



Työterveyslaitos | Arbetshälsöinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

Yksilöllisten alttiustekijöiden merkitys rakennustyöntekijöiden vaikean asbestoosin ja emfyseeman synnyssä

**Ari Hirvonen
Emmi Tiili**





Työterveyslaitos | Arbetshälsoinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

Yksilöllisten alttiustekijöiden merkitys rakennustyöntekijöiden vaikean asbestoosin ja emfyseeman synnyssä

TUTKIMUSHANKKEEN LOPPURAPORTTI

Ari Hirvonen ja Emmi Tiili

Työterveyslaitos

Helsinki

Työterveyslaitos

Työympäristö

PL 40

00251 Helsinki

www.ttl.fi

© 2017 Työterveyslaitos ja kirjoittajat

Julkaisu on toteutettu Työsuojelurahaston tuella.

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

ISBN 978-952-261-715-6 (nid.)

ISBN 978-952-261-716-3 (PDF)

Juvenes Print 2017

TIIVISTELMÄ

Tausta. Aiemmat tutkimuksemme antoivat selkeitä viitteitä siitä, että joidenkin geenien monimuotoisuus voi vaikuttaa yksilölliseen alttiuteen sairastua asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyviin keuhkosairauksiin kuten asbestoosi ja emfyseema. Näiden tutkimusten jälkeen on tullut runsaasti uutta tietoa geenien toiminnallisista monimuotoisuuskohdista, mm. genomilaajuisista assosiaatiotutkimuksista. Tuloksien varmistamiseksi tulee kuitenkin tehdä kohdennettuja tapaus-verrokki tutkimuksia, joihin hyvin karakterisoitu aineistomme soveltuu erinomaisesti.

Tavoitteet. Hankkeen tavoitteena oli sekä aiempien alustavien löydöstemme varmistaminen että uusien asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyviin keuhkosairauksiin kytkeytyvien periytyvien alttiustekijöiden löytäminen.

Tutkimusasetelma, aineisto ja menetelmät. Tutkimusaineistomme koostui 951:sta asbestille ja tupakansavulle altistuneesta rakennustyöntekijästä, joille on tehty perusteelliset kliiniset ja radiologiset tutkimukset. Tutkittaviksi geneeiksi valittiin kirjallisuuteen ja senhetkiseen tietämykseen perustuen 33 mielenkiintoisinta hankkeessamme toistaiseksi tutkimatonta monimuotoisuuskohtaa 14 eri geenistä.

Tulokset. Tämän hankkeen tulokset tukevat selkeästi käsitystä, jonka mukaan joidenkin vierasaineineenvaihduntaan osallistuvien entsyymien, tulehdukseen ja luonnolliseen immuunivasteeseen liittyvien proteiinien sekä keuhkohtaumatautiin aiemmin liitettyjen geenien monimuotoisuus voi vaikuttaa riskiin sairastua asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyviin keuhkosairauksiin. Emfyseeman osalta tutkimus toi myös tietoa emfyseeman eri alatyypin syntymekanismeista.

Yhteenveto ja johtopäätökset. Tutkimus toi tärkeää uutta tietoa asbestoosin ja emfyseeman etiologiasta.

Tutkimuksen hyödyntäminen ja merkitys. Tutkimuksen tuottama uusi tietämys asbestoosin ja emfyseeman syntymekanismeista on tärkeää näiden sairauksien ehkäisemisessä ja kliinisiä hoitotoimenpiteitä suunniteltaessa. Lisäksi uuden tiedon avulla työntekijöitä voidaan suojella paremmin, kun se otetaan huomioon altistuneiden seurannassa. Terveystarkastukset voidaan myös suunnitella yksilöllisemmin ja ammattitauteja voidaan tunnistaa tarkemmin.

ABSTRACT

Background. Our previous studies have indicated that some genetic polymorphisms can affect the individual risk of developing asbestos exposure and tobacco smoking related pulmonary disorders like asbestosis and emphysema. Subsequently abundant new data has become available about functional gene polymorphisms, *e.g.*, from the genome-wide association studies. These results need, however, to be verified in targeted case-control studies. Our well characterized study population is very well suited for these kind of verification studies.

Aims of the study. The aims of the study were both to verify our preliminary findings and to find new inherited susceptibility factors for asbestos exposure and tobacco smoking related lung diseases.

Study design, materials and methods. Our study population consisted of 951 asbestos and tobacco smoke exposed construction workers who had undergone thorough clinical and radiological examinations. Based on the literature and the current knowledge 33 most interesting yet unexplored gene polymorphisms in 14 genes were selected to be included in the study.

Results. The results of the study give solid support to the idea that some polymorphisms of genes involved in the xenobiotic metabolism, inflammation, and innate immunity, as well as those earlier associated with the chronic obstructive pulmonary disorder, may modify the risk of developing lung diseases related to asbestos and tobacco smoke exposures. The findings concerning emphysema also shed light on the disease mechanisms of the different emphysema subtypes.

Summary and conclusions. The study provided important new information about the etiology of asbestosis and emphysema.

Significance of the study. The new knowledge yielded by the study about the underlying mechanisms of asbestosis and emphysema helps in preventing these diseases and in planning of the clinical care procedures. The workers can also be protected better when this information is considered in monitoring of the exposed workers. This knowledge also enables more individualized planning of medical examinations and more accurate identification of occupational diseases.



SISÄLLYS

1	Tausta	7
2	Tavoitteet	9
3	Tutkimusasetelma, aineisto ja menetelmät	10
3.1	Tutkimusasetelma ja aineisto	10
3.2	Tutkittavat geenit ja niiden monimuotoisuuskohdat.....	10
3.3	Geenianalysit.....	11
3.4	Tilastoanalysit	11
4	Tulokset	13
4.1	Radiologisten muutosten esiintyminen	14
4.2	Geenimuotojen ja keuhkomuutosten välinen yhteys	14
4.3	Haplotyyppien ja keuhkomuutosten välinen yhteys.....	14
5	Pohdinta	21
6	Johtopäätökset ja tulosten hyödyntäminen	22
	Lähteet	23



1 TAUSTA

Asbesti on ryhmä luonnosta saatavia kuitumaisia silikaattimineraaleja, jotka jakautuvat amfiboliasbestiin (krokidoliitti, amosiitti ja antofylliitti) ja serpentiiniasbestiin (krysotiili) ja joilla on ollut laajaa käyttöä rakentamisessa ja teollisuudessa.

Asbestialtistuksen tiedetään aiheuttavan useita keuhkosairauksia, kuten pahanlaatuista mesoteliomaa ja keuhkofibroosia. Tarkkaa mekanismia, jolla asbestikuidut vaurioittavat keuhkoja, ei tunneta, mutta siihen uskotaan liittyvän reaktiivisten happiyhdisteiden, sytokiinien ja muiden tekijöiden välittämä jatkuva tulehdustila [1,2]. Reaktiivisia happiyhdisteitä syntyy asbestikuitujen ja happimolekyylien sekä fagosyyttisten solujen välisessä vuorovaikutuksessa [3]. Myös tupakansavu sisältää näitä yhdisteitä, ja se lisää hapettavia aineita vapauttavien tulehdussolujen määrää keuhkoputkissa [4].

Keuhkolaajentuma eli emfyseema on pitkäaikaisiin keuhkosairauksiin luettava tila, joka usein kehittyy tupakoinnin seurauksena osana keuhkohtaumatautia (COPD). Emfysemalle on ominaista keuhkorakkuloiden väliseinien tuhoutuminen ja elastisen rakenteen häviäminen [5]. Se jakautuu useaan alatyppiin, jotka voidaan erottaa radiologisista menetelmistä, kuten ohutleikekerroskuvauksella (HRCT) [6,7].

HRCT-tekniikalla päästään hyviin tuloksiin myös asbestin aiheuttaman keuhkofibroosin eli asbestoosin tunnistamisessa ja sen vaikeusasteen määrittämisessä [8,9]. Asbestoosi syntyy asbestikuitujen tunkeutuessa keuhkokudokseen, minkä seurauksena keuhkoihin kertyy tulehdussoluja ja ylimääräistä sidekudosta [10].

Asbestikuitujen tiedetään edistävän myös keuhkopussin plakkien syntymistä. Plakit ovat tarkkarajaisia keuhkokudoksen paksuuntumia, jotka saattavat ajan myötä kalkkeutua. Asbestialtistuksesta riippumattomat plakit ovat yleisiä normaaliväestössä [11].

Sekä asbestoosi että emfyseema altistavat keuhkokudoksen toiminnalliselle häiriölle, joka kummassakin sairauksessa kehittyy omanlaisella mekanisillaan. Emfyseemassa keuhkojen ilmamäärä lisääntyy, kun taas asbestoosissa keuhkotilavuus pienenee keuhkokudoksen fibroosin seurauksena [12, 13]. Yhteistä molemmille sairauksille on keuhkokudoksen toiminnan häiriön aiheuttama diffuusiokapasiteetin (DLCO) pieneneminen.

Selvitimme vuosina 2005-2006 Työsuojelurahaston tuella (hanke nro 105091) kuuden eri vierasaineiden metaboliaan osallistuvan entsyymin geenin monimuotoisuuden (single nucleotide polymorphism; SNP) ja asbestialtistumiseen liittyvien keuhkosairauksien esiintyvyyden välistä yhteyttä asbestille altistuneilla työntekijöillä. Tutkimusaineisto koostui 589 asbestille altistuneesta rakennustyöntekijästä, jotka olivat käyneet HRCT-seulatutkimuksessa vuosina 1995-1998.

Vuonna 2010 toteutetussa jatkohankkeessa (hanke 109374) tutkimus laajennettiin sisältämään useiden tulehdukseen liittyvien proteiinien, kuten sidekudosta muokkaavien entsyymien, luonnolliseen immuunivasteeseen liittyvien proteiinien, joidenkin tulehdusvälittäjäaineiden sekä keuhkohtaumatautiin aiemmin liitettyjen proteiinien eri geenimuotojen vaikutusta asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyvien keuhkomuutosten synnyssä. Tutkimusaineiston kokoa ja määritettävien geenimuotojen määrää kasvatettiin selkeästi aiempaan hankkeeseen verrattuna, mikä tarjosi mahdollisuuden sekä aiempien alustavien löydösten varmistamiseen, että uusien asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyvien keuhkosairauksien syntyyn vaikuttavien alttiustekijöiden löytämiseen.

Aiempien tutkimustemme tulokset [14-18] osoittivat, että vierasaineiden muokkaamiseen osallistuvien proteiinien perinnöllisellä muuntelulla on vaikutusta asbesti- ja tupakka-altistumiseen liittyvien hyvänlaatuisten keuhkomuutosten kehittymiseen. Tärkeä tätä näkemystä tukeva löydös liittyi GSTT1-entsyymiin, jonka geenipuutoksen havaittiin altistavan sekä vaikealle asbestoosille ja emfyseemalle että kaasujenvaihtokapasiteetin alenemiselle. Lisäksi GSTM3-entsyymin geenin tietyn muodon havaittiin olevan yhteydessä alentuneeseen keuhkotoimintaan.

Löydösten perusteella myös luonnolliseen immunitettiin liittyvillä proteiineilla ja geneilla saattaa olla tärkeä rooli asbestialtistuksen aiheuttaman vasteen kehittämisessä. Tätä tuki havainto inflammasomikompleksin keskeisen osan, NLRP3:n, erään geenimuodon yhteydestä keuhkokudoksen fibroosiin. Toisen kompleksin osan, CARD8:n, geenin tietty muoto taas liitettiin keuhkopussin plakkien paksuuteen.

Eri emfyseematyyppeiden ja keuhkotoiminnan häiriöiden kehittymiseen liittyviä muotoja löydettiin lisäksi useista tukikudoksen hajottamiseen liittyvien proteiinien (SERPINE2, MMP9 ja TIMP2) ja sytokiiniin (TNF ja TGFB1) geeneistä. Esimerkiksi proteiinien hajottamista rajoittavan SERPINE2:n tietty geenimuoto liitettiin panlobulaariseen emfyseemaan ja proteiineja hajottavan MMP9:n ja tulehdussytokiini TGFB1:n geenimuodot sentrilobulaariseen emfyseemaan. Nämä havainnot tukivat näkemystä, jonka mukaan tukikudosten hajottaminen liittyy keskeisesti hyvänlaatuisten keuhkomuutosten kehittymiseen tupakansavulle altistuneilla, ja lisäksi ne selventävät rakenteellisesti erilaisten emfyseematyyppeiden synty-miseen johtavia tekijöitä.

2 TAVOITTEET

Geenitieto lisääntyy jatkuvasti ja antaa aihetta hankkeemme jatkotutkimuksille sitä mukaa, kun hankkeelle olennaisten geenien toiminnallisista monimuotoisuuskohdista saadaan lisätietoa. Aiempien tutkimusten jälkeen onkin tullut runsaasti uutta tietoa mm. genomilaajuisista assosiaatiotutkimuksista (GWAS). Näiden tutkimusten tuloksien varmistamiseksi tulee kuitenkin tehdä kohdennettuja tapaus-verrokki tutkimuksia. Hankkeemme yhtenä tavoitteena oli tehdä tällainen tutkimus hyvin karakterisoidussa asbestille ja tupakansavulle altistuneista rakennustyöntekijöistä koostuvassa aineistossamme. Lisäksi tutkimme hankkeessamme joitakin aiemmista tutkimuksista pois jääneitä monimuotoisuuskohtia, tavoitteena saada näin parempi kokonaiskuvan yksilöllisten tekijöiden merkityksestä asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyvissä keuhkomuutoksissa.

Tutkimuksen tuoma uusi tieto asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyvien sairauksien syntymekanismeista on tärkeää näiden sairauksien ehkäisemisessä ja kliinisiä hoitotoimenpiteitä suunniteltaessa. Pyrkimyksenämme oli, että hankkeen tulosten avulla työntekijöitä voitaisiin suojella paremmin mm. ottamalla tulokset huomioon altistuneiden seurannassa. Terveystarkastusten suorittamisenkin toivottiin voitavan suunnitella yksilöllisemmin ja ammattitauteja tunnistettavan tarkemmin. Lisäksi työlääketeieteellisesti merkittävät havainnot oli tarkoitus sisällyttää työterveyslääkäreiden koulutukseen ja näitä toivottiin voitavan soveltaa ammattitautidiagnostiikassa.

Tutkimuksemme tuloksia uskottiin voitavan hyödyntää myös nanokuitujen terveyshaittojen selvittämisessä. Aiemmin on nimittäin uutisoitu (esim. Daily Mail 24.8.2012), että nanokuidut voivat hengitettäessä olla yhtä vaarallisia kuin asbesti. Tämä perustuu tutkimuksiin, joiden mukaan pitkät ja jäykät moniseinäisten nanoputkien kimppujen muodostamat kuidut aiheuttavat hiirten keuhkoissa asbestiin rinnastuvia vaikutuksia [19].

Hankkeen tuloksia oli tarkoitus hyödyntää myös kahdessa Helsingin yliopistoon valmistella olleessa opinnäytetyössä.

3 TUTKIMUSASETELMA, AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Tutkimusasetelma ja aineisto

Tutkimusaineisto koostui 951:sta asbestille ja tupakansavulle altistuneesta rakennustyöntekijästä, joille on tehty huolelliset kliiniset ja radiologiset tutkimukset Työterveyslaitoksella vuosina 1996-1997 (nk. ASBE-projekti) ja 2003-2004 (nk. ASSE-projekti). Tutkittavista 352:lla on todettu keuhkojen emfyseemamuutoksia ja 750:lla fibroottisia muutoksia. Kaikista työntekijöistä on kliinisten, radiologisten ja hengitysfysiologisten tutkimuksien yhteydessä kerätty verinäyte, josta on aiemmin eristetty DNA geenianalyseja varten.

3.2 Tutkittavat geenit ja niiden monimuotoisuuskohdat

Tutkittavaksi valittiin kirjallisuuteen ja senhetkiseen tietämykseen perustuen 33 tutkittavien keuhkomuutosten suhteen mielenkiintoisinta ja hankkeessamme toistaiseksi tutkimatonta monimuotoisuuskohtaa 14 eri geenistä (Taulukko 1).

ADRB2 (beta2-adrenergic receptor) geeni on yksi tutkituimmista mm. COPD:n kandidaattigeeneistä, mutta tulokset ovat toistaiseksi olleet hyvin ristiriitaisia [20-24]. Toisaalta *SOX5* (sex-determining region Y-box 5) geenin ja COPD:n välisestä yhteydestä on raportoitu mielenkiintoisia havaintoja [25].

GCL osallistuu glutamaatin ja glutationin metaboliaan ja sen indusoitumisen on osoitettu olevan tärkeää vasteessa moneen soluun kohdistuvaan ulkopuoliseen hyökkäykseen. SOD3 puolestaan on pääasiallinen solunulkoinen antioksidanttientsyymi [26].

Tutkimuksemme aiemmassa vaiheessa kiinnostuksen kohteena olleen *SERPINE2* (serpin family E, member 2) geenin [27,28] lisäksi SNP:t kahdessa muussa antiproteaaseja koodaavassa geenissä, *SERPINA1* (serpin family A, member 1) ja *SERPINA3* (serpin family A, member 3), ovat liitetty COPD:n riskiin. Erityisen mielenkiintoinen on *SERPINA1*, jonka kuudesta SNP:stä koostuva haplotyyppi on yhdistetty jopa 50-kertaiseen COPD:n riskiin [29].

Tioredoksiini (TXN) osallistuu oksidatiivisen stressin torjuntaan korjaamalla reaktiivisten happivälituotteiden hapettamia proteiineja ja sen on osoitettu suojaavan soluja oksidatiiviselta stressiltä ja solukuolemalta. Kohonneiden TXN ja tioredoksiini reduktasi (TXNRD1) -ekspressiotasojen ja tupakoinnin välille on löydetty yhteys [30,31].

Interferoni-gamma-sytokiinin, jolla on tärkeä rooli immuunivasteissa, säätelämät geenilmentymät välittyvät suurilta osin STAT1-transkriptiotekijän kautta, jonka geenin monimuotoisuus on yhdistetty COPD:n riskiin [32].

Viimeaikaiset GWAS-tutkimukset ovat ehdottaneet tiettyjen BICD1 (bicaudal D1), HHIP (hedgehog interactive protein), CHRNA3/5 (alpha-nicotinic acetylcholine receptor), FAM13A (family with sequence similarity 13, member A) sekä IL6R (interleukin 6 receptor) geenimuotojen vaikuttavan COPD:n ja/tai emfyseeman syntyyn [33-36].

3.3 Geenianalyysit

Suurin osa geenianalyyseistä suoritettiin TaqMan® OpenArray® Genotyping laitteistolla (BioTrove Inc., Woburn, MA (Taulukko 1), käyttäen levyformaattia, joka mahdollistaa kuu-dentoista monimuotoisuuskohdan tutkimisen yhtäaikaisesti 144 näytteestä.

CHRNA3/5-geenin rs1051730 SNP, *HHIP*-geenin rs6537296 SNP ja *TXN*-geenin rs1049927 SNP analysoitiin TaqMan® SNP Genotyping Assay:lla (Taulukko 1) käyttäen Applied Biosystems'in (Foster City, CA, USA) 7500 Real-Time PCR systeemiä, kun taas *GCL*-geenin rs41303970 SNP:n ja *IL6R*-geenin rs1800795 SNP:n tutkimisessa käytettiin pyro-sekvensointimenetelmää.

3.4 Tilastanalyysit

Otoksen edustavuutta koko väestöstä testattiin määrittämällä tutkimuspopulaation genotyypijakaumien poikkeamaa Hardy-Weinberg tasapainosta χ^2 -testiä käyttäen.

Keuhkoista mitattujen muuttujien ja radiologisten muutosten riippuvuutta eri geenien monimuotoisuuskohdista tarkasteltiin monimuuttuja-analyyysillä (lineaarinen ja logistinen regressio).

Erityyppisten keuhkomuutosten yhteyttä tarkasteltiin yksittäisiin monimuotoisuuskohtiin ja haplotyyppihin nähden laskemalla niille todennäköisyydet (OR) ja 95 % luottamusvälit (95% CI), jotka vakioitiin iän, sukupuolen, askivuosien sekä asbestille altistumisvuosien suhteen.

Lähekkäin esiintyvien SNP:n esiintymistä haplotyyppimäisinä blokkeina tutkittiin Haplo-view-ohjelmalla (versio 4.2) ja analyyseissä käytetyt haplotyyppit määriteltiin ja analysoitiin tilastollisesti SNPStats-ohjelmalla.

Jatkoanalyyseissa radiologiset muutokset luokiteltiin kolmella tavalla: 1) radiologisia muutoksia on tai ei ole; 2) radiologiset muutokset ovat lieviä (muuttujan arvo on alle 1, paitsi emfyseeman summamuuttuja alle 2) tai niitä ei ole; 3) radiologiset muutokset ovat vakavia (muuttujan arvo on yli 1, paitsi emfyseeman summamuuttuja yli 2) tai niitä ei ole.

Tulosten tilastollisessa tarkastelussa käytettiin SPSS for Windows -ohjelmaa (versio 23.0).

Taulukko 1. Hankkeessa tutkitut geenien monimuotoisuuskohdat.

Geeni	SNP	MAF (CEU)	Open Array ID
<i>ADRB2</i> (beta2-adrenergic receptor)	rs1042713	0.4	C_2084764_20
	rs1042717	0.2	C_2084766_10
<i>AGPHD1</i> (hydroxyllysine kinase)	rs8034191	0.4	C_479126_10
<i>BICD1</i> (bicaudal D1)	rs10844154	0.4	C_32130184_10
	rs161976	0.4	C_27227834_10
	rs2630578	0.2	C_3064766_10
<i>CHRNA 3/5</i> (alpha nicotinic acetylcholine receptor)	rs1051730	0.4	C_9510307_20
<i>FAM13A</i> (family with sequence similarity 13, member A)	rs2869967	0.4	C_15837681_10
	rs6830970	0.3	C_29103207_10
	rs7671167	0.5	C_11443656_10
<i>GCL</i> (glutamate-cysteine ligase)	rs2100375	0.3	C_16119915_10
	rs41303970	0.2	-
	rs17883901	0.1	C_58724537_10
<i>HHIP</i> (hedgehog interacting protein)	rs12504628	0.4	C_1172355_10
	rs1828591	0.4	C_11482211_10
	rs13118928	0.4	C_11375931_20
	rs6537296	0.4	C_2968767_10
<i>IL6R</i> (interleukine 6 receptor)	rs1800795	0.5	-
	rs10499563	0.2	C_30370235_20
<i>SERPINA1</i> (serpin family A, member 1)	rs6647	0.2	C_1260328_20
	rs11832	0.4	C_9596642_40
	rs17580	0.05	C_594695_20
	rs709932	0.1	C_2985146_20
	rs8004738	0.4	C_2985132_20
<i>SERPINA3</i> (serpin family A, Member 3)	rs4934	0.5	C_2188895_10
	rs1884082	0.5	C_148866_10
	rs8004988	0.3	C_2188899_10
<i>SOD3</i> (superoxide dismutase-3)	rs8192287	0.06	C_2668725_10
	rs1799895	0.03	C_2307506_10
<i>SOX5</i> (sex-determining region Y-box 5)	rs11046966	0.3	C_31578395_10
<i>STAT1</i> (signal transducer and activator of transcription 1)	rs13010343	0.1	C_1737197_10
<i>TXN</i> (Thioredoxin)	rs1049927	0.4	C_8780312_10
	rs2776	0.4	C_3194436_10

4 TULOKSET

Työntekijöiden tutkitut ominaisuudet on esitetty taulukossa 2. Suurin osa tutkittavista oli joko entisiä tai nykyisiä tupakoijia (85.8 %) ja lähes kaikki heistä olivat miehiä (98.3 %). Työntekijöiden keuhkojen toimintakyvyssä oli havaittavista selkeää alenemaa erityisesti maksimaalisen uloshengitysvirtauksen (MEF50) osalta (65.9 % oletetusta).

Taulukko 2. Työntekijöiden tutkitut ominaisuudet.

	Keskiarvo (SD) tai n (%)
Ikä, vuosia	63.2 (7.3)
Miesten osuus työntekijöistä	935 (98.3)
Tupakointihistoria	
Ei koskaan tupakoineita	135 (14.2)
Entisiä tupakoijia	595 (62.6)
Nykyisiä tupakoijia	221 (23.2)
Askivuodet *	20.4 (16.7)
Asbestialtistumisvuodet (n=943)	23.9 (10.7)
Emfyseemaluokitus (n=352)**	2.00 (2.38)
Sentrilobulaarinen (n=228)	1.23 (1.01)
Paraseptaalinen (n=170)	1.00 (0.91)
Panlobulaarinen (n=168)	0.93 (0.87)
Emfyseemarakkula (n=126)	0.70 (0.77)
Fibroosin pisteytys (n=750)	0.92 (0.66)
Keuhkojen toiminta	
FEV ₁ (n=922)	83.4 (18.6)
FVC (n=917)	88.9 (16.4)
FEV ₁ /FVC suhde (n=915)	93.5 (12.9)
MEF50 (n=923)	65.9 (29.5)

FEV₁ =ulos puhallettu ilma täyteen vedetyistä keuhkoista ensimmäisen sekunnin aikana (% oletetusta); FVC = nopea vitaalikapasiteetti (% oletetusta); FEV₁/FVC suhde = FEV₁/FVC x 100; MEF50 = maksimaalinen uloshengitysvirtaus 50 % FVC:lla (% oletetusta); SD = keskihajonta, n = 951 jollei muuta mainita.

*Tupakointimäärää, joka kertyy, jos yhden vuoden ajan polttaa yhden askin tupakkaa päivässä tai esim. puolen vuoden ajan polttaa kaksi askia päivässä.

**Henkilöt joiden emfyseematyypin pisteytyssumma > 0.

4.1 Radiologisten muutosten esiintyminen

Jonkin asteisia radiologisia muutoksia esiintyi suurimmalla osalla asbestoosia sairastavista (78.2 %) ja noin joka kolmannella (37.0 %) emfyseemaa sairastavista työntekijöistä (Taulukko 3). Suurin osa näistä muutoksista oli lieviä molemmissa ryhmissä.

Taulukko 3. Radiologisten muutosten jakautuminen.

	Radiologisten muutosten määrä (%)			
	Ei muutoksia	Mikä tahansa	Lievät	Patologiset
Asbestoosi	207 (21.8)	744 (78.2)	662 (69.6)	82 (8.6)
Emfyseema	599 (63.0)	352 (37.0)	231 (24.3)	121 (12.7)
Sentrilobulaarinen	723 (76.0)	228 (24.0)	105 (11.0)	123 (13.0)
Paraseptaalinen	781 (82.1)	170 (17.9)	94 (9.9)	76 (8.0)
Panlobulaarinen	783 (82.3)	168 (17.7)	109 (11.5)	59 (6.2)
Emfyseemarakkula	826 (86.9)	125 (13.1)	90 (9.4)	35 (3.7)

4.2 Geenimuotojen ja keuhkomuutosten välinen yhteys

Lineaarinen regressioanalyysi ei paljastanut mitään tilastollisesti merkitsevää muutosta tutkittujen geenimuotojen ja asbestoosin välillä. Sekä emfyseeman (Taulukko 4) että keuhko- toimintojen (Taulukko 5) osalta sen sijaan löydettiin yhteys useisiin eri geenimuotoihin. Nämä geenimuodot valittiin logistisella regressioanalyysillä suoritettaviin jatkoanalyysiin, jotka paljastivat lukuisia yhteyksiä ao. geenimuotojen ja asbestoosi- ja emfyseemamuutosten välillä (Taulukko 6). Huomionarvoista on, että lähes kaikki tilastollisesti merkitsevät yhteydet liittyivät patologisiin muutoksiin.

4.3 Haplotyyppien ja keuhkomuutosten välinen yhteys

Haplotyyppianalyysit paljastivat myös useita tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä haplotyyppien ja asbestoosi- ja emfyseemamuutosten välillä (Taulukko 7). Erityisen voimakas yhteys löydettiin yhden *SERPINA3* rs1884082 ja rs4934 haplotyyppin (TG) ja patologisten radiologisten muutosten välillä (OR 5.33, 95% CI 1.43-19.95) asbestipotilaiden joukossa. Hyvin kiinnostava oli havainto, jonka mukaan kaikki haplotyyppivaikutukset liittyivät patologisten muutosten lisääntyneeseen esiintyvyyteen asbestipotilaiden joukossa mutta vähentyneeseen esiintyvyyteen emfyseemapotilaiden joukossa.



Taulukko 4. Geenimuotojen ja emfyseemamuutosten välinen yhteys.

Fenotyyppi	Geeni	Polymorfia	p-arvo*
Kaikki	<i>AGPHD1</i>	rs8034191	0.002
	<i>CHRNA3/5</i>	rs1051730	0.001
	<i>SERPINA1</i>	rs709932	0.017
	<i>SOD3</i>	rs8192287	0.042
Sentrilobulaarinen	<i>AGPHD1</i>	rs8034191	<0.001
	<i>CHRNA3/5</i>	rs1051730	<0.001
	<i>HHIP</i>	rs13118928	0.020
	<i>HHIP</i>	rs12504628	0.028
	<i>HHIP</i>	rs1828591	0.025
	<i>HHIP</i>	rs6537296	0.023
	<i>SERPINA1</i>	rs709932	0.028
Panlobulaarinen	<i>SERPINA1</i>	rs709932	0.048
	<i>SOD3</i>	rs8192287	0.027
Paraseptaalinen	<i>AGPHD1</i>	rs8034191	0.013
	<i>CHRNA3/5</i>	rs1051730	0.004
	<i>SERPINA1</i>	rs709932	0.023
	<i>SOD3</i>	rs8192287	0.019
Emfyseemarakkulat	<i>BICD1</i>	rs10844154	0.021

*Lineaarinen regressioanalyysi iän, sukupuolen, asbestialtistumisen ja tupakkavuosien mukaan vakioituna.

Taulukko 5. Geenimuotojen ja keuhkotoimintojen välinen yhteys.

Fenotyyppi	Geeni	Polymorfia	p-arvo
FEV1	<i>TXN</i>	rs1049927	0.028
FEV1/FVC suhde	<i>AGPHD1</i>	rs8034191	0.032
	<i>CHRNA3/5</i>	rs1051730	0.010
MEF50	<i>HHIP</i>	rs12504628	0.026
	<i>HHIP</i>	rs1828591	0.025
	<i>HHIP</i>	rs6537296	0.023
	<i>HHIP</i>	rs13118928	0.020

*Lineaarinen regressioanalyysi iän, sukupuolen, asbestialtistumisen ja tupakkavuosien mukaan vakioituna.



Taulukko 6. Geenimuotojen ja asbestoosi- ja emfyseemamuutosten välinen yhteys.

Fenotyyppi	Geenimuoto	OR (95% CI)		
		Radiologiset muutokset	Lievät muutokset	Patologiset muutokset
Asbestoosi	<i>ADRB2</i> rs1042713			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	1.36 (0.97-1.91)	1.32 (0.93-1.86)	2.00 (1.07-3.76)
	<i>SOD</i> rs8192287			
	GG	1.0	1.0	1.0
	GT	1.42 (0.70-2.89)	1.32 (0.64-2.72)	3.30 (1.13-9.66)
Kaikki emfyseemat	<i>AGPHD1</i> rs8034191			
	TT	1.0	1.0	1.0
	CT tai CC	1.26 (0.94-1.69)	1.06 (0.76-1.47)	1.95 (1.23-3.08)
	<i>CHRNA3/5</i> rs1051730			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	1.20 (0.90-1.60)	1.01 (0.73-1.40)	1.90 (1.21-2.97)
	<i>HHIP</i> rs13118928			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	1.00 (0.71-1.40)	0.79 (0.55-1.14)	1.92 (1.07-3.43)
	<i>HHIP</i> rs12504628			
	CC	1.0	1.0	1.0
	CT tai TT	1.00 (0.71-1.40)	0.78 (0.54-1.13)	1.96 (1.10-3.51)
	<i>HHIP</i> rs1828591			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	0.95 (0.68-1.32)	0.73 (0.51-1.05)	1.96 (1.10-3.49)
	<i>SERPINA1</i> rs709932			
	CC	1.0	1.0	1.0
	CT tai TT	1.59 (1.13-2.24)	1.55 (1.06-2.28)	1.68 (1.02-2.77)
Sentrilobulaarinen	<i>AGPHD1</i> rs8034191			
	TT	1.0	1.0	1.0
	CT tai CC	1.61 (1.15-2.24)	1.19 (0.78-1.84)	2.22 (1.42-3.49)

Taulukko 6. Geenimuotojen ja asbestoosi- ja emfyseemamuutosten välinen yhteys (jatkuu)

Fenotyyppi	Geenimuoto	OR (95% CI)		
		Radiologiset muutokset	Lievät muutokset	Patologiset muutokset
	<i>CHRNA3/5</i> rs1051730			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	1.49 (1.07-2.06)	1.20 (0.79-1.84)	1.91 (1.23-2.95)
	<i>HHIP</i> rs13118928			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	1.55 (1.04-2.30)	1.32 (0.79-2.21)	1.94 (1.12-3.37)
	<i>HHIP</i> rs12504628			
	CC	1.0	1.0	1.0
	CT tai TT	1.59 (1.07-2.38)	1.42 (0.84-2.39)	1.88 (1.09-3.22)
	<i>HHIP</i> rs1828591			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	1.48 (1.00-2.19)	1.25 (0.76-2.05)	1.87 (1.09-3.21)
	<i>SERPINA1</i> rs709932			
	CC	1.0	1.0	1.0
	CT tai TT	1.62 (1.12-2.35)	1.54 (0.95-2.49)	1.73 (1.08-2.79)
	<i>SOD</i> rs8192287			
	GG	1.0	1.0	1.0
	GT	1.85 (1.04-3.28)	1.69 (0.80-3.59)	2.06 (1.01-4.23)
Panlobulaarinen	<i>ADRB2</i> rs1042713			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	0.85 (0.59-1.23)	1.12 (0.71-1.77)	0.52 (0.30-0.92)
	<i>AGPHD1</i> rs8034191			
	TT	1.0	1.0	1.0
	CT tai CC	1.36 (0.96-1.94)	1.14 (0.75-1.73)	2.03 (1.13-3.64)
Paraseptaalinen	<i>AGPHD1</i> rs8034191			
	TT	1.0	1.0	1.0
	CT tai CC	2.04 (1.40-2.98)	1.93 (1.19-3.13)	2.30 (1.35-3.92)

Taulukko 6. Geenimuotojen ja asbestoosi- ja emfyseemamuutosten välinen yhteys (jatkuu)

Fenotyyppi	Geenimuoto	OR (95% CI)		
		Radiologiset muutokset	Lievät muutokset	Patologiset muutokset
	<i>CHRNA3/5</i> rs1051730			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	2.10 (1.45-3.05)	1.93 (1.20-3.10)	2.47 (1.45-4.21)
	<i>HHIP</i> rs13118928			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	1.77 (1.12-2.79)	1.32 (0.77-2.28)	2.94 (1.40-6.20)
	<i>HHIP</i> rs12504628			
	CC	1.0	1.0	1.0
	CT tai TT	1.65 (1.06-2.59)	1.19 (0.70-2.03)	2.94 (1.40-6.21)
	<i>HHIP</i> rs1828591			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	1.69 (1.08-2.63)	1.21 (0.72-2.06)	2.99 (1.42-6.30)
	<i>SERPINA1</i> rs709932			
	CC	1.0	1.0	1.0
	CT tai TT	1.56 (1.04-2.34)	1.14 (0.66-1.97)	2.16 (1.28-3.66)
	<i>SOD</i> rs8192287			
	GG	1.0	1.0	1.0
	GT	2.04 (1.12-3.71)	1.37 (0.60-3.13)	2.73 (1.30-5.71)
Emfyseemarakkula	<i>ADRB2</i> rs1042713			
	GG	1.0	1.0	1.0
	AG tai AA	0.93 (0.61-1.40)	1.39 (0.83-2.32)	0.38 (0.19-0.77)

*Logistinen regressioanalyysi iän, sukupuolen, asbestialtistumisen ja tupakkavuosien mukaan vakioituna.



Taulukko 7. Haplotyyppien ja asbestoosi- ja emfyseemamuutosten välinen yhteys.

Fenotyyppi	Haplotyyppi	OR (95% CI)			
		Radiologiset muutokset	Lievät muutokset	Patologiset muutokset	
Asbestoosi	<i>SERPINA3</i> rs1884082 ja rs4934				
	TA	1.0	1.0	1.0	
	GG	1.02 (0.81-1.29)	1.00 (0.79-1.27)	1.17 (0.77-1.77)	
	TG	2.42 (0.93-6.30)	2.25 (0.86-5.90)	5.33 (1.43-19.95)	
	<i>IL6</i> rs10499563 ja rs1800795				
	TG	1.0	1.0	1.0	
	TC	0.89 (0.69-1.14)	0.90 (0.70-1.16)	0.76 (0.47-1.21)	
	CC	1.13 (0.79-1.62)	1.07 (0.74-1.55)	1.90 (1.05-3.45)	
	Kaikki emfyseemat	<i>BICD1</i> rs161976 ja rs10844154			
		GC	1.0	1.0	1.0
AA		0.94 (0.75-1.17)	0.88 (0.68-1.14)	0.95 (0.69-1.31)	
AC		0.86 (0.55-1.34)	1.12 (0.69-1.80)	0.40 (0.18-0.89)	
GA		0.96 (0.57-1.63)	1.18 (0.67-2.09)	0.58 (0.23-1.46)	
<i>IL6</i> rs10499563 ja rs1800795					
TG		1.0	1.0	1.0	
TC		0.86 (0.68-1.08)	0.96 (0.74-1.25)	0.65 (0.46-0.93)	
CC		1.11 (0.82-1.50)	1.22 (0.87-1.70)	0.93 (0.59-1.46)	
Sentrilobulaarinen		<i>BICD1</i> rs161976 ja rs10844154			
	GC	1.0	1.0	1.0	
	AA	0.94 (0.75-1.17)	0.88 (0.68-1.14)	0.95 (0.69-1.31)	
	AC	0.86 (0.55-1.34)	1.12 (0.69-1.80)	0.40 (0.18-0.89)	
	GA	0.96 (0.57-1.63)	1.18 (0.67-2.09)	0.58 (0.23-1.46)	

Taulukko 7. Haplotyyppien ja asbestoosi- ja emfyseemamuutosten välinen yhteys (jatkuu).

Fenotyyppi	Haplotyyppi	OR (95% CI)		
		Radiologiset muutokset	Lievät muutokset	Patologiset muutokset
	<i>IL6</i> rs10499563 ja rs1800795			
	TG	1.0	1.0	1.0
	TC	0.74 (0.55-0.98)	0.68 (0.48-0.96)	0.82 (0.53-1.27)
	CC	1.31 (0.93-1.85)	1.41 (0.95-2.10)	1.14 (0.66-1.98)
	<i>SERPINA1</i> rs17580, rs6647, rs8004738, rs709932 ja rs11832			
	TAGCT	1.0	1.0	1.0
	TGACC	0.85 (0.57-1.28)	1.16 (0.70-1.94)	0.39 (0.16-0.95)
	TAACT	1.44 (0.90-2.21)	1.76 (0.98-3.16)	1.00 (0.49-2.05)
	TAACC	1.20 (0.75-1.92)	1.10 (0.58-2.10)	1.51 (0.83-2.74)
	TGGCT	0.87 (0.49-1.53)	0.77 (0.37-1.64)	0.81 (0.35-1.91)
	TAGCC	1.26 (0.67-2.37)	1.09 (0.45-2.67)	1.26 (0.53-2.98)
	TAGTC	2.05 (1.14-3.69)	2.51 (1.22-5.18)	1.49 (0.70-3.16)
	TAATC	1.44 (0.80-2.60)	0.84 (0.29-2.45)	2.12 (1.04-4.33)
Paraseptaalinen	<i>IL6</i> rs10499563 ja rs1800795			
	TG	1.0	1.0	1.0
	TC	0.75 (0.56-1.00)	0.92 (0.65-1.31)	0.60 (0.39-0.91)
	CC	0.96 (0.67-1.39)	0.82 (0.50-1.36)	1.11 (0.69-1.80)
Emfyseemarakkula	<i>ADRB2</i> rs1042713 ja rs1042717			
	AG	1.0	1.0	1.0
	GG	1.19 (0.88-1.60)	0.99 (0.70-1.39)	1.96 (1.12-3.43)
	GA	0.73 (0.47-1.13)	0.55 (0.33-0.94)	1.41 (0.67-2.98)

5 POHDINTA

On arvioitu, että Suomessa noin 200 000 työntekijää on altistunut asbestille ja asbestista aiheutunutta ammattitautia sairastaa noin 10 000 henkilöä. Vuosittain asbestin aiheuttamiin ammattitauteihin kuolee noin 100 henkilöä.

Vakavien asbestisairauksien esiintyminen on nyt suurimmillaan, sillä viime vuosikymmeninä tapahtunut asbestialtistuminen näkyy parhaillaan sairastuvuudessa. Tämä johtuu siitä, että asbestisairauksissa tyypillistä on pitkä viive (jopa 40 vuotta) asbestille altistumisen ja sen seurauksena syntyvien sairauksien toteamisen välillä.

Vaikka asbestin uusiokäyttö, maahantuonti ja kauppa on ollut kiellettyä vuodesta 1994 alkaen, asbestille voi edelleenkin altistua vanhojen rakennusten korjaus- ja saneeraus- töissä, sillä useimmissa 1950–1980-luvuilla rakennetuissa taloissa on käytetty asbestia. Sen vuoksi on edelleen hyvin tärkeää hankkia uutta tietoa asbestialtistumiseen liittyvien sairauksien syntymekanismeista näiden sairauksien ehkäisemisen ja kliinisten hoitotoimenpiteiden suunnittelun tueksi.

Huomionarvoista on todeta, että kaikki asbestille työssään altistuneet eivät kuitenkaan sairastu asbestin aiheuttamiin sairauksiin. Hankkeemme tulokset tukevat selkeästi käsitystä, jonka mukaan tähän vaikuttavat osaltaan yksilölliset perityt tekijät. Samoin ne tukevat käsitystä, jonka mukaan geneettisillä tekijöillä on merkitystä myös tupakointiin liittyvien sairauksien kehittämisessä. Asbestille altistuneen olisikin erityisen tärkeää lopettaa tupakointi, koska näin hän pystyy oleellisesti vähentämään keuhkosityövän vaaraa. Tupakoivien asbestityöntekijöiden keuhkosityövän riski voi olla jopa 20–50-kertainen tupakoimattomiin asbestille altistumattomiin verrattuna. Tietyn geeniperimän omaavilla tupakoijilla riski sairastua asbestialtistumiseen liittyviin keuhkosairauksiin voi olla jopa tätä suurempi [37,38].

Tutkimuksemme erityisenä vahvuutena oli iso ja hyvin karakterisoitu tutkimusaineistomme. Geneettisten tutkimusten kannalta suurta etua oli myös siitä, että aineistomme koostui geneettisesti hyvin homogeenisestä suomalaisesta väestötoksesta.

Tutkimuksessamme oli myös joitain heikkouksia. Erityisesti, meillä ei ollut tietoa tutkittavien työperäisestä altistumisesta muille emfyseeman kehittymiseen vaikuttaville yhdisteille, kuten piioksidille ja puupölylle.

Yhtenä tutkimuksemme heikkoutena oli myös se, että tutkimusaineisto kerättiin kolmesta eri kaupungista, minkä vuoksi jouduttiin käyttämään useita eri ohutleikekerroskuvauslaitetta ja kuvien luentaa suorittivat useat eri röntgenlääkärit. Tämän on arvioitu kuitenkin pahimmillaan aiheuttavan tutkimuksen voiman vähenemistä enemmän kuin systemaattista virhettä.

6 JOHTOPÄÄTÖKSET JA TULOSTEN HYÖDYNTÄMINEN

Hankkeen tulosten perusteella näyttää selvältä, että joidenkin sidekudosta muokkaavien entsyymien, luonnolliseen immuunivasteeseen liittyvien proteiinien, joidenkin tulehdusvärittäjä-aineiden sekä keuhkohtaumatautiin aiemmin liitettyjen kandidaattigeenien monimuotoisuus voi vaikuttaa yksilölliseen riskiin sairastua asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyviin keuhkosairauksiin. Erityisesti sidekudoksen hajottamiseen liittyvään tasapainoon osallistuvien proteiinien yhteys emfyseeman ja sen eri alatyypin syntyyn sai vahvistusta tutkimuksistamme. Tutkimuksen tulokset tuovat siten tärkeää uutta tietoa työperäisen asbestialtistumisen aiheuttamien sairauksien ja emfyseeman syntymekanismista.

Saadun uuden tiedon avulla työntekijöitä voidaan suojella paremmin, kun ne otetaan huomioon altistuneiden seurannassa. Terveystarkastukset voidaan myös suunnitella yksilöllisemmin ja ammattitauteja voidaan tunnistaa tarkemmin. Ammattitautien ja työperäisten sairauksien tunnistaminen on tärkeää, koska niiden syynä ovat työn altistavat tekijät ja ne ovat siten ehkäistävissä. Tunnistamalla ammattitaudit työpaikan työsuojelu tehostuu ja tieto työn haitoista lisääntyy. Lisäksi ammattitaudista aiheutuvat kustannukset kohdentuvat oikein ja sairastuneet saavat osuvan hoidon lisäksi korvauksen ammattitaudin aiheuttamasta haitasta.

Työlääketieteellisesti merkittävät havainnot olisi tärkeää sisällyttää työterveyslääkäreiden koulutukseen ja soveltaa ammattitautidiagnostiikassa.

Tutkimuksemme tuloksia voidaan mahdollisesti käyttää hyväksi myös nanokuitujen terveyshaittojen selvittämisessä.

Hankkeen tuloksia hyödynnetään myös opinnäytetöissä. Yksi projektiin palkatuista tutkijoista, FT Mari Kukkonen, puolusti menestyksekkäästi tutkimuksen tuloksista koostuvaa Helsingin yliopistoon valmistunutta väitöskirjaansa [39] vuoden 2013 lopulla. Toinen hankkeessa työskennellyt tutkija, FM Emmi Tiili, on myös jo usean vuoden ajan valmistellut aihepiiriin kuuluvaa väitöskirjaansa Helsingin yliopistoon, osin Työsuojelurahaston tuella. Hän pyrkii saamaan tämän työn tuloksiin pohjaavan väitöskirjatyönsä valmiiksi vuoden 2017 loppuun mennessä.

LÄHTEET

1. Manning CB, Vallyathan V, Mossman BT. Diseases caused by asbestos: mechanisms of injury and disease development. *Int Immunopharmacol* 2002;2:191-200.
2. Mossman BT and Gee JB. Asbestos-related diseases. *N Engl J Med* 1989; 320: 1721-1730.
3. Kamp DW, Graceffa P, Pryor WA, Weitzman SA. The role of free radicals in asbestos-induced diseases. *Free Radic Biol Med* 1992;12:293-315.
4. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:531-554.
5. Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF. Molecular pathogenesis of emphysema. *J Clin Invest* 2008;118:394-402.
6. Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The Definition of Emphysema: Report of a National-Heart-lung-And-Blood-Institute, Division of Lung-Diseases Workshop. *Am J Respir Dis* 1985;132:182-185.
7. Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:791-798.
8. Begin R, Ostiguy G, Filion R, Colman N, Bertrand P. Computed tomography in the early detection of asbestosis. *Br J Ind Med* 1993;50:689-698.
9. Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feurstein IM. Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: detection with high-resolution CT. *Radiology* 1988;166:729-734.
10. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:691-715.
11. Zitting AJ. Prevalence of radiographic small lung opacities and pleural abnormalities in a representative adult population sample. *Chest* 1995;107:126-131.
12. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
13. Miller A, Lillis R, Godbold J, Chan E, Selikoff IJ. Relationship of pulmonary function to radiographic interstitial fibrosis in 2,611 long-term asbestos insulators. An assessment of the International Labour Office profusion score. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:263-270.
14. Kukkonen MK, Tiili E, Vehmas T, Oksa P, Hirvonen A. Association of genes of protease-antiprotease balance pathway to lung function and emphysema subtypes. *BMC Pulm Med* 2013;13:36.
15. Kukkonen MK, Vehmas T, Piirilä P, Hirvonen A. Genes involved in innate immunity associated with asbestos-related fibrotic changes. *Occup Environ Med* 2014;71:48-54.

16. Kukkonen MK, Tiili E, Hämäläinen S, Vehmas T, Oksa P, Piirilä P, Hirvonen A. SERPINE2 haplotype as a risk factor of panlobular type of emphysema. *BMC Med Genet* 2011;12:157.
17. Kukkonen MK, Hämäläinen S, Kaleva S, Vehmas T, Huuskonen MS, Oksa P, Vainio H, Piirilä P, Hirvonen A. Genetic polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes influence the risk of pulmonary emphysema. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:876-883.
18. Kukkonen MK, Hämäläinen S, Kaleva S, Vehmas T, Huuskonen MS, Oksa P, Vainio H, Piirilä P, Hirvonen A. Genetic susceptibility to asbestos-related fibrotic pleuropulmonary changes. *Eur J Respir J* 2011;38:672-678.
19. Sharifi S, Behzadi S, Laurent S, Forrest ML, Stroeve P, Mahmoudi M. Toxicity of nanomaterials. *Chem Soc Rev* 2012;41:2323-2343.
20. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, Johns DP, Walters EH, Abramson MJ. β 2-adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults. *J Hum Genet* 2006;51:943-951.
21. Brøgger J, Steen VM, Eiken HG, Gulsvik A, Bakke P. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1. *Eur Respir J* 2006;27:682-688.
22. Ho LI, Harn HJ, Chen CJ, Tsai NM. Polymorphisms in β 2-adrenoceptor in COPD in Chinese subjects. *Chest* 2001;120:1493-1499.
23. Kim WJ, Hoffman E, Reilly J, Hersh C, Demeo D, Washko G, Silverman EK. Association of COPD candidate genes with computed tomography emphysema and airway phenotypes in severe COPD. *Eur Respir J* 2011;37:39-43.
24. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Lee YK, Seo JB, Kim N, Kim TH, Huh JW, Lee JH, Kim EK, Lee JH, Lee SM, Lee S, Lim SY, Shin TR, Yoon HI, Kwon SY, Lee SD. CT scanning-based phenotypes vary with ADRB2 polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009;103:98-103.
25. Hersh CP, Silverman EK, Gascon J, Bhattacharya S, Klanderman BJ, Litonjua AA, Lefebvre V, Sparrow D, Reilly JJ, Anderson WH, Lomas DA, Mariani TJ. SOX5 is a candidate gene for chronic obstructive pulmonary disease susceptibility and is necessary for lung development. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1482-1489.
26. Bentley AR, Emrani P, Cassano PA. Genetic variation and gene expression in antioxidant-related enzymes and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 2008;63:956-961.
27. DeMeo D, Mariani T, Lange C, Lake S, Litonjua A, Celedón J, Reilly J, Chapman HA, Sparrow D, Spira A, Beane J, Pinto-Plata V, Speizer FE, Shapiro S, Weiss ST, Silverman EK. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:502.

28. Zhu G, Warren L, Aponte J, Gulsvik A, Bakke P, Anderson WH, Lomas DA, Silverman EK, Pillai SG. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease in two large populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:167-173.
29. Chappel S, Daly L, Morgan K, Guetta Baranes T, Roca J, Rabinovich R, Millar A, Donnelly S, Keatings V, Macnee W, Stolk J, Hiemstra P, Miniati M, Monti S, O'Connor C, Kalsheker N. Cripitic haplotypes of SERPINA1 confer susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mutat* 2006;27:103-109.
30. Pierrou S, Broberg P, O'Donnell RA, Pawłowski K, Virtala R, Lindqvist E, Richter A, Wilson SJ, Angco G, Möller S, Bergstrand H, Koopmann W, Wieslander E, Strömstedt PE, Holgate ST, Davies DE, Lund J, Djukanovic R. Expression of genes involved in oxidative stress responses in airway epithelial cells of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:577-578.
31. Hackett NR, Heguy A, Harvey BG, O'Connor TP, Luettich K, Flieder DB, Kaplan R, Crystal RG. Variability of antioxidant-related gene expression in the airway epithelium of cigarette smokers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:331-343.
32. Bakke PS, Zhu G, Gulsvik A, Kong X, Agusti AG, Calverley PM, Donner CF, Levy RD, Make BJ, Paré PD, Rennard SI, Vestbo J, Wouters EF, Anderson W, Lomas DA, Silverman EK, Pillai SG. Candidate genes for COPD in two large data sets. *Eur Respir J* 2011;37:255-63.
33. Wilk JB, Walter RE, Laramie JM, Gottlieb DJ, O'Connor GT. Framingham heart study genome-wide association: results for pulmonary function measures. *BMC Med Genet* 2007;8: S8.
34. Boezen HM. Genome-wide association studies: what do they teach us about asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:701-703.
35. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, Feng S, Hersh CP, Bakke P, Gulsvik A, Ruppert A, Lødrup Carlsen KC, Roses A, Anderson W, Rennard SI, Lomas DA, Silverman EK, Goldstein DB. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;3: e1000421.
36. Pillai SG, Kong X, Edwards LD, Cho MH, Anderson WH, Coxson HO, Lomas DA, Silverman EK. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1498-1505.
37. Hirvonen A, Saarikoski S, Linnainmaa K, Koskinen K, Husgafvel-Pursiainen K, Mattson K, Vainio H. Glutathione S-transferase and N-acetyltransferase genotypes



- and asbestos-associated pulmonary disorders. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1853-1856.
38. Hirvonen A, Saarikoski S, Linnainmaa K, Koskinen K, Husgafvel-Pursiainen K, Vainio H. GST ja NAT genotyyppien osuus yksilöllisessä alttiudessa sairastua asbestialtitukseen liittyviin keuhkojen sairauksiin. *Duodecim* 1997;113:760-761.
39. Kukkonen M. Genetic susceptibility to asbestos and tobacco smoke related non-malignant pleuropulmonary changes. *People and Work, Research Reports* 2013;101.

Aiemmat tutkimuksemme antoivat selkeitä viitteitä siitä, että geenien monimuotoisuus vaikuttaa yksilölliseen alttiuteen sairastua asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyviin keuhkosairauksiin. Näiden tutkimusten jälkeen on tullut runsaasti uutta tietoa geenien toiminnallisista monimuotoisuuskohdista. Tässä raportoidun jatkohankkeen tavoitteena oli sekä aiempien asbestoosia ja emfyseemaa koskevien löydöstemme varmistaminen että uusien asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyviin keuhkosairauksiin kytkeytyvien perinnöllisten alttiustekijöiden löytäminen.

Hankkeen tulokset tukevat käsitystä, jonka mukaan joidenkin vierasaineineenvaihduntaan osallistuvien entsyymien, tulehdukseen ja luonnolliseen immuunivasteeseen liittyvien proteiinien sekä keuhkohtaumatautiin aiemmin liitettyjen geenien monimuotoisuus voi vaikuttaa riskiin sairastua asbestialtistumiseen ja tupakointiin liittyviin keuhkosairauksiin. Tutkimuksen tuottama uusi tietämys on tärkeää näiden sairauksien ehkäisemisessä ja kliinisiä hoitotoimenpiteitä suunniteltaessa.



Työsuojelurahasto
Arbetskyddsfonden
The Finnish Work Environment Fund

Työterveyslaitos
Arbetshälsoinstitutet
Finnish Institute of Occupational Health

PL 40, 00251 Helsinki

www.ttl.fi

ISBN 978-952-261-715-6 (nid.)

ISBN 978-952-261-716-3 (PDF)