



Biopankeista boostia liikunta- ja terveystieteelliseen tutkimukseen

Elina Sillanpää

Terveystieteiden apulaisprofessori, Akatemiatutkija, LitT
Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto ja Keski-Suomen hyvinvointialue

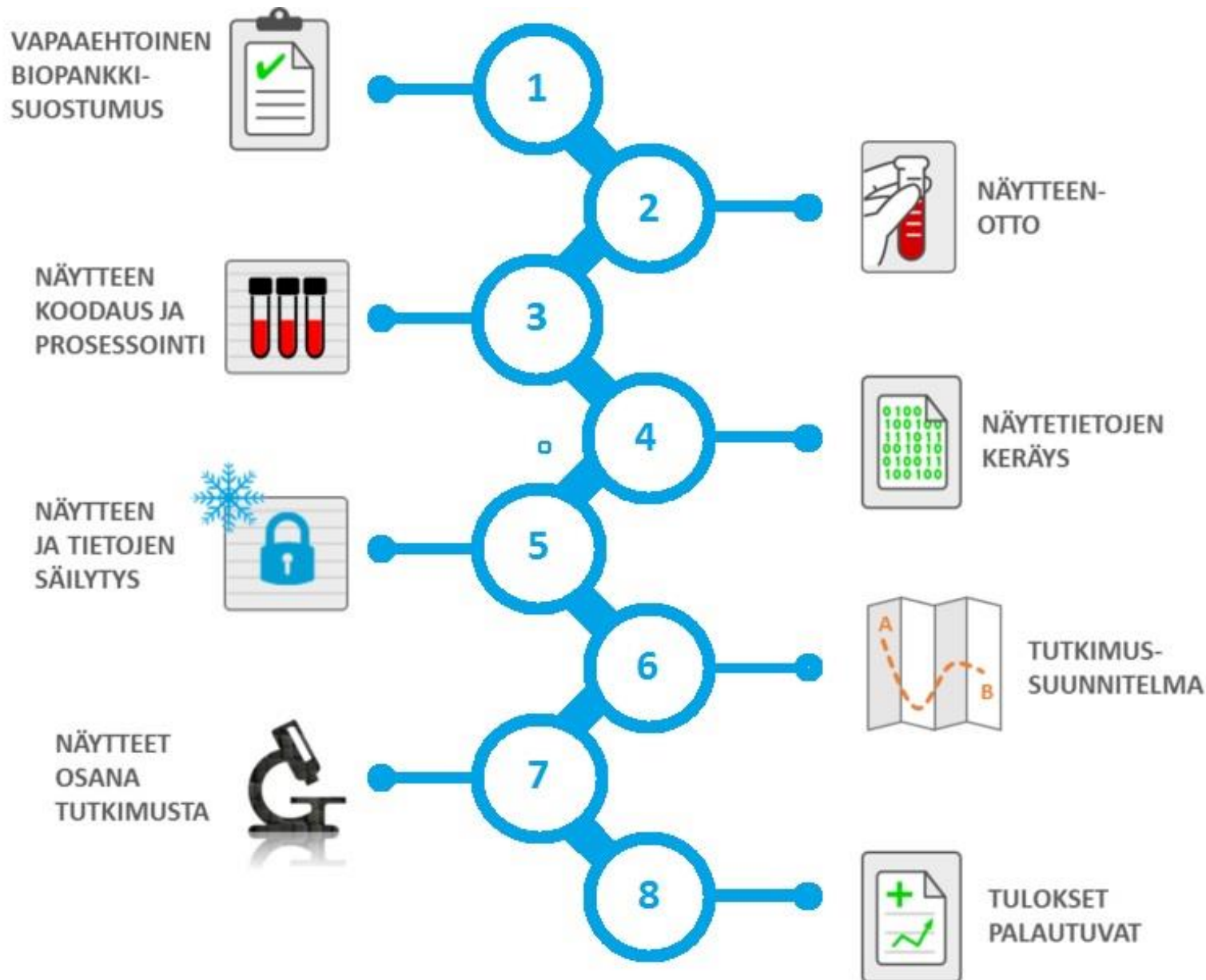


KESKI-SUOMEN
HYVINVOINTI-
ALUE



Biopankki

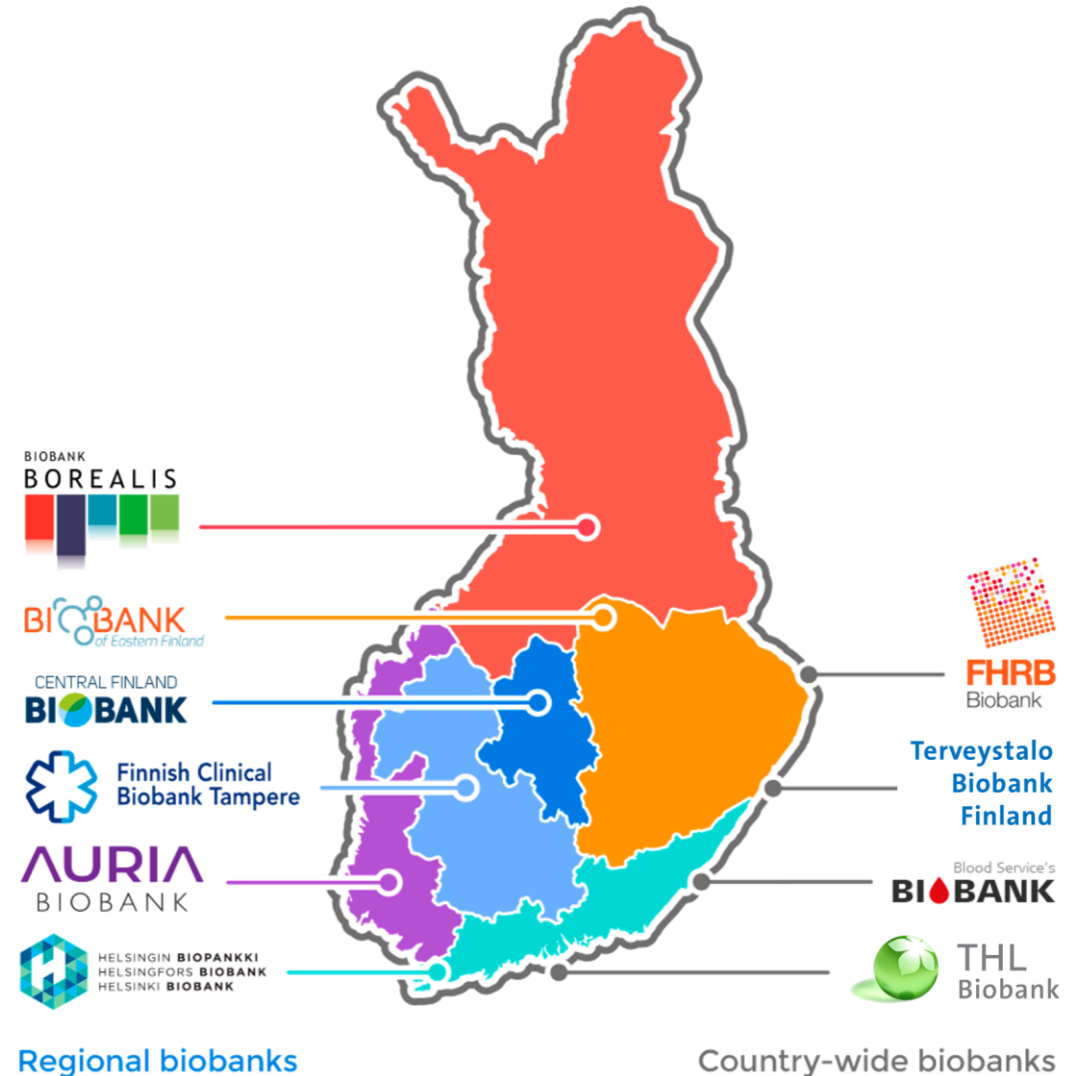
- Biopankkitutkimus on biopankkilain alaista toimintaa, jota valvoo FIMEA
- Biopankkien näytteet ja tiedot ovat käytettävissä tutkimustoimintaan tietyin ehdoin
- Näytteet ja tiedot säilytetään ja luovutetaan tutkimuksiin ensisijaisesti ilman nimeä/hetua
- Biopankit sisältävät näytteitä ja muuta ihmisistä kerättyä tietoa
- Mm. kohorttiaineistojen pitkäaikaissäilytys
- Biopankkisuostumuksen voi antaa digitaalisesti ja sen voi myös perua





FINNGEN

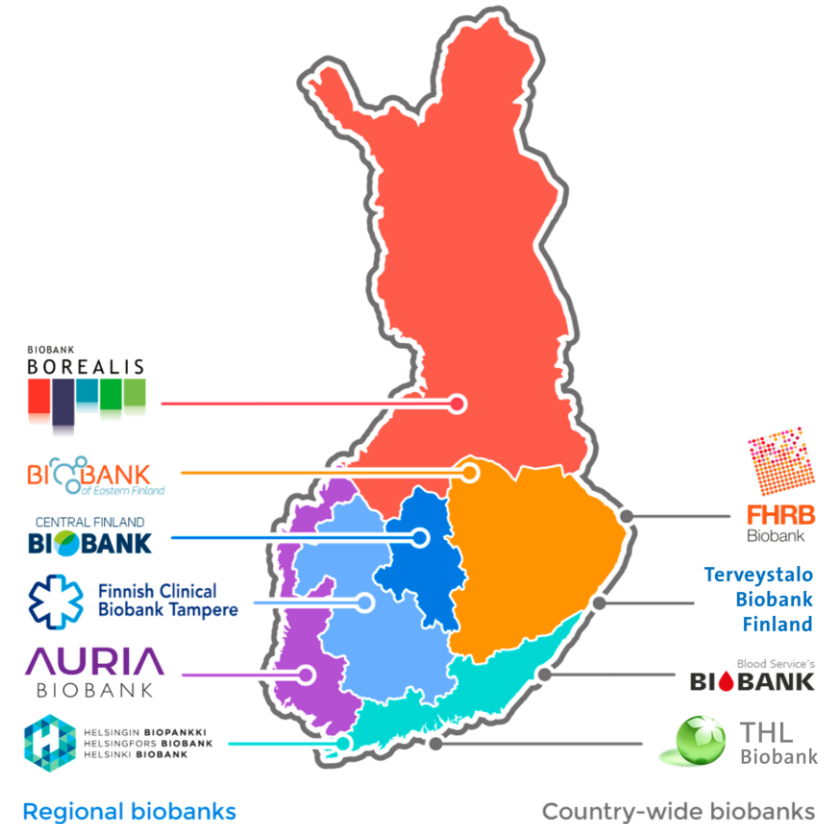
- FinnGen on julkisen ja yksityisen sektorin yhteinen tutkimushanke, johon osallistuvat suomalaiset yliopistot, sairaanhoitopiirit, THL, Veripalvelu, biopankit, FINBB sekä useat kansainväliset lääkeyritykset.
- Tutkimushanke perustuu genomitietoon, joka yhdistetään kansallisissa terveydenhuollon rekistereissä olevaan tietoon.
- Vuonna 2017 alkaneessa hankkeessa on genotyyppattu 520 000 suomalaista.
- Aineisto on maailmanlaajuisesti ainutlaatuinen.





FINNGEN

- 10% suomalaisista, 0-120 vuotiaita
- FinnGenin päätemuuttajat on saatu suomalaisista rekistereistä
 - Terveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteri 1968
 - Kuolemansyyrekisteri 1969
 - KELAn resepti- ja erityiskorvausoikeusrekisteri 1995
 - **UUTTA!** KANTA muuttajat (laboratorio- ja kuvantamisdata), sosioekonomisia muuttujia
- Päätemuuttajien luokittelu perustuu kansainväliseen ICD-luokittelujärjestelmään
- FinnGen sisältää myös kohorttiaineistoja
- Edullinen, analyysituki ja tietoturvallinen ympäristö käytössä





FINGENIOUS®

Your gateway to biospecimens and data

www.fingenious.fi

- Fingenious-palveluun on koottu tiedot kaikkien Suomen biopankkien aineistoista
- Ilmainen kirjautuminen
 - pääset selaamaan karkeasti aineistoja
 - mahdollisuus pyytää maksuton esiselvitys omilla hakuehdoillasi



BBMRI.FI Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, FIRI-LIFE

- Biopankkirekisteristä saatavat genomi- ja terveystiedot yhdistetään **takaisinkutsututkimuksen** avulla kerättäviin elämäntapa- ja elinympäristötietoihin
- Digitaalisuus, RedCap, välitön yksilöpalautte
- Mahdollistaa perimän huomioimisen hankkeissa, joissa tutkitaan elämäntapojen ja ympäristötekijöiden vaikutusta sairastavuuteen
- Uusia mahdollisuuksia sairauksien ennaltaehkäisyyn ja yksilölliseen terveydenhuoltoon



Research Council of Finland



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

KESKI-SUOMEN
BIOPANKKI



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO



JYU.
WELL



KESKI-SUOMEN
HYVINVOINTI-
ALUE



Kyselylomakkeen osa-alueet

- Taustatiedot
- Liikunta-aktiivisuus (Global Physical Activity Questionnaire; QPAG (WHO) + lihasvoima- ja tasapainokysymykset, liikuntahistoria)
- Paino ja painonpudotushistoria
- Ruokavalio ja alkoholin käyttö (UEF:n ja THL:n kehittämä ruokavalioindeksi)
- Syömiskäyttäytyminen (The Satter Eating Competence Inventory; ecSI 2.0TM)
- Tupakointi
- Sairaushistoria ja terveydentila
- Kysymykset naisille
- Työn fyysinen ja psyykkinen kuormitus
- Stressi ja mieliala (General Health Questionnaire; GHQ)
- Uni (Jenkinssin unikysely)
- Lähiympäristö





Biopankkien ja muiden vapaasti saatavilla olevien aineistojen määrä kasvaa



**Pan-UK
Biobank**

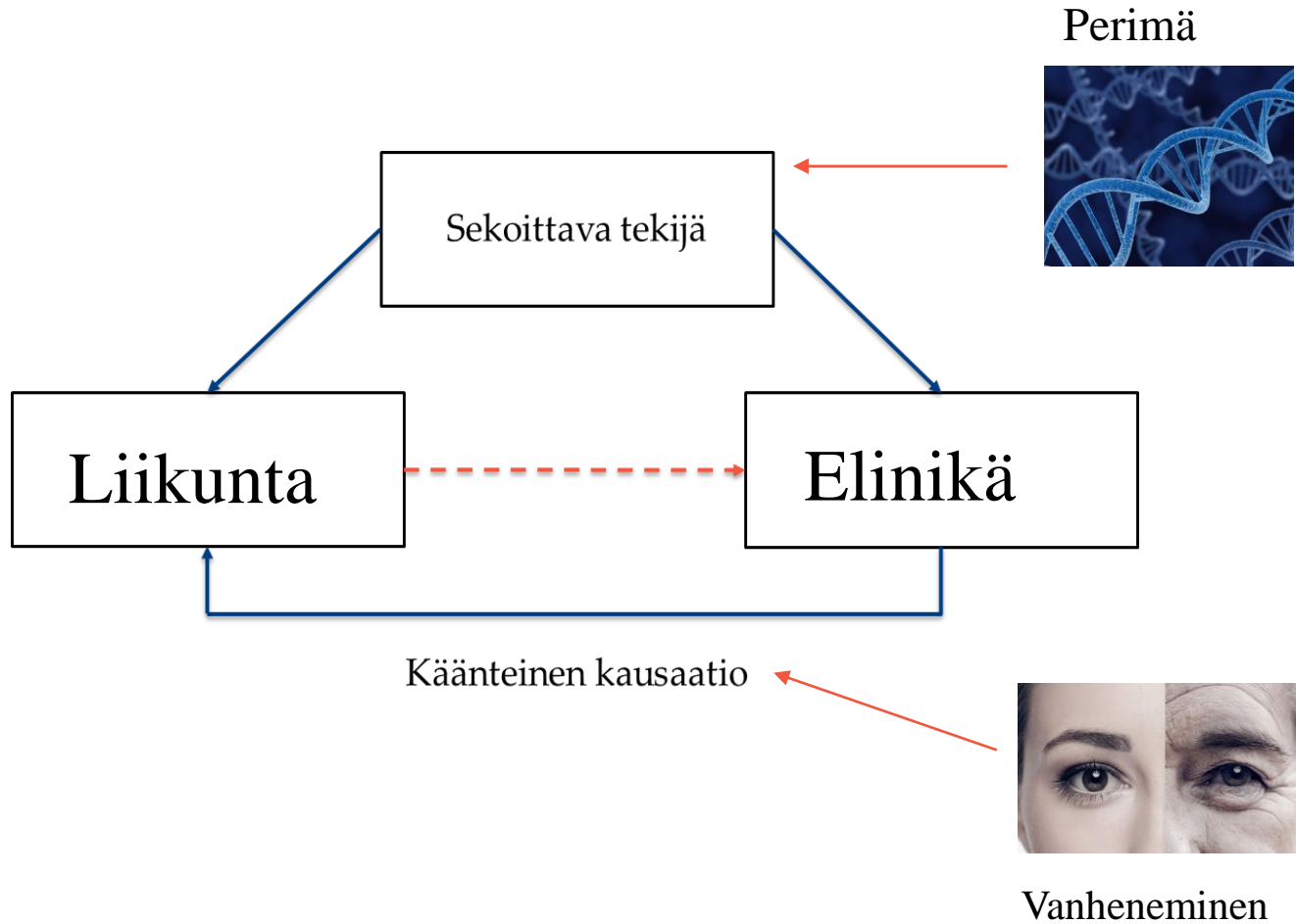


HUNT
THE HUNT BIOPANCAH THE HUNT





Liikuntasuositukset perustuvat epidemiologisiin tutkimuksiin, joissa on systemaattisesti osoitettu yhteys suuremman vapaa-ajan liikunnan määrän ja pienemmän kuolemanriskin välillä

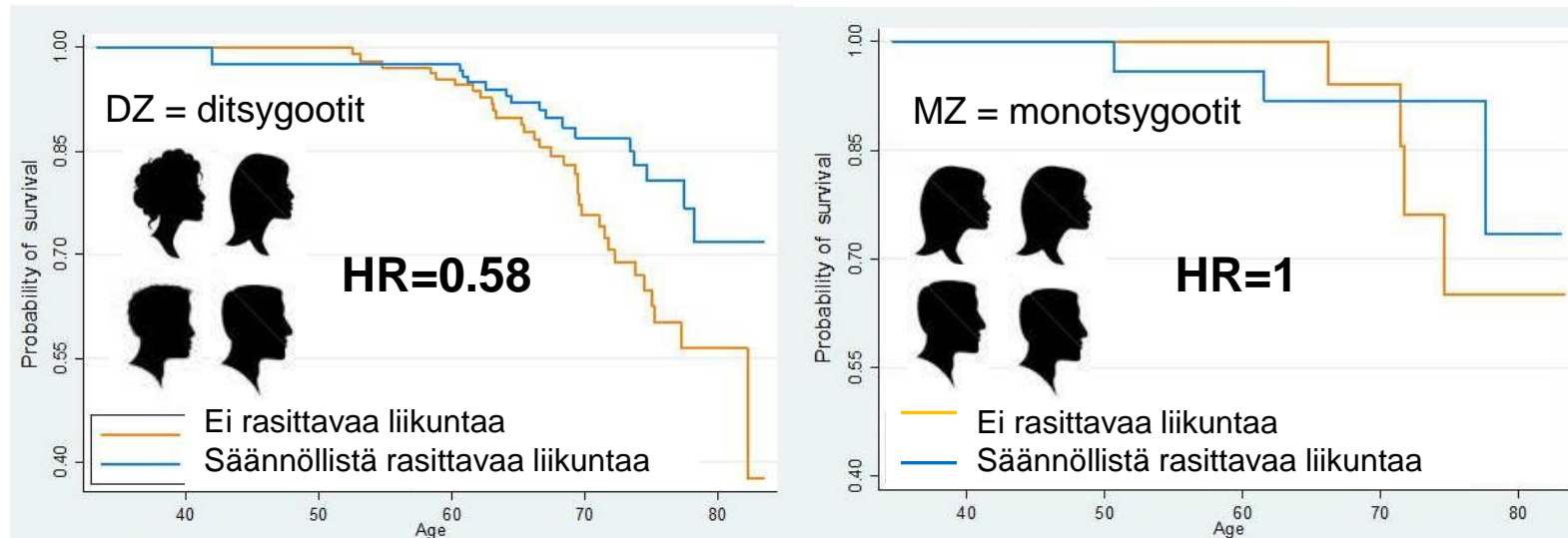


Pleiotropia, sama geeni vaikuttaa useampaan ominaisuuteen



Fyysinen aktiivisuus ja kuolleisuus suomalaisilla kaksosilla

1990-2013 analyysi (n=11 325 joista 659 kuollut):



Karvinen et al., 2015. Physical activity in adulthood: genes and mortality. Scientific Reports, 2015 Dec 15;5:18259

1975-2016 analyysi (julkaisematonta dataa):

n=25,000 joista 9,802 kuollut

Hazard ratio (HR) eli riskitiheyssuhde ditsygooteille kaksospareille: 0.60

Hazard ratio (HR) eli riskitiheyssuhde monotsygooteille kaksospareille: 0.98



Yksilöllinen harjoitteluvaste

- Liikuntainterventiot parantavat suorituskykyä, mutta sama interventio, johtaa eri yksilöillä erilaisiin tuloksiin.
- Esimerkiksi toiset parantavat 6kk:n harjoittelulla lihasvoimaansa yli 50%:a, joillakin voima ei kehity lainkaan (kuva)
- 20–30% ihmisistä ei saa suotuisia terveyshyötyjä liikkessaan terveyttä edistävän liikunnan suositusten mukaisesti (Bouchard ym. 2012)
- Yksilöllistä vaihtelua harjoitteluvasteessa ei ole pystytty selittämään yksilön ominaisuuksilla (ikä, sukupuoli, harjoitustausta jne), sen on arvioitu johtuvan yksilöiden välisistä geneettisistä eroista
- Perimä selittää 1-5% harjoitteluvasteen vaihtelusta? (de Geus 2022)

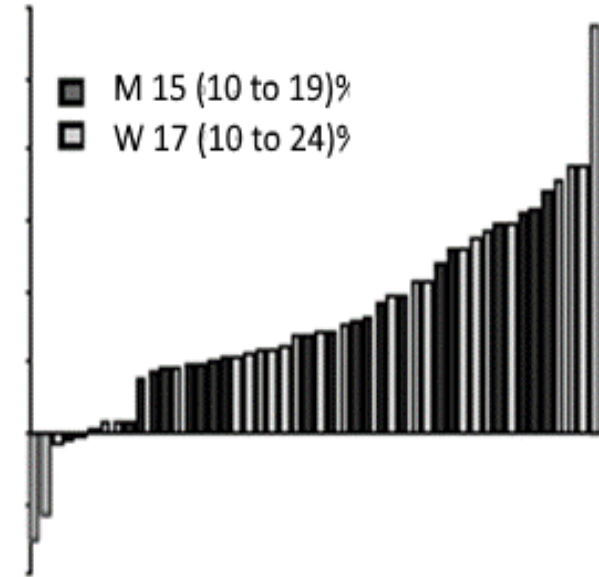


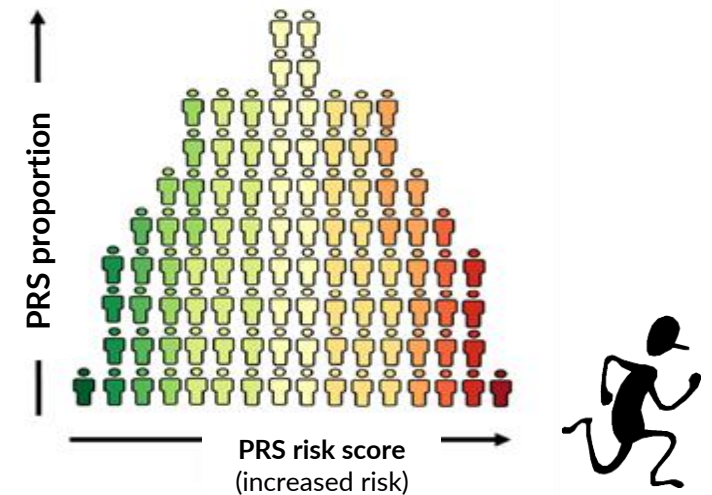
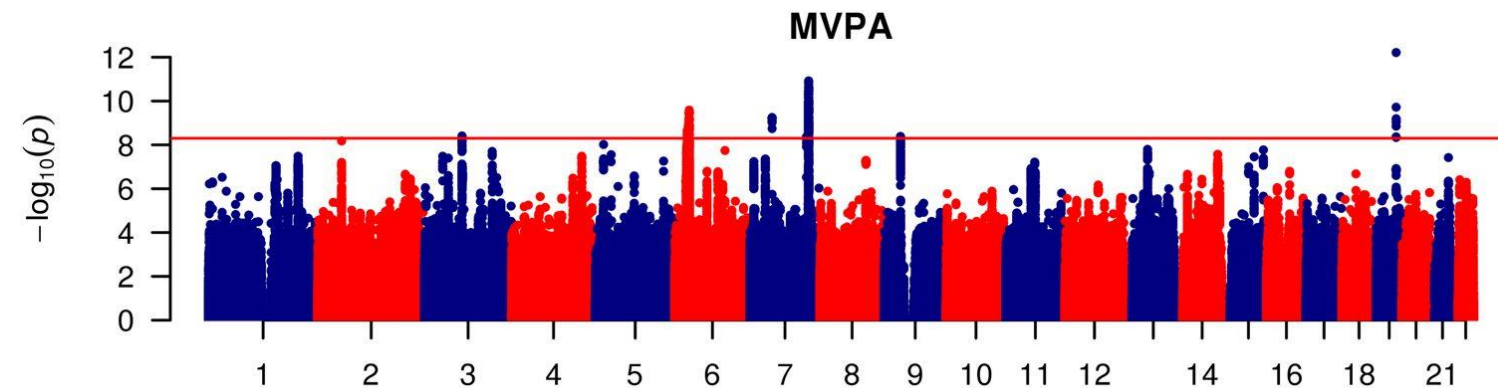
Figure 1. Individual variation in strength training responses in women (W, grey) and men (M, black) according to our previous studies.

Karavirta L ym. MSSE 2011



Polygeeninen summamuuttuja on miljoonasta geenivariantista muodostettu yksilöllinen riskisumma

- Monet liikuntaan liittyvät ilmiöt ovat monitekijäisiä (complex trait) eli muuttujan vaihtelua populaatiossa selittävät tuhannet eri geenivariantit ja useat ympäristötekijät
- Aiemmat geneettiset menetelmät eivät ole soveltuneet liikuntaan liittyvien ilmiöiden tutkimiseen
- Polygeeninen summamuuttuja (PRS, PGS) kuvaa yksilön perinnöllistä alttiutta tietyille ominaisuuksille tai sairauksille



Kujala U ym. MSSE 2020, Sillanpää E ym. MSSE 2022, Tynkkynen N ym. EJE 2023



Menetelmät – Polygeeninen summamuuttuja

- Polygeeniset summamuuttujat (PGS)
 - Pohjautuvat genomilaajuisiin assosiaatioanalyysiin (GWAS)
 - Vaativat suuria aineistoja $N > 100\,000$
 - Sopivia yhteenvetotilastoja voi etsiä GWAS katalogeista, ne ovat yleensä vapaasti ladattavissa
 - SBayesR, genomilaajuinen riskisumma, 1M varianttia riskikertoimiseen



nature genetics

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾

[nature](#) > [nature genetics](#) > [articles](#) > [article](#)

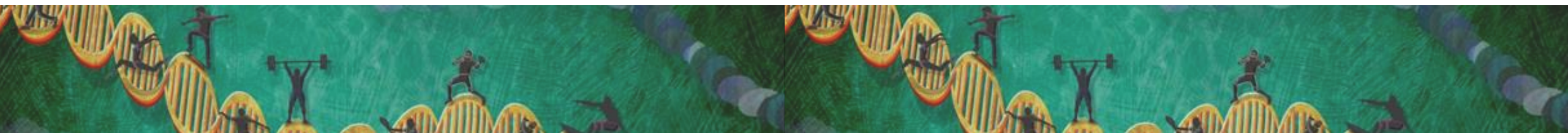
Article | [Open access](#) | Published: 07 September 2022

Genome-wide association analyses of physical activity and sedentary behavior provide insights into underlying mechanisms and roles in disease prevention

[Zhe Wang](#) , [Andrew Emmerich](#), [Nicolas J. Pillon](#), [Tim Moore](#), [Daiane Hemerich](#), [Marilyn C. Cornelis](#), [Eugenia Mazzaferro](#), [Siacia Broos](#), [Tarunveer S. Ahluwalia](#), [Traci M. Bartz](#), [Amy R. Bentley](#), [Lawrence F. Bielak](#), [Mike Chong](#), [Audrey Y. Chu](#), [Diane Berry](#), [Rajkumar Dorajoo](#), [Nicole D. Dueker](#), [Elisa Kasbohm](#), [Bjarke Feenstra](#), [Mary F. Feitosa](#), [Christian Gieger](#), [Mariaelisa Graff](#), [Leanne M. Hall](#), [Toomas Haller](#), [Lifelines Cohort Study](#), ... [Marcel den Hoed](#)  [+ Show authors](#)

Nature Genetics **54**, 1332–1344 (2022) | [Cite this article](#)

30k Accesses | 31 Citations | 205 Altmetric | [Metrics](#)

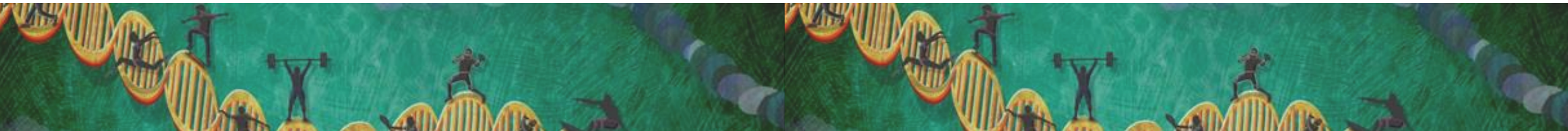




Menetelmät – Polygeeninen summamuuttuja

- Polygeeniset summamuuttujat (PGS)
 - Pohjautuvat genomilaajuisiin assosiaatioanalyysiin (GWAS)
 - Vaativat suuria aineistoja $N > 100\,000$
 - Sopivia yhteenvetotilastoja voi etsiä GWAS katalogeista, ne ovat yleensä vapaasti ladattavissa
 - SBayesR, genomilaajuinen riskisumma, 1M varianttia riskikertoimiseen

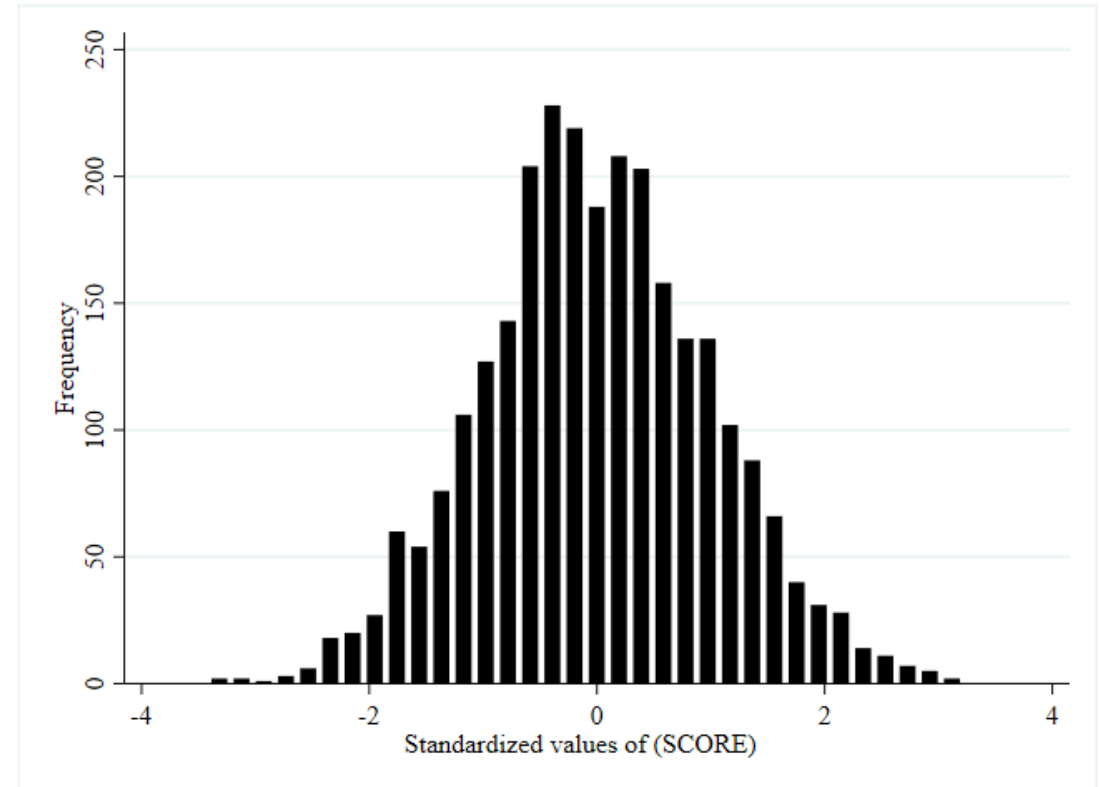
```
rs11591988 T 0.000032
rs4508132 T 0.000202
rs10904561 T 0.000036
rs7917054 A -0.000100
rs7906287 A 0.000154
rs4495823 A -0.000199
rs11253478 T -0.000012
rs9419557 A -0.000264
rs9286070 T -0.000288
rs9419560 A -0.000172
rs9419561 T -0.000180
rs11253562 T -0.000151
rs11594819 A -0.000056
rs7909028 A 0.000034
rs7476951 T -0.000041
rs12146291 A 0.000032
rs17156316 T 0.000040
rs10903451 A -0.000155
rs11250575 T -0.000101
rs4582897 A 0.000342
rs9419499 A -0.000195
rs11250663 T -0.000022
rs17221197 T -0.000154
rs12779173 T -0.000046
rs2448370 T -0.000257
```



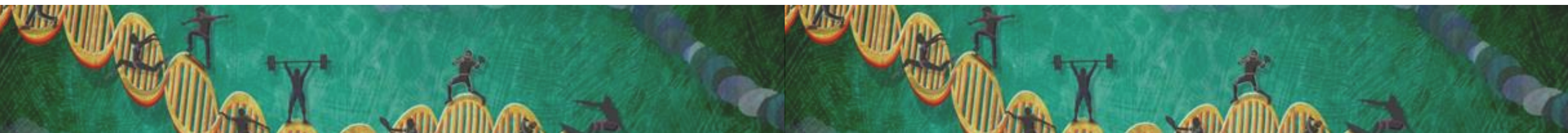


Menetelmät – Polygeeninen summamuuttuja

- Polygeeniset summamuuttujat (PGS)
 - Pohjautuvat genomilaajuisiin assosiaatioanalyysiin (GWAS)
 - Vaativat suuria aineistoja $N > 100\,000$
 - Sopivia yhteenvetotilastoja voi etsiä GWAS katalogeista, ne ovat yleensä vapaasti ladattavissa
 - SBayesR, genomilaajuinen riskisumma, 1M varianttia riskikertoimiseen



Suurempi geneettinen alttius





Tyypillinen tutkimusasetelma

**Pan-UK
Biobank**

Riskisumman luominen

Paras saatavilla oleva GWAS kiinnostuksen kohteena olevasta fenotyypistä

Polygeenisen riskisumman laskeminen riippumattomassa kohortissa



Validointi ja testaus

Polygeenisen riskisumman ja mitatun fenotyypin yhteyden testaaminen riippumattomassa aineistossa

SNP periytyvyyden vertaaminen perheaineistosta laskettuun periytyvyysasteeseen

Yhteyksien tutkiminen

Polygeenisen riskisumman ja muiden kiinnostavien muuttujien yhteyksien testaaminen



Replikaatio

Analyysien toistaminen toisella riippumattomalla aineistolla

FINNGEN

NTNU

HUNT Research Centre

Replikaatio



#GenActive



ACADEMY OF FINLAND

16
JUHO VAINION SÄÄTIÖ



Perinnöllinen alttius fyysiselle aktiivisuudelle

OPEN

Polygenic Risk Scores and Physical Activity

URHO M. KUJALA¹, TEEMU PALVIAINEN², PAULA PESONEN³, KATJA WALLER¹, ELINA SILLANPÄÄ^{2,4}, MAISA NIEMELÄ⁵, MAARIT KANGAS⁵, HENRI VÄHÄ-YPPYÄ⁶, HARRI SIEVÄNEN⁶, RAIJA KORPELAINEN^{7,8,9}, TIMO JÄMSÄ^{5,7,10}, MINNA MÄNNIKÖ³, and JAAKKO KAPRIO^{2,11}

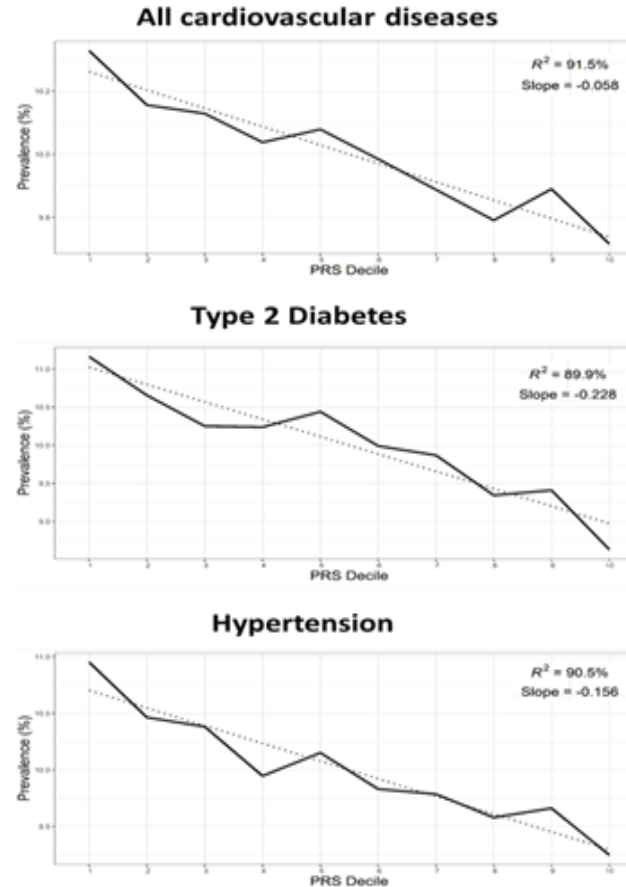
- Polygeeniset summamuuttujat validoitiin suhteessa itseraportoituun (MET-h/vrk) ja monitoroituun aktiivisuuteen (askeleet ja MVPA, min/vrk)
- Fyysisen aktiivisuuden polygeeninen summamuuttuja selittää vain 0.07% to 1.44% aktiivisuuden vaihtelusta
- Korkeimman ja matalimman riskin ryhmissä volyymin ero 11-28% ja askelten ero 1250

EPIDEMIOLOGY

OPEN

Polygenic Score for Physical Activity Is Associated with Multiple Common Diseases

ELINA SILLANPÄÄ^{1,2}, TEEMU PALVIAINEN², SAMULI RIPATTI^{2,3,4}, URHO M. KUJALA⁵, and JAAKKO KAPRIO²



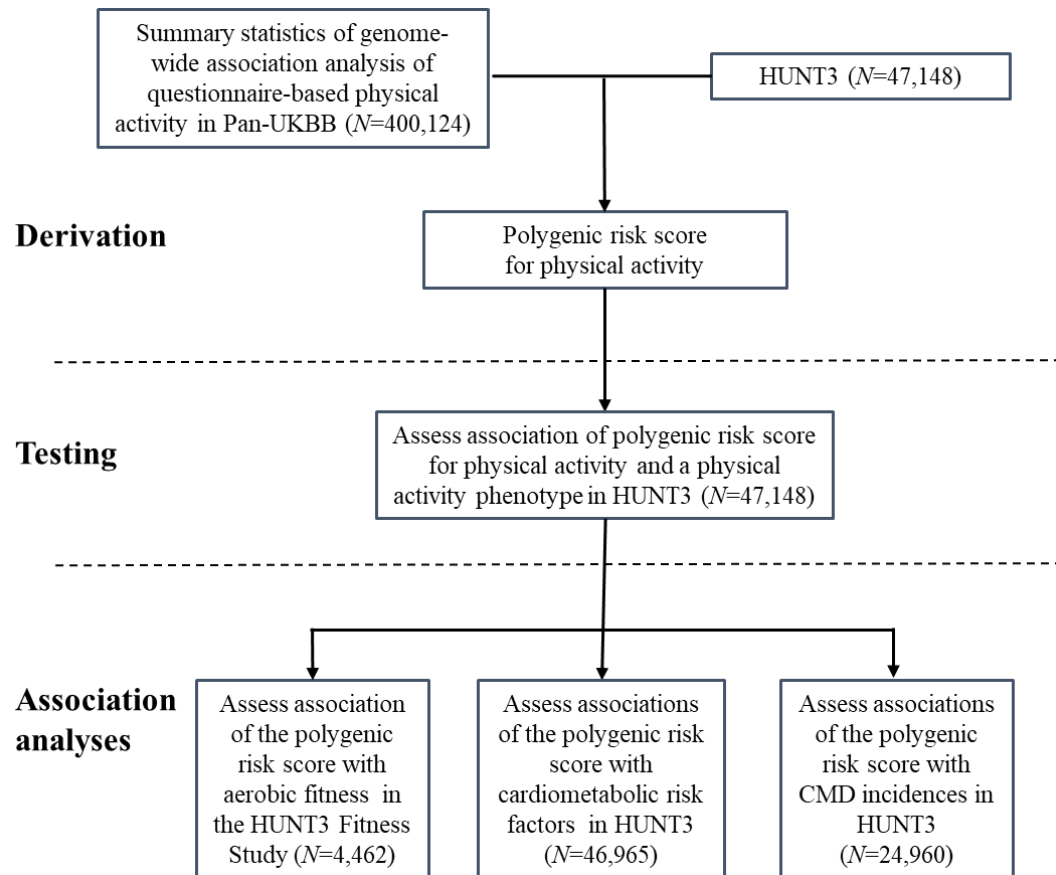
FINNGEN



Perinnöllinen alttius aktiivisuudelle on yhteydessä kardiometabolisiin riskitekijöihin ja sairauksiin toteutuneesta aktiivisuudesta riippumatta



Niko Tynkkynen



- Suurempaa fyysistä aktiivisuutta tukeva genotyyppi oli yhteydessä suotuisan sydän- ja verisuoniterveyden indikaattoreihin (vyötärö, BMI, HDL) ja kardiometabolisten tautien vähäisempään esiintyvyyteen, mutta ei aerobiseen kuntoon.
- Havaitut yhteydet olivat melko heikkoja. Ne pysyivät tilastollisesti merkitsevinä, kun otettiin huomioon itse raportoitu fyysinen aktiivisuus.
- Sama perinnöllinen vaihtelu selittää fyysistä aktiivisuutta ja kardiometabolisia sairauksia.



Puristusvoiman geneettinen riskisumma ennustaa koko kehon lihasvoimaa ja vanhuusiän toimintakykyä ja vaikeuksia päivittäistoiminnoissa

**Pan-UK
Biobank**



- Puristusvoiman polygeeninen riskisumma selitti ~6% mitatun lihasvoiman vaihtelusta
- Polygeenisen riskisumman variantit selittivät noin puolet kaksosmallien perustella arvioidusta periytyvyydestä
- Genotyyppi, joka ennusti korkeampaa lihasvoimaa, oli yhteydessä parempaan toimintakykyyn ja vähäisempiin toiminnan vajauksiin iäkkäänä



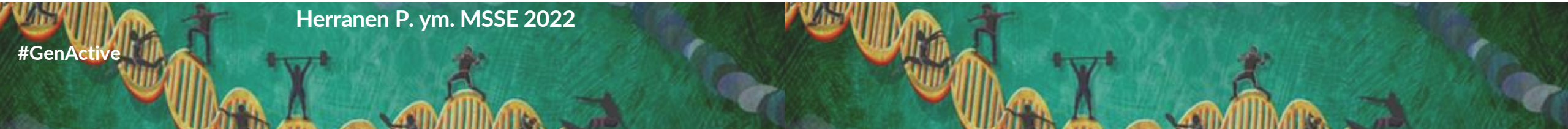
Päivi Herranen



➤ Parempaa lihasvoimaa ennustava genotyyppi voi kuvata henkilön fysiologista ja toiminnallista reserviä, joka suojaa ikääntymiseen liittyvältä toimintakyvyn heikkenemiseltä.

Herranen P. ym. MSSE 2022

#GenActive





Hyvä perinnöllinen lihasvoima ennustaa pienempää riskiä yleisiin kansansairauksiin ja pidempää elinikää

- Prospektiivinen väestöpohjainen kohorttitutkimus FinnGen (N=342 443)

Disease/Disorder	Cases	Controls	HR (95% CI)	P value
Metabolic				
Obesity	20 208	322 113	0.94 (0.93 to 0.95)	<0.001
Type 2 diabetes	63 440	269 766	0.95 (0.94 to 0.96)	<0.001
Cardiovascular				
Ischemic heart diseases	68 687	273 756	0.97 (0.96 to 0.97)	<0.001
Hypertension	121 368	221 021	0.97 (0.96 to 0.97)	<0.001
Stroke	42 501	231 511	0.97 (0.96 to 0.98)	<0.001
Pulmonary				
Chronic obstructive pulmonary disease	19 792	278 330	0.94 (0.92 to 0.95)	<0.001
Asthma	38 967	191 101	0.94 (0.93 to 0.95)	<0.001

Figure 2. PRS HGS as a predictor of cardiometabolic and pulmonary diseases. Multivariate cox regression analysis. Adjusted with sex, genotyping batch and ten principal genetic components of ancestry.



FINNGEN

- Perinnöllinen lihasvoima voi heijastaa yksilön luontaista kykyä vastustaa patologisia muutoksia vanhuudessa.

Herranen P. ym. J Ger SA Med Sci 2024



Evoluution myötä ihmisen perimä on kehittynyt suosimaan energiaa säästävää käyttäytymistä.

Rajallisten resurssien maailmassa prioriteetti on ollut lisääntyminen ja hengissä selviäminen.

‘Evolutionary mismatch:

Nykyisessä ympäristössä aiemmin suotuisa perimä, esimerkiksi peritty taipumus istuvaan käyttäytymiseen, ei ole enää suotuisa ja voi olla yhteydessä lisääntyvään sairastumiseen.

Lascaux, France, 15 000 eaa.



Perinnöllinen alttius paikallaanololle altistaa sairauksille



Laura Joensuu

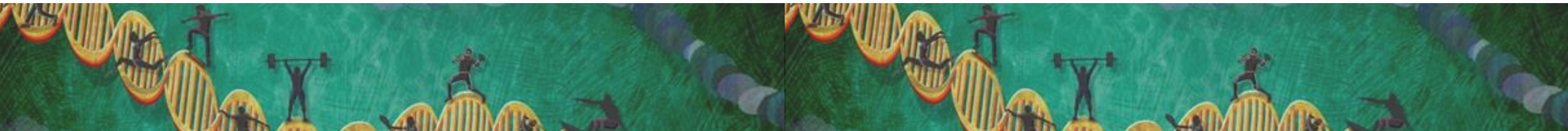
Polygeenisen summamuuttujan avulla mitattiin yksilön perinnöllinen alttius paikallaanololle.

Henkilöt, jotka joilla on paikallaan oloa suosiva perimä viettävät 0.4h päivässä enemmän ruutuaikaa kuin sellaiset, joiden perimä ei suosi paikallaanoloa.

Heillä oli myös suurempaan riski sairastua yleisempiin kansansairauksiin.



Joensuu L. ym. Julkaisematon tutkimus <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2024/06/20/2024.06.20.24309213.full.pdf>





GenActive-ryhmän biopankkiprojektit

Julkaistut

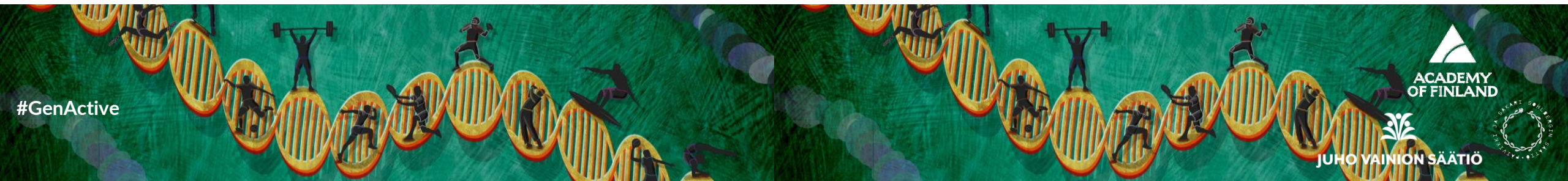
- Fyysisen aktiivisuuden (monitoroitu) PGS ja kardiometaboliset sairaudet (Sillanpää ym. MSSE 2021)
- Fyysisen aktiivisuuden PGS ja kardiometaboliset sairaudet, mitattu aktiivisuus (Tynkkynen ym. EJEP 2023)
- Lihavoiman PGS ja ja kardiometaboliset sairaudet (Herranen ym. J Ger SA Med Sci 2024)

Arviossa

- Pitkäikäisyyden PGS ja kansansairaudet (Tynkkynen ja Koivunen ym.)
- Inaktiivisuuden PGS ja tarttumattomat taudit (Joensuu ym.)

Työn alla

- Aerobisen kunnon PGS ja tarttumattomat taudit (Joensuu ym.)
- Perimän ja ympäristön aiheuttama lihavuus ja lihavuuteen yhteydessä olevat sairaudet (Opperbeck ym.)
- T2D insidenssin ja progression ennustaminen huomioimalla aktiivisuuteen liittyvä perimä (Vettenterä ym.)
- FemHealth (menopausi PGS, harvinaiset naisilla esiintyvät kardiovaskulaarisairaudet) (Korhonen ym.)



GenActive -tutkimusryhmä

PI Sillanpää Elina, apulaisprofessori



JUHO VAINION SÄÄTIÖ



ACADEMY
OF FINLAND

Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto

Keski-Suomen hyvinvointialue

+ 358 40 1429 639

Elina.sillanpaa@jyu.fi

<https://www.jyu.fi/en/research-groups/the-interaction-between-genetics-and-lifestyle-in-promoting-health-and-preventing-diseases-elina>

Kiitos!



KESKI-
SUOMEN
HYVINVOINTI-
ALUE