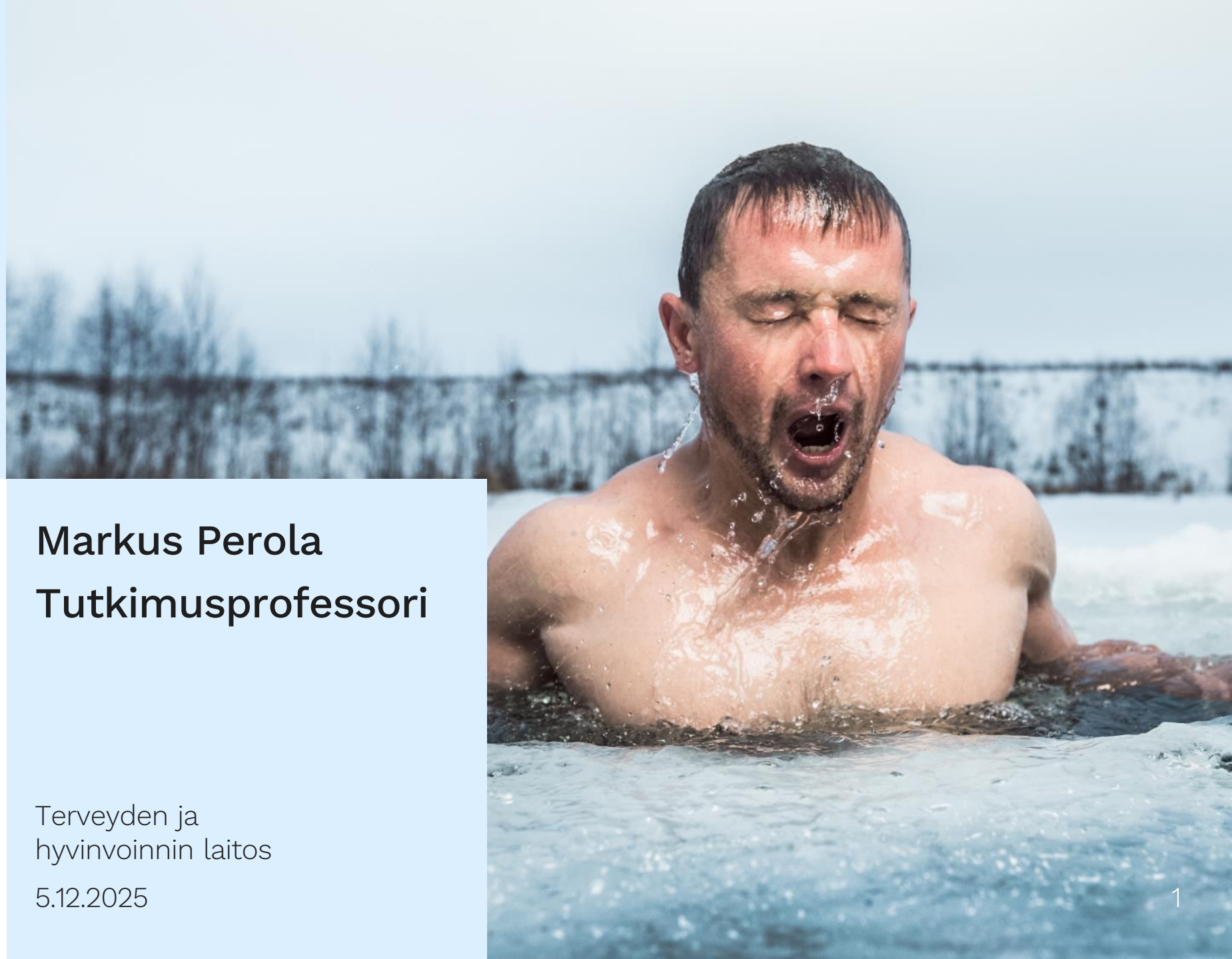




Geenit vai
jotakin muuta?
– Syitä
ylipainon ja
lihavuuden
taustalla

Markus Perola
Tutkimusprofessori

Terveystieteiden ja
hyvinvoinnin laitos
5.12.2025

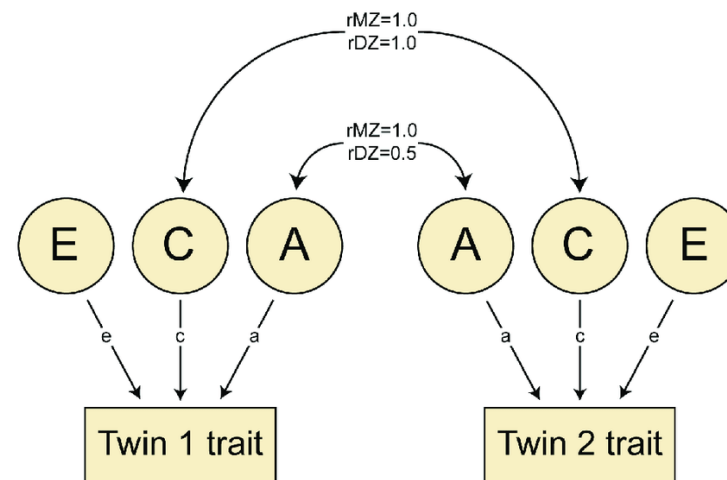
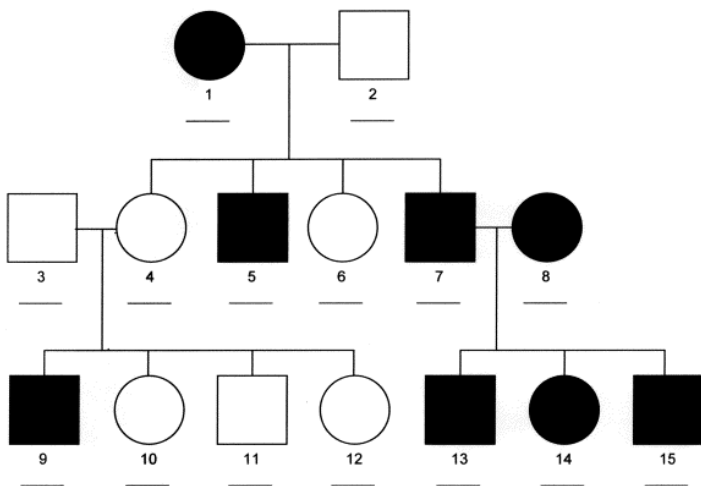


Sidonnaisuudet

- LT, terveydenhuollon erikoislääkäri, kvantitatiivisen genetiikan dosentti, johtamisen erityisammattitukinto
- Päätoimi
 - Tutkimusprofessori / THL
- Sivutoimet
 - Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, hallituksen puheenjohtaja
 - Helsingin yliopisto, Clinical and Molecular Metabolism
 - Päivystävä lääkäri / HUS Akuutti
- Rahoitussidonnaisuudet
 - Oman tutkimusryhmän rahoitus: EU, SA, STM, julkishyödyllisiä säätiöitä.
 - Muuta: kuulun FinnGen – tutkimuksen Steering Committee:n. FinnGen-tutkimus rahoittaa merkittävästi THL:n yksikköni toiminntaa FinGenin toimintojen vuoksi. FinnGen-tutkimus on Helsingin yliopiston vetämä, Business Finlandin (ent. TEKES) ja neljäntoista lääketehaan (AbbVie, AstraZeneca, Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene/Bristol-Myers Squibb, Genentech (a member of the Roche Group), GSK, Janssen, Maze Therapeutics, MSD/Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi) rahoittama tutkimus.
- Koulutustoiminta
 - Toistuvia luentoja ja kursseja kansantautien ja genomiikan alalta
- Luottamustoimet terveydenhuollon alalla
 - HUSin alueellinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta, puheenjohtaja
 - Tukija Muutoksenhakujaosto, varapuheenjohtaja
 - JUKO/SLL varapääluottamusmies, THL
 - European Journal of Human Genetics, Section Editor
 - PALKO varajäsen
 - PALKO seulontajaos, jäsen



Lihavuuden periytyvyys eli heritabiliteetti



Heritabiliteetti (H2), mitä se tarkoittaa?

- Kuinka suuri osa väestön yksilöiden välisistä eroista jossakin ominaisuudessa selittyy geneettisillä eroilla
 - Pystyy jossain määrin dissekoimaan ulos ns. familiaalisen vaikutuksen
- Suhdeluku, joka muodostetaan esim kaksosdatasta
 - Yksinkertaisimmillaan $2(cMZ - cDZ)$
- Kuvaa sitä osuutta, minkä perimä selittää kokonaisvaihtelusta jonkun fenotyypin, esim taudin tai riskitekijän suhteen
 - Ilmoitetaan yleensä 0-1 tai 0%-100%
 - >50% ”iso”



Lihavuuden ja liitännäismuuttujien H2

- Perinnöllinen komponentti: Kaksos-, perhe- ja adoptiotutkimukset osoittavat, että lihavuudella on vahva geneettinen perusta.
 - Arviot periytyvyysasteesta vaihtelevat noin 40–70% välillä
 - jopa yli puolet painoeroista selittyy geeneillä.
- H2 antaa kokonaiskuvan geneettisen vaikutuksen suhteellisesta merkityksestä



Heritabiliteetti, mitä se EI tarkoita

- Ei tarkoita, että yksilön ylipainosta 70% johtuu geeneistä.
- Ei tarkoita, että ominaisuus olisi “geneettisesti määrätty” tai muuttumaton.
- Ei ota huomioon ympäristön muutoksia
 - periytyvyys riippuu ympäristöstä (esim. homogeenisessä ympäristössä periytyvyys voi näyttää erityisen korkealta).
- Ei kerro vaikutusmekanismeista tai kausaliteetista
- Ei kerro mitään yksittäisistä geeneistä tai varianttien määrästä
- Ei ennusta yksilön tulevaisuutta



Mietittävää variabiliteetista

- Moni asia on perinnöllinen mutta sen vaihtelu populaatiossa on vain vähäinen
 - Jos vaihtelua ei juuri ole $H^2 = 0$
- Jos vaihtelua on, niin kannattaa hetkeksi pysähtyä miettimään **miksi**
 - Miksi evoluutio on säilyttänyt painon vaihtelun populaatiossa?



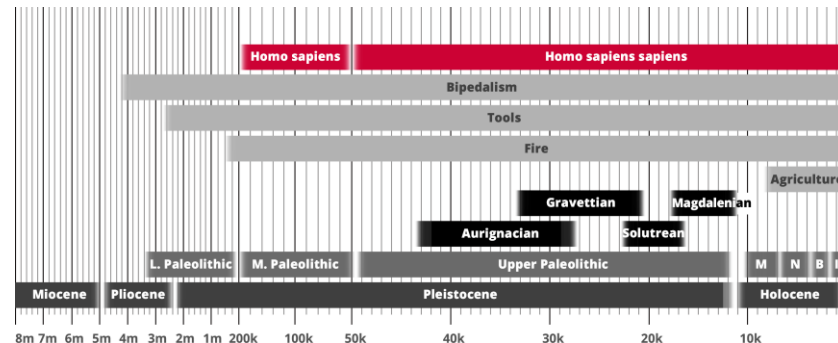
Miksi ihmisten paino vaihtelee?

- Nykypäivän ympäristö (ylitarjonta, vähäinen liikunta) on evoluution näkökulmasta uusi → genomi ei ole ehtinyt sopeutua
- Aiemmin energiaa säästävä aineenvaihdunta paransi selviytymistä nälkäkausissa → sama geneettinen profiili altistaa nykyään lihavuudelle (ns “Thrifty gene” -hypoteesi)
 - Useimmat BMI/lihavuusvariantit eivät osoita positiivisen valinnan signaaleja → ei vahvaa tukea “thrifty gene” -mallille
 - Polygeeninen hypoteesi → painon muodostus polygeenista → varianttien selektio ei näy LD rakenteessa (pullonkaulat ym sotkevat asiaa)
 - “Drifty gene” -hypoteesi: kun petopaine väheni, ylipainoa rajoittanut valinta heikkeni → geneettinen ajautuminen lisäsi vaihtelua
- Lihavuuden haitat ilmenivät usein vasta lisääntymisiän jälkeen, joten negatiivinen valinta oli heikkoa
- Mahdollinen balansoiva valinta: samat alleelit voivat parantaa selviytymistä infektioissa/niukkuudessa, mutta lisätä lihavuusriskiä yltä



Perimästä viis?

- Lihavuuden yleistymisen johtuu ennen kaikkea ympäristön radikaalista muutoksesta viime vuosikymmeninä.
 - Ihmisillä on käytössään enemmän energiaa kuin koskaan ennen, samalla kun arkiaktiivisuus on vähentynyt.
 - Teknologia, kaupungistuminen ja elämäntyylin muutos ovat johtaneet tilanteeseen, jossa kulutamme vähemmän kaloreita mutta saamme liikaa energiaa ravinnosta.
- Ympäristötekijät selittävät väestötasolla lihavuuden nopean yleistymisen.
- Kuitenkin samalle “obesogeeniselle” ympäristölle altistuvat ihmiset lihovat eri tahtiin: toiset säilyvät hoikempina, toiset keräävät kiloja herkemmin.
 - Tämä viittaa vahvasti perinnöllisiin eroihin – geneettiset tekijät vaikuttavat siihen, miten keho reagoi ylimääräiseen energiaan.



No mitens se genetiikka sitten?



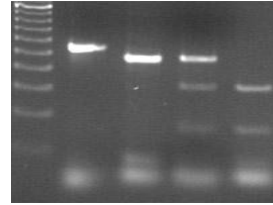


NHGRI-EBI GWAS Catalog
www.genome.gov/GWASStudies
www.ebi.ac.uk/fgpt/gwas/

Juuri NYT genetiikassa tapahtuu paljon!

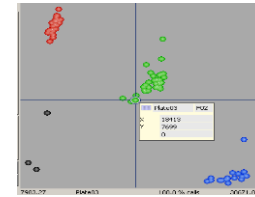
Teknologian riemuvoitto...

yksi mutaatio
(10^0 SNP; 10^3 genotyyppiä)



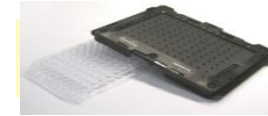
1980->

Yhden geenin tarkka läpikäynti
(10^2 SNPiä; 10^{5+} genotyyppiä)



1995->

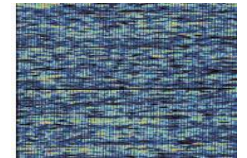
Alueen kattava tutkimus
(10^4 SNPiä; 10^8 genotyyppiä)



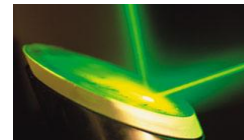
2000->

2007->

genome-wide association (GWA)
(10^6 SNPiä; 10^{10} genotyyppiä)

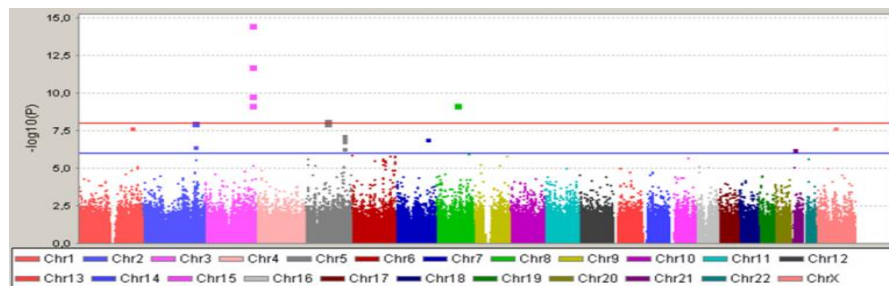
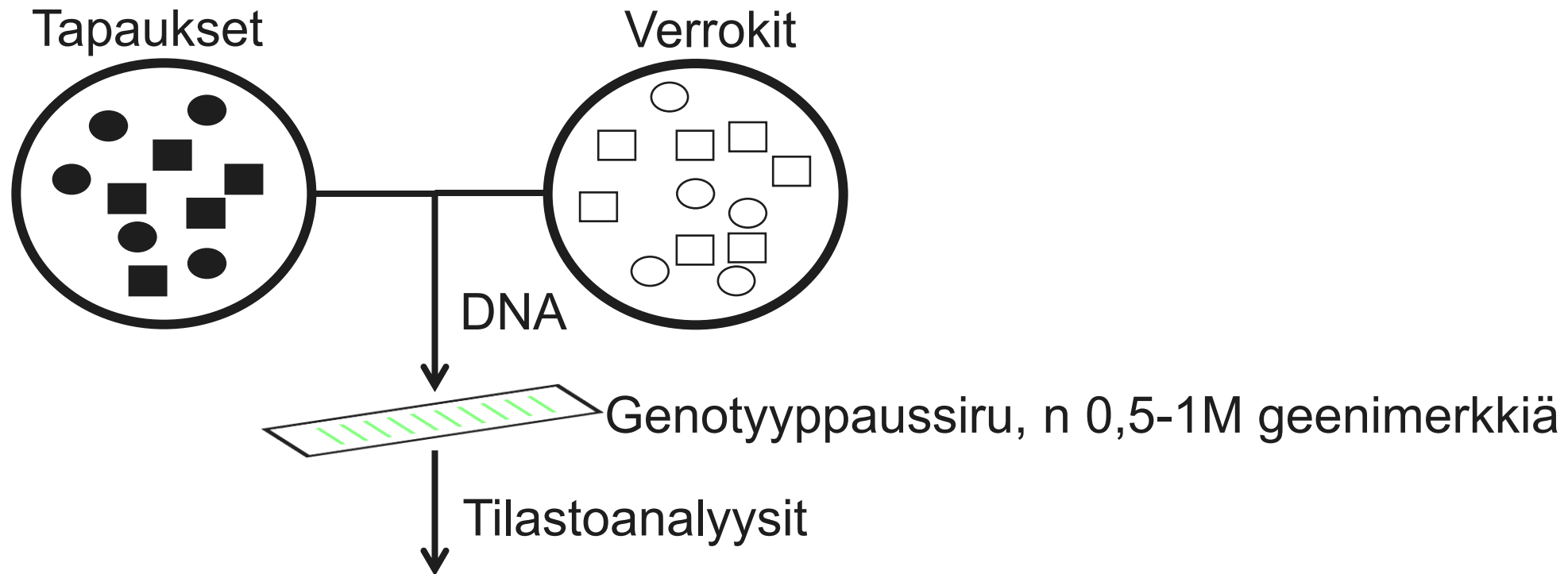


2015->



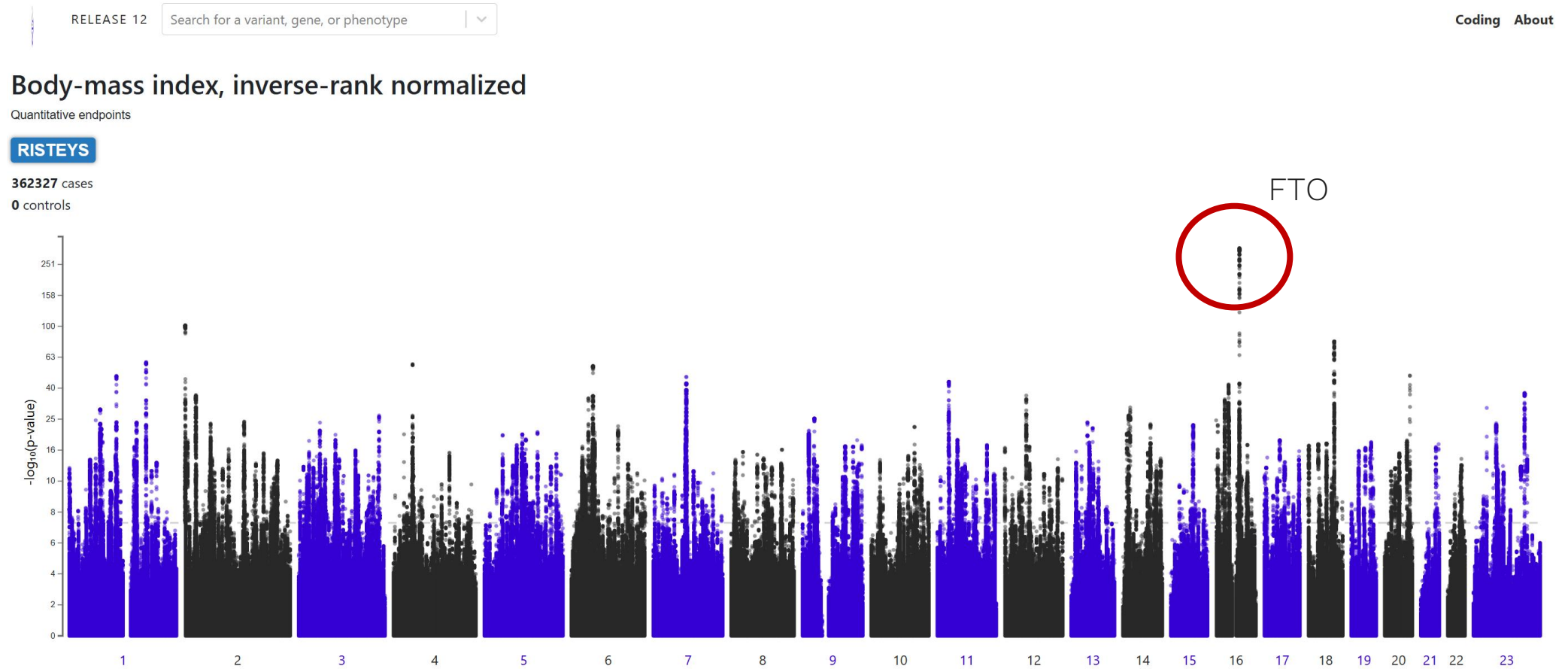
Genomin resekvensointi
(10^8 SNPiä / 10^{12} genotyyppiä)

Kokoperimän strategia



Perimän assosioituvat alueet

BMI GWAS suomalaisissa

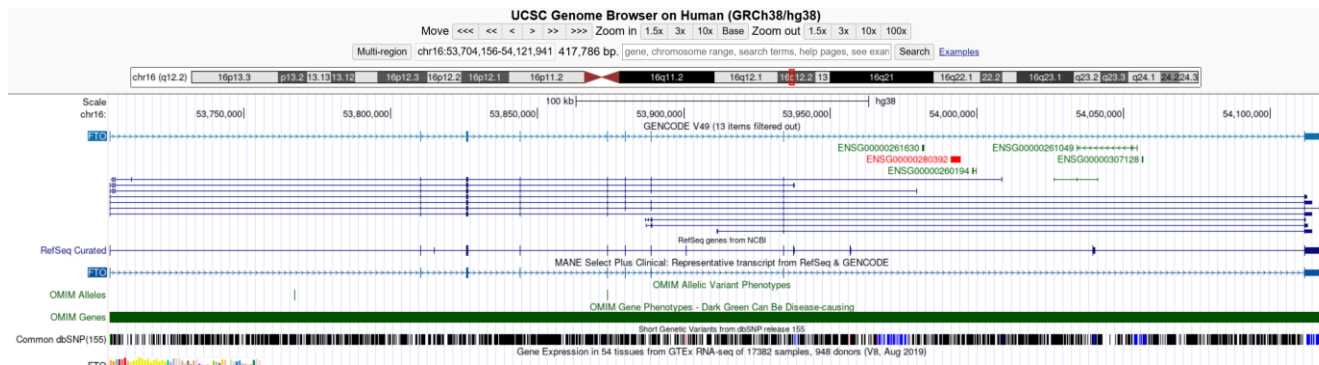


5.12.2025

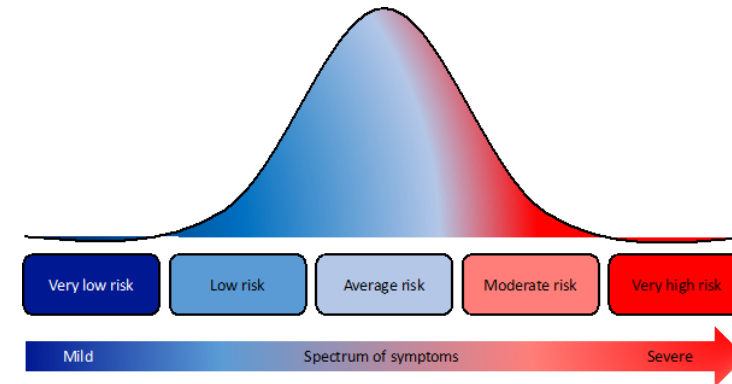
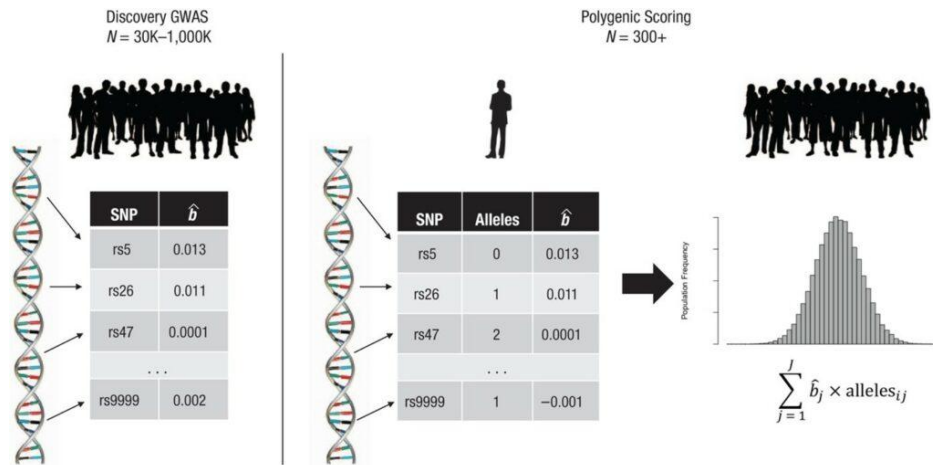
https://r12.finngen.fi/pheno/BMI_IRN

FTO-geenin tarina

- FTO oli ensimmäinen vahvasti lihavuuteen liitetty geeni väestötasolla
 - Luultiin ensin DM2-geeniksi
- Vaikuttaa ruokahaluun ja kylläisyyden säätelyyn, ei suoraan aineenvaihduntaan
- Riskialleelit lisäävät mm. mieltymystä kaloripitoiseen ruokaan
- Säätelee IRX3- ja IRX5-geenejä, jotka ohjaavat rasvasolujen toimintaa
- Vaikutus BMI:hen on pieni yksilötasolla, mutta merkittävä väestötasolla

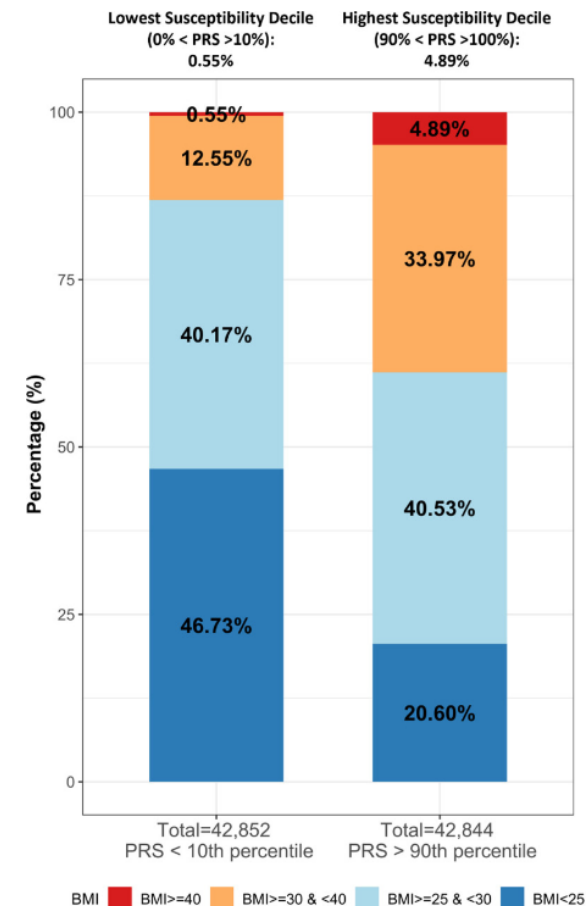


Polygeeninen summa (PGS/PRS)



Lihavuus on monitekijäinen ja pääasiassa polygeeninen ominaisuus

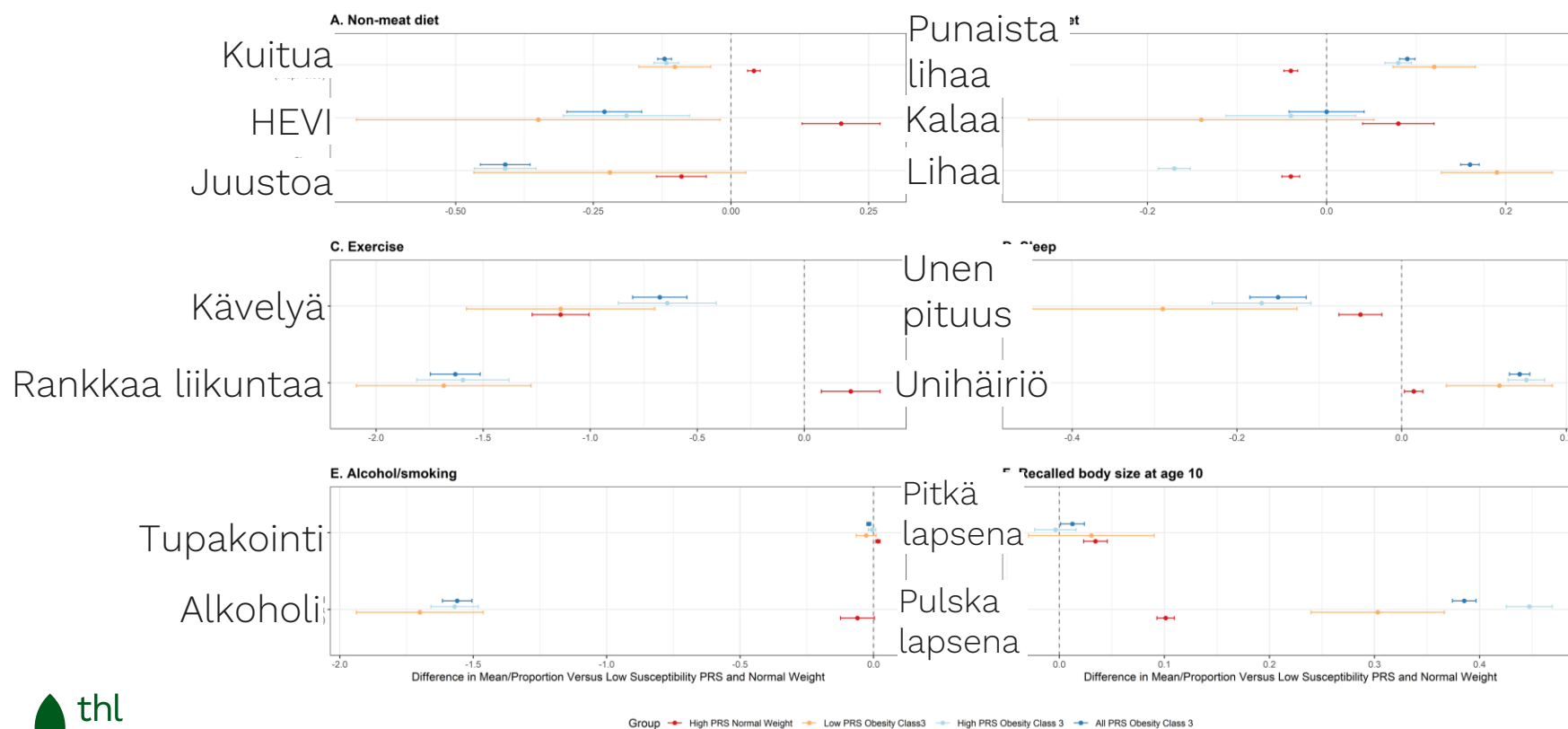
- Lihavuus on tyypillisesti polygeeninen ominaisuus – siihen vaikuttaa samanaikaisesti hyvin moni geeni.
- Laajat väestötutkimukset (GWAS) ovat tunnistaneet sadoittain yleisiä geneettisiä variantteja, jotka liittyvät BMI:n nousuun
 - Jokaisen yksittäisen variantin vaikutus on kuitenkin pieni.
 - Yhteinen selitysosuus yhä varsin pieni (n 8%)



Krishnan M, Anwar MY, Justice AE, et al. Genome-wide association study provides novel insight into the genetic architecture of severe obesity. *PLoS Genet.* 2025;21(9):e1011842. Published 2025 Sep 12. doi:10.1371/journal.pgen.1011842

Korkean riskin PRS mutta ei ylipainoa?

Punainen = korkean riskin PRS mutta normaalin painoinen. Muut: BMI > 30, PRS vaihtelee

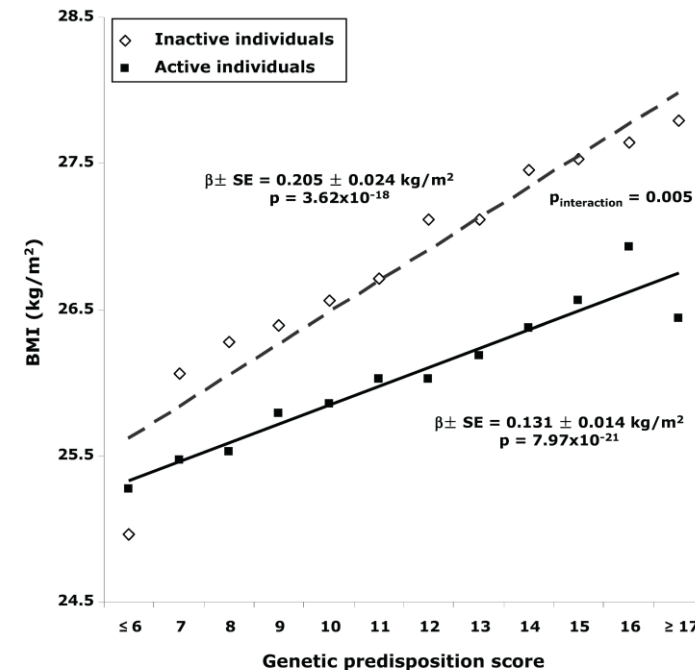


Krishnan M, Anwar MY, Justice AE, et al. Genome-wide association study provides novel insight into the genetic architecture of severe obesity. *PLoS Genet.* 2025;21(9):e1011842. Published 2025 Sep 12. doi:10.1371/journal.pgen.1011842



Genetiikka ja liikunta

- Fyysinen aktiivisuus lievensi geneettistä lihavuusalttiutta ~40 % verrattuna inaktiivisiin henkilöihin
- Jokainen BMI:tä lisäävä alleeli nosti painoa vähemmän aktiivisilla kuin inaktiivisilla (592 g vs. 379 g/alleeli)
- Lihavuusriski per riskialleeli on selvästi pienempi aktiivisilla (OR 1.095 vs. 1.158)
- Jo matala taso liikuntaa riittää vaimentamaan geneettisiä vaikutuksia BMI:n nousuun ja lihavuusriskiin

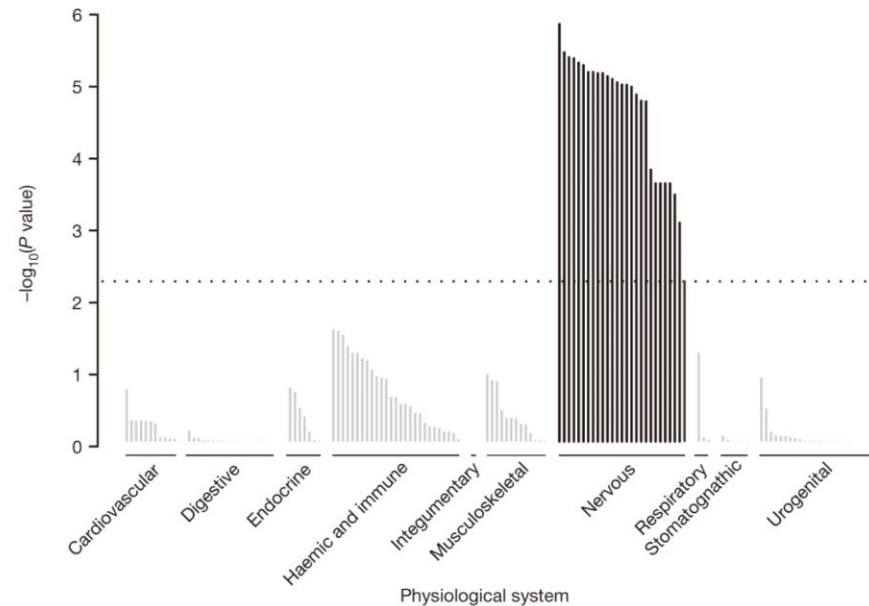


On olemassa myös harvinaisia obesiteetille suuresti altistavia geenimuotoja

- LEP / LEPR: Leptiini ja sen reseptori
 - kylläisyssignaali hypotalamukseen
 - hyperfagia ja vaikea lihavuus
- POMC / MC4R / PCSK1: Melanokortiini-reitti
 - ruokahalun ja energiankulutuksen säätely
 - MC4R on yleisin monogeenisen lihavuuden aiheuttaja
- BDNF / NTRK2 / SIM1: Aivojen neurotrofiset tekijät ja hypotalamuksen kehitys
 - Vaikuttavat syömiskäyttäytymiseen ja energiatasapainoon
- SH2B1 / MRAP2 / KSR2 / ADCY3: Signaalinnin säätelijöitä
 - Liittyvät varhaiseen lihavuuteen ja alentuneeseen energiankulutukseen
- Useimmat liittyvät leptiini–melanokortiini-aivorataan, joka on keskeinen painon ja ruokahalun säätelijä
- Monet aiheuttavat vakavan varhaislapsuuden lihavuuden
- Yleiset variantit geenien alueella assosioituvat väestötason alttiuteen
- Myös monia mendeliaanisia tauteja, joissa hyperfagia/obesiteetti
 - Prader-Willi

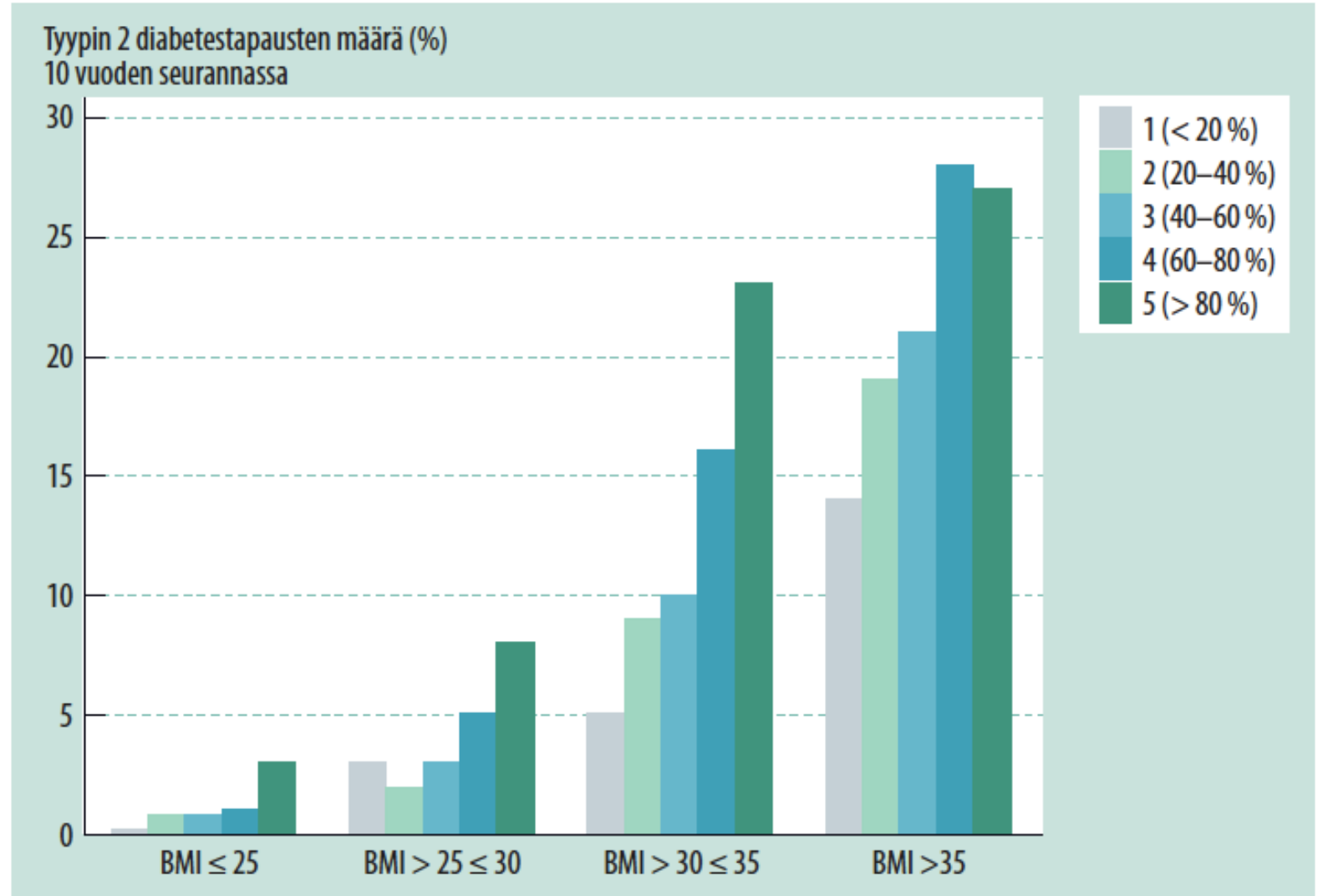
Missä obesiteettiin vaikuttavat geenit sitten toimivat?

- Lihavuusgeenien ilmentymä painottuu selvästi hermoston kudoksiin.
- Erityisesti hypotalamus ja aivokuori erottuvat säätelyalueina.
- Muut kudokset, kuten rasva- ja ruoansulatuskudos, jäävät selvästi vähemmälle.
- Geenien vaikutus kohdistuu ennen kaikkea aivojen säätelypiireihin, ei suoraan aineenvaihduntaan.



Genetiikka myös muovaa ylipainon vaikutusta

Geneettisen riskin arvio määrittää henkilökohtaista riskiä elintapojen lisäksi

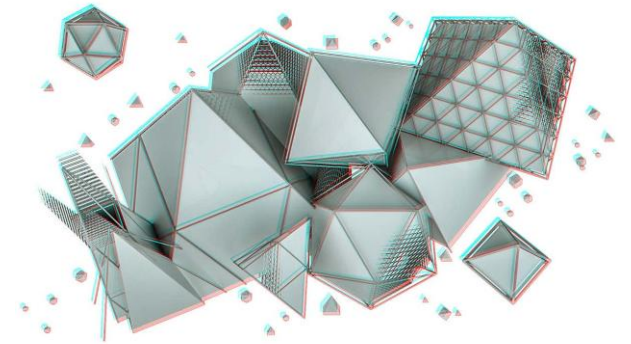


Lopuksi lihavuuden genetiikasta

- Useimmat lihavuusgeenit vaikuttavat aivojen kautta, erityisesti hypotalamuksessa
- Geenit vaikuttavat myös rasvan jakautumiseen (WHR) ja liikkumisen säätelyyn
- Polygeeniset riskit selittävät ~6–8 % BMI:n vaihtelusta väestötasolla: heritabiliteetin perusteella vielä on paljon löydettävää!
- Monogeeniset häiriöt voivat aiheuttaa vakavan hyperfagian ja lihavuuden
- MC4R-reitti on keskeinen ruokahalun ja energiatasapainon säätelyssä
- Geneettinen alttius ei tarkoita kohtaloa, vaan vuorovaikutusta ympäristön kanssa
 - energiatasapaino ratkaisee
- Genetiikan perusteella näyttää siltä, että lihavuus ei aina ole pelkkä tahdonvoiman puute, vaan myös neurobiologinen alttius
- Biologinen alttius joka vaikuttaa kylläisyyden tunteeseen, ruokahaluun ja impulssikontrolliin
- Genetiikka voi ohjata yksilöllistettyä ehkäisyä ja hoitoa tulevaisuudessa ja tunnistaa lääkeaineiden vaikutuskohteita

Mitä pitää vielä ymmärtää genomista

- Genomi ei ole vaan rivi nukleotideja (ATCG) vaan moniulotteinen (3D-7D), sen funktio riippuu:
 - 1D: nukleotidien järjestys
 - 2D juosteen suunta
 - 3D genomien säätely juosteen silmikoitumalla
 - 4D Aika: ikä, kehitys
 - 5D Kudos jossa genomia ekspressoidaan
 - 6D Terveystila
 - 7D Ympäristö (mitä olet syönyt aamiaiseksi...etc)
- Tämä osin selittää miksi selitysosuudet vs. H2 ovat yhä niin pieniä
 - Epigenetiikka, interaktiot, jne...





Kiitos

Markus.perola@thl.fi