidemic Finnish subjects, regulates cellular lipid metabolism. *J Mol Med (Berl)* 2009; 87, 825-835.

Pruim RJ, Welch RP, Sanna S, Teslovich TM, Chines PS, Gliedt TP, ym. LocusZoom: regional visualization of genome-wide association scan results. *Bioinformatics* 2010;26(18):2336-7.

Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, ym. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3):559-75.

Raitakari, O.T., Juonala, M., Ronnema, T., Keltikangas-Jarvinen, L., Rasanen, L., Pietikainen, M., Hutri-Kahonen, N., Taittonen, L., Jokinen, E., Marniemi, J. ym. Cohort profile: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Int J Epidemiol* 2008; 37(6), 1220-1226.

Rodriguez OC, Cheney RE. Human myosin-Vc is a novel class V myosin expressed in epithelial cells. *J Cell Sci.* 2002; 115(Pt 5):991-1004.

Ropper AH, Zafonte RD. Sciatica. *N Engl J Med.* 2015; 372(13):1240-8.

Ropponen A, Levälähti E, Videman T, Kaprio J, Battié MC. The role of genetics and environment in lifting force and isometric trunk extensor endurance. *Phys Ther* 2004; 84(7):608-21.

Shi D, Zheng Q, Chen D, Zhu L, Qin A, Fan J, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in HLA class II/III region with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(11):1454-7.

Shiri R, Falah-Hassani K. The Effect of Smoking on the Risk of Sciatica: A Meta-analysis. *Am J Med* 2016; 129(1):64-73.

Shiri R, Lallukka T, Karppinen J, Viikari-Juntura E. Obesity as a risk factor for sciatica: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 179(8):929-37.

Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Varonen H, Kalso E, Ukkola O, Viikari-Juntura E. Cardiovascular and lifestyle risk factors in lumbar radicular pain or clinically defined sciatica: a systematic review. *Eur Spine J* 2007; 16(12):2043-54.

Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The Association Between Obesity and Low Back Pain: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2010a; 171(2):135-54.

Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The Association Between Smoking and Low Back Pain: A Meta-Analysis. *Am J Med* 2010b; 123(1):87: 7-35.

Shiri R, Solovieva S, Husgafvel-Pursiainen K, Telama R, Yang X, Viikari J, Raitakari OT, Viikari-Juntura E. The role of obesity and physical activity in non-specific and radiating low back pain: The Young Finns study. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42(6):640-50.

Solovieva S, Kouhia S, Leino-Arjas P, Ala-Kokko L, Luoma K, Raininko R, Saarela J, Riihimäki H. Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. *Epid* 2004; 15:626-33.

Solovieva S, Pehkonen I, Kausto J, Miranda H, Shiri R, Kauppinen T, Heliövaara M, Burdorf A, Husgafvel-Pursiainen K, Viikari-Juntura E. Development and validation of a job exposure matrix for physical risk factors in low back pain. *PLoS One* 2012; 7(11):e48680. doi: 10.1371/journal.pone.0048680.

Solovieva S, Pensola T, Kausto J, Shiri R, Heliövaara M, Burdorf A, Husgafvel-Pursiainen K, Viikari-Juntura E. Evaluation of the validity of job exposure matrix for psychosocial factors at work. *PLoS One* 2014 Sep 30;9(9):e108987. doi: 10.1371/journal.pone.0108987.

Song YQ, Karasugi T, Cheung KM, Chiba K, Ho DW, Miyake A, et al. Lumbar disc degeneration is linked to a carbohydrate sulfotransferase 3 variant. *J Clin Invest* 2013;123(11):4909-17.

Surakka I, Isaacs A, Karssen LC, Laurila PP, Middelberg RP, Tikkanen E, et al. A genome-wide screen for interactions reveals a new locus on 4p15 modifying the effect of waist-to-hip ratio on total cholesterol. *PLoS Genet* 2011; 7(10):e1002333.

Szabo P, Moitra J, Rencendorj A, Rakhely G, Rauch T, Kiss I. Identification of a nuclear factor-I family protein-binding site in the silencer region of the cartilage matrix protein gene. *J Biol Chem* 1995;270(17):10212-21.

Trybus KM. Myosin V from head to tail. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(9):1378-89.

Uchihashi T, Kimata M, Tachikawa K, Koshimizu T, Okada T, Ihara-Watanabe M, et al. Involvement of nuclear factor I transcription/replication factor in the early stage of chondrocytic differentiation. *Bone* 2007; 41(6):1025-35.

Valdes AM, Stykarsdottir U, Doherty M, Morris DL, Mangino M, Tamm A, et al. Large scale replication study of the association between HLA class II/BTNL2 variants and osteoarthritis of the knee in European-descent populations. *PLoS One* 2011;6(8):e23371.

Van Gele M, Dynoodt P, Lambert J. Griscelli syndrome: a model system to study vesicular trafficking. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22(3):268-82.

Videman, T., Saarela, J., Kaprio, J., Nakki, A., Levalahti, E., Gill, K., Peltonen, L, Battie, M.C. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis Rheum* 2009; 60, 470-481.

Virtanen IM, Karppinen J, Taimela S, Ott J, Barral S, Kaikkonen K, ym. Occupational and genetic risk factors associated with intervertebral disc disease. *Spine*. 2007; 32(10):1129-34.



WHO Europe. Health 2020: Policy framework and strategy. World Health Organization. Regional Office Europe. EUR/RC 62/8. WHO Europe 2012.

Williams FM, Bansal AT, van Meurs JB, Bell JT, Meulenbelt I, Suri P, et al. Novel genetic variants associated with lumbar disc degeneration in northern Europeans: a meta-analysis of 4600 subjects. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(7):1141-8.

Xiao Z, Zhang S, Magenheimer BS, Luo J, Quarles LD. Polycystin-1 regulates skeletogenesis through stimulation of the osteoblast-specific transcription factor RUNX2-II. *J Biol Chem* 2008; 283(18):12624-34

Zeggini E. Using genetically isolated populations to understand the genomic basis of disease. *Genome Med* 2014; 6(10):83.

Zhang Y, Sun Z, Liu J, Guo X. Advances in susceptibility genetics of intervertebral degenerative disc disease. *Int J Biol Sci* 2008; 4(5):283-90.

Zhou X, Stephens M. Genome-wide efficient mixed-model analysis for association studies. *Nature Genet* 2012; 44: 821–824.

Verkkolähteitä

gctool, (<http://www.well.ox.ac.uk/~gav/qctool/>).

Lasten sepelvaltimotaudin riskitekijät –tutkimus: <http://youngfinnsstudy.utu.fi/suomeksi.html>

Pohjois-Suomen syntymäkohorttitutkimukset (NFBC): <http://www oulu.fi/kohortit/>

Suomalainen kaksostutkimus (FinnTwin): <http://wiki.helsinki.fi/display/twinstudy/>

Terveystieteen hoitoilmoitusrekisteri: <https://www.thl.fi/fi/tilastot/tietoa-tilastoista/rekisteriselosteet/terveydenhuollon-hoitoilmoitukset>

Terveys 2000 –tutkimus: <https://www.thl.fi/fi/tutkimus-ja-asiantuntijatyo/vaestotutkimukset/terveys-2000-2011/terveys-2000-tiiviisti>

The 1000 Genomes Browser, <http://browser.1000genomes.org/index.html>

LIITTEET

1 Tieteelliset julkaisut, kongressiabstractit sekä kurssit ja muu koulutus

1.1 Tieteelliset julkaisut

Lemmelä S, Solovieva S, Shiri R, Benner C, Heliövaara M, Kettunen J, Anttila V, Ripatti S, Perola M, Seppälä I, Juonala M, Kähönen M, Salomaa V, Viikari J, Raitakari OT, Lehtimäki T, Palotie A, Viikari-Juntura E, Husgafvel-Pursiainen K. Genome-Wide Meta-Analysis of Sciatica in Finnish Population. *PLoS One*. 2016 Oct 20;11(10):e0163877. doi: 10.1371/journal.pone.0163877.

Shiri R, Falah-Hassani K. The Effect of Smoking on the Risk of Sciatica: A Meta-analysis. *Am J Med* 2016;129(1):64-73.

Lallukka T, Viikari-Juntura E, Viikari J, Kähönen M, Lehtimäki T, Raitakari OT, Solovieva S. Early work-related physical exposures and low back pain in midlife: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Occup Environ Med*. 2017;74(3):163-168. doi: 10.1136/oemed-2016-103727.

Solovieva S, Pensola T, Kausto J, Shiri R, Heliövaara M, Burdorf A, Husgafvel-Pursiainen K, Viikari-Juntura E. Evaluation of the validity of job exposure matrix for psychosocial factors at work. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108987. doi: 10.1371/journal.pone.0108987.

Shiri R, Lallukka T, Karppinen J, Viikari-Juntura E. Obesity as a risk factor for sciatica: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;179(8):929-37.

Käsikirjoitukset valmisteilla:

Lemmelä S, Solovieva S ym., Association study of sciatica using a candidate gene approach in a large population-based study.

Shiri R ym., Lifestyle risk factors and the risk of hospitalization for sciatica: Findings of three population-based prospective cohort studies.

1.2 Kongressiabstractit

Lemmelä S, Solovieva S, Shiri R, Heliövaara M, Kettunen J, Anttila V, Perola M, Seppälä I, Juonala M, Kähönen M, Viikari J, Raitakari O, Lehtimäki T, Palotie A, Viikari-Juntura E, Husgafvel-Pursiainen K. Sciatica in Finnish study populations: role of low frequency variants. 5-9.5.2015. *The Biology of Genomes*, Cold Spring Harbour Laboratory, New York, USA.



Lemmelä S, Solovieva S, Shirī R, Heliövaara M, Viikari J, Raitakari O, Lehtimäki T, Viikari-Juntura E, Husgafvel-Pursiainen K. Candidate-gene association study of sciatica. 18-22.10.2014. Annual meeting, The American Society of Human Genetics, San Diego, California, USA.

Lemmelä S, Solovieva S, Shiri R, Seppälä I, Heliövaara H, Kähönen M, Juonala M, Viikari J, Raitakari O, Lehtimäki T, Viikari-Juntura E, Husgafvel-Pursiainen K. Genome-wide association analysis and meta-analysis of sciatica in two Finnish populations. 22-26.10 -2013. Annual meeting, The American Society of Human Genetics, Boston, Massachusetts, USA.

1.3 Tutkijavierailut

30.8-28.11.2014. Research visit, Stanley Center, Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, MA, USA and Analytic and Translational Genetics Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.

Erikoistutkija FT Susanna Lemmelän kolmen kuukauden tutkimusvierailu prof. Aarno Palotien ryhmään Broad-instituutissa perimänlaajuisten assosiaatioanalyysien tekemiseksi suomalaisista väestötöksistä sekä geneettiin analyysiin tarvittavien taitojen edelleen kartuttaminen kansainvälisessä tutkijayhteisössä.

1.4 Osallistuminen kansainvälisiin tieteellisiin kokouksiin sekä kansallisille ja kansainvälisille kursseille

1.4.1 Kansainväliset tieteelliset kokoukset

5.-9.5.2015. The Biology of Genomes, The Cold Spring Harbour Laboratory, New York, USA. Posterisitys: Lemmela S ym., Sciatica in Finnish study populations: role of low frequency variants.

18.-22.10.2014. Annual meeting, The American Society of Human Genetics, San Diego, California, USA. Posterisitys: Lemmelä S ym.: Candidate-gene association study of sciatica.

22.-26.10 2013. Annual meeting, The American Society of Human Genetics, Boston, Massachusetts, USA. Posterisitys: Lemmelä S y m., Genome-wide association analysis and meta-analysis of sciatica in two Finnish populations.

1.4.2 Kansalliset ja kansainväliset kurssit

26.1.-23.2.2016. R Programming, A web course, Johns Hopkins University.



4-5.2.2016. RNA-seq data analysis, CSC BioWeek, CSC –IT Center for Science Ltd, Espoo, Finland. RNA-seq data analysis from quality control and alignment to quantification and differential expression analysis.

3-4.2.2016. Using Taito cluster for high throughput data analysis, CSC BioWeek, CSC –IT Center for Science Ltd, Espoo, Finland. Introduction to the essential, practical computational tools for life science research, with a focus on the infrastructure provided by CSC.

1-2.2.2016. Introduction to R and Bioconductor, CSC Bio Week, CSC –IT Center for Science Ltd, Espoo, Finland.

2 Tutkimuksen julkaisemattomat tulokset

Luottamuksellinen, ei-julkinen raportti Työsuojelurahastolle.

Suomessa, kuten muuallakin Euroopassa, selkävaiivat ovat yleinen työikäisten tuki- ja liikuntaelinsairaus. Yksilöllisten ja työperäisten tekijöiden tiedetään olevan yhteydessä selkäsairauksiin. Yksilöllisistä tekijöistä perinnölliset tekijät ovat merkittäviä selkäsairauksissa, mutta niitä ei vielä tunneta kokonaisuudessaan kovin hyvin.

Yhteistyöhankkeemme tavoitteena oli soveltaa selkäsairauksiin, erityisesti iskiasoireyhtymään, nykyhetken ehkä käytetyintä geneettistä tutkimusmenetelmää, jolla voidaan tutkia sairastumisalttiutta mahdollisesti lisääviä perimän monimuotoisuuskohtia koko perimän laajuudelta. Tutkimuksen aineisto muodostui neljästä suomalaisesta väestötoksesta, joissa kaikissa on kattavat terveyteen ja elämäntapoihin liittyvät tiedot sekä myös perimänlaajuiset genomitiedot. Tutkimus tehtiin yhteistyössä Turun yliopistosta ja Turun yliopistollisesta sairaalasta, Tampereen yliopistosta ja Tampereen yliopistollisesta sairaalasta, Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksesta, Helsingin yliopistosta ja Suomen molekyyli lääketieteen instituuttista (FIMM) sekä Oulun yliopistosta olevien tutkimusryhmien kanssa.



Työsuojelurahasto
Arbetskyddsfonden
The Finnish Work Environment Fund

Työterveyslaitos
Arbetshälsoinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

PL 40, 00251 Helsinki

www.ttl.fi

ISBN 978-952-261-742-2 (nid.)

ISBN 978-952-261-741-5 (PDF)

