

Felix Vaura ja Teemu Niiranen

## Verenpainetaudin geneettinen tausta

Verenpainetaudin geneettisistä riskitekijöistä tunnetaan tällä hetkellä noin 20 harvinaista geenivaihtelua ja yli 1 400 yleistä pistemutaatiota, jotka yhdessä selittävät verenpaineen väestötason vaihtelusta noin 6 %. Yhden geenin aiheuttama sekundaarinen verenpainetauti on harvinainen mutta usein kliinisesti tunnistettavissa ja hoidettavissa oleva verenpainetaudin muoto. Valtaosa verenpainetaudin geneettisistä taakasta välittyy kuitenkin yleisten pistemutaatioiden kautta, joiden yhteenlaskettu vaikutus verenpainetaudin puhkeamisikään on jopa kymmeniä vuosia. Käyttövalmiit geenitietoa hyödyntävät työkalut vaativat silti vielä tuekseen kliinisiä tutkimuksia. Farmakogenomiikka, epigenetiikka ja sukupuolierojen tutkimus luovat uusia mahdollisuuksia verenpainetaudin genetiikan soveltamiselle.

**K**ohonnut veranpaine on merkittävin yksittäinen tautitaakan aiheuttaja ja on vuosittain osallisena noin 11 miljoonan ihmisen ennenaikaiseen kuolemaan (1). Suomessa Fin-Terveys 2017 -tutkimuksen mukaan jopa puolella 40–79-vuotiaista naisista ja 60 %:lla miehistä oli kohonnut verenpaine (2). Hoitamaton verenpainetauti johtaa haitallisiin rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin erityisesti sydämessä, aivoissa, verkkokalvossa, munuaisissa ja verisuonissa, kun taas verenpaineen hoito vähentää elinvaurioiden syntymistä (3). Vain noin 10 %:lle potilaista verenpainetaudille löytyy selkeä syy, jolloin puhutaan sekundaarisesta verenpainetaudista (Waden ym. tässä numerossa) (4). Yleensä syy jää epäselväksi, jolloin tyydytään diagnosoimaan primaarinen eli essentiaalinen verenpainetauti.

### Essentiaalisen verenpainetaudin syntymekanismit

Essentiaalisen verenpainetaudin monitekijäisyys on tiedostettu jo ainakin 1940-luvulta lähtien (TAULUKKO 1) (5). Perimän osuuden verenpainetaudissa osoittavat muun muassa kaksostutkimukset, joissa samamunaisten kaksosten verenpaineet korreloivat vahvemmin

kuin erimunaisten kaksosten (6). Kaksostutkimuksissa on lisäksi arvioitu, että verenpaineen vaihtelusta väestötasolla jopa 50–60 % selittyy perimällä (7). Kirjoittamishetkellä tunnetaan noin 20 harvinaista geenivarianttia ja yli 1 400 yleistä pistemutaatiota, joilla on yhteys verenpaineeseen (8). Sukuanamneesi on tällä hetkellä ainoa työkalu, jolla klinikko voi rutiinimaisesti arvioida potilaansa perinnöllistä alttiutta verenpainetautiin.

### Sukanamneesi: klinikon ikkuna perimään

Perhetutkimukset osoittavat, että vanhempien ja isovanhempien verenpainetauti altistaa myös lapsen verenpainetaudille, vaikka ympäristötekijät otettaisiin huomioon (KUVA 1) (9). Verenpainetutkimuksen kannalta keskeisessä Framingham-tutkimuksessa havaittiin, että alle 55-vuotiaana puhjennut yhden vanhemman ja yhden isovanhemman verenpainetauti nostivat verenpainetaudin riskiä lapsissa vastaavasti 110 % ja 33 % (9). Siinä missä sydäninfarktin ja aivoverenkiertohäiriön riskiä voi arvioida FINRISKI-laskurilla, voi verenpainetaudin riskiä arvioida esimerkiksi juuri Framingham-tutkimuksen aineistoon perustuvalla kliinisellä

**TAULUKKO 1.** Verenpainetaudin patofysiologisia tekijöitä ja niihin liittyviä mekanismeja. Verenpaineen säätely on monimutkaista ja monet tekijöistä vaikuttavat toisiinsa. ADMA = asymmetrinen dimetyyliarginiini, GPCR = G-proteiinikytkentäinen reseptori.

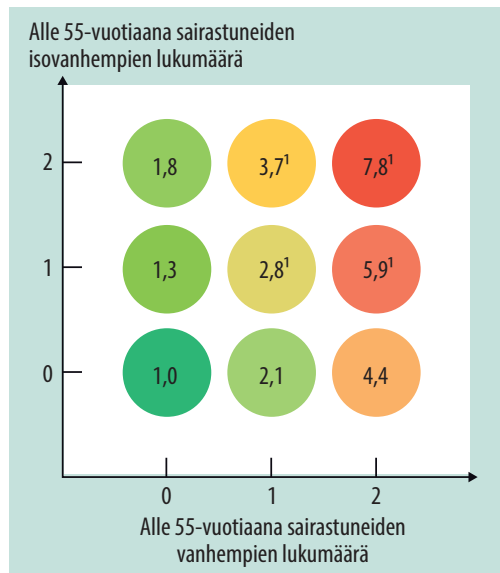
Tekijä	Mekanismit
Immuneiteetti	Tulehdussolujen tuottamien sytokiinien, reaktiivisten happiradikaalien ja metalloproteiinien vaikutus munuaisten ja verisuonten rakenteeseen ja toimintaan
Keskushermosto	Sympaattisen hermoston aktivaatio, vasokonstriktio, natriumin retentio, reniinin erityksen säätely, immuunijärjestelmän aktivoiminen ja viallinen tulehdusrefleksi
Munuaiset	Natriumin retentio, reniinin ja ADMA:n tuotanto, afferentin hermoaktiivisuuden kiihtyminen sekä T-solujen kerääntyminen ja aktivoituminen
Natriumin saanti ja kertyminen elimistöön	Plasmatilavuuden suureneminen ja immuunijärjestelmän aktivoituminen
Oksidatiivinen stressi	Vasokonstriktio, pienten arterioliin jäykistyminen ja uudelleen muotoutuminen, sekä natriumin sisäänoton lisääntyminen
Perimä	Useita, ks. <b>TAULUKKO 2</b>
Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä	Sympaattisen hermoston aktivaatio, natriumin ja veden retentio, arterioliin vasokonstriktio
Suolistobakteerit	Aineenvaihduntatuotteiden vaikutus verenpainetta sääteleviin elinjärjestelmiin
Verisuonet	Endoteelin aktivoituminen, GPCR-välitteinen vasokonstriktio, heikentynyt vasodilataatio ja myoendoteliaalisten liitosten häviäminen

riskilaskurilla, joka FINRISKI-laskurin tapaan sisältää sukuanamneesi (10).

Sukuanamneesi soveltuu siis käytettäväksi sekä yksin että osana laajempaa riskinarviota. Sillä on kuitenkin merkittäviä heikkouksia: epäluotettavuus ja verenpainetaudin määrittelymuuttuminen ajan kuluessa. On myös huomattava, että perimä ei ole ainoa asia joka siirtyy vanhemmalta lapselle. Sukuanamneesi sisältää tietoa paitsi perimästä, myös jaetuista elintavoista ja elinympäristöstä. Pelkän perimän tutkimiseen tarvitaankin sukuanamneesia täsmällisempiä työkaluja.

## Verenpainetaudin perinnöllisyyden tutkimus

Geneettiset tutkimukset pyrkivät tunnistamaan genomissa sellaisia väestötason eroja eli variantteja, jotka assosioituvat johonkin mielenkiintoiseen ominaisuuteen, kuten verenpaineeseen. Yleisin variantti on yhden nukleotidin muutos toiseksi eli polymorfismi (single nucleotide polymorphism, SNP, eli ”snippi”), ja muita ovat esimerkiksi nukleotidin liittymä ja häviäminen. Vaikka snipin oppikirjamäärittelyyn sisältyy usein vaatimus sen yleisyydestä väestötasolla (esim. yli 1 %), ei vaatimusta käytännössä aina ole (11). Ensimmäinen verenpainetautiin yh-



**KUVA 1.** Vanhempien ja isovanhempien alle 55-vuotiaana puhjenneen verenpainetaudin välittämä suhteellinen vaikutus verenpainetaudin riskiin (9). <sup>1</sup>Ekstrapoloituja arvoja. Todellinen arvo on hieman pienempi ja riippuu myös vanhemman ja isovanhemman sukulaisuussuhteesta.

teydessä oleva geeni, angiotensinogeeniä koodaava *AGT*, tunnistettiin sisarustutkimuksella vuonna 1992 (12).

Ideaalitilanteessa geneettisessä tutkimuksessa olisi suuri joukko ihmisiä, joiden koko

**TAULUKKO 2.** Verenpainetaudin monogeenisia muotoja. A = aldosteroni, AD = autosomaalinen dominantti, AME = näennäinen mineralokortikoidiylimäärä, AR = autosomaalinen resessiivinen, GRA = glukokortikoideilla lievittyvä aldosteronismi, N = normaali, R = reniini.

Verenpainetautimuoto	Geeni(t)	R	A	Periytyvyys
AME-tauti	<i>HSD11B2</i>	↓	↓	AR
Familiaalinen glukokortikoidiresistenssi	<i>NR3C1</i>	↓	↓	AR tai AD
Familiaalinen hyperaldosteronismi		↓	↑	AD
Tyyppe I (GRA)	<i>CYP11B1, CYP11B2</i>			
Tyyppe II	<i>CLCN2</i>			
Tyyppe III	<i>KCNJ5</i>			
Tyyppe IV	<i>CACNA1H</i>			
Gordonin oireyhtymä	<i>CUL3, KLHL3, WNK1, WNK4</i>	↓	↓ tai N	AD tai AR
Liddlen oireyhtymä	<i>SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G</i>	↓	↓	AD
Raskauden pahentama verenpainetauti	<i>NR3C2</i>	↓	↓	AD
Synnyttämisen lisämunuaihperplasia (CAH)		↓	↓	AR
11-beetahydroksylaasin puutos	<i>CYP11B1</i>			
17-alfahydroksylaasin puutos	<i>CYP17A1</i>			
Verenpainetauti ja lyhytsormisuus	<i>PDE3A</i>	N	N	AD

genomi luettaisiin eli sekvensoitaisiin jokaista nukleotidia myöten, minkä jälkeen harvinaistenkin varianttien tutkiminen olisi helppoa. Käytännössä verenpaineen genetiikan tutkimuksissa on suosittu yleisiin snippeihin keskittyviä genomilaajuisia assosiaatiotutkimuksia (genome-wide association study, GWAS), joissa otoskoot ovat jo ylittäneet miljoonan (13). Biologisesti mielenkiintoinen vaihtoehto on sekvensoida vain eksonit eli sellaiset nukleotidipätkät, joiden tiedetään sisältävän rakennusohjeet jollekin RNA-ketjulle.

## Monogeeninen verenpainetauti

Sukupuita hyödyntävissä kytkentätutkimuksissa ja eksomitutkimuksissa on löydetty kymmenkunta yhteen geeniin paikantuvaa eli monogeenista tautia, joihin liittyy keskeisesti korkea verenpaine (TAULUKKO 2). Monogeenisten verenpainetautien mekanismit tunnetaan nykyään hyvin, ja niiden tutkimus on lisännyt ymmärrystä verenpainetaudin patofysiologiasta. Raina työtovereineen kuvaa potilastapausten avulla useimpien monogeenisten verenpainetautien kliinisen diagnostiikan periaatteet ja patofysiologian, kun taas Khandelwal ja Deinum pureutuvat tarkemmin molekyyalitasolle (14,15). Monogeenisten verenpainetautien

ymmärtämiseksi kannattaa palauttaa mieleen aldosteronin vaikutus natriumin sisäänottoon distaalisessa nefronissa: aldosteroni stimuloi mineralokortikoidireseptoreja (MR), mikä lisää natriumin sisäänottoa epiteliaalisten natriumkanavien (ENaC) ja Na-Cl-kotransportterien kautta (KUVA 2).

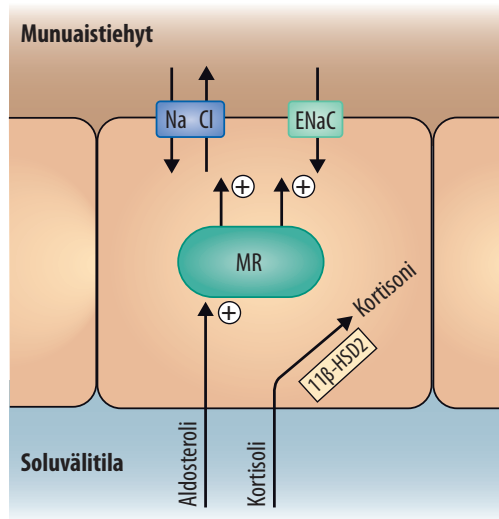
**Natriumkanavien yliaktiivisuus.** Liddlen oireyhtymässä ENaC-kanavien rakenteellinen mutaatio estää niiden hajotuksen, mikä johtaa ENaC-kanavien lisääntymiseen. Potilaalla on usein hypokalemia ja metabolinen alkaloosi. Gordonin oireyhtymässä puolestaan Na-Cl-kotransporttereita estävän entsyymien aktiivisuus on vähentynyt, mikä kasvattaa Na-Cl-kotransportterien aktiivisuutta. Päinvastoin kuin Liddlen oireyhtymässä, Gordonin oireyhtymään liittyy usein hyperkalemia ja metabolinen asidoosi. Molempia oireyhtymiä hoidetaan salpaamalla yliaktiiviset natriumkanavat: Liddlen oireyhtymässä ENaC-kanavien salpaajalla (amiloridilla tai triamtereenilla) ja Gordonin oireyhtymässä Na-Cl-transportterien salpaajalla (tiatsididiureetilla) sekä tiukalla suolarajoituksella (14,15).

**MR-agonismi.** AME-oireyhtymässä (näennäinen mineralokortikoidiylimäärä, apparent mineralocorticoid excess) kortisoli ei 11 $\beta$ -HSD2-entsyymien puutoksesta johtuen meta-

boloidu, jolloin kortisoli agonisoi MR:ää, ja potilaalla on Liddlen oireyhtymän tapaan usein hypokalemia ja metabolinen alkaloosi (14,15). Myös lakritsin sisältämä glykyrreitiinihappo estää 11 $\beta$ -HSD2:ta, eli lakritsin liiallinen käyttö voi aiheuttaa AME-oireyhtymän fenotyypin (17). Familiaalisessa glukokortikoidiresistenssissä viallinen glukokortikoidireseptori reagoi huonosti kortisoliin, mistä seuraa palautesäätelyn heikentyminen. Kortisolin ylituotanto stimuloi MR:ää, koska 11 $\beta$ -HSD2 ei ehdi muuttamaan kaikkea kortisolia kortisoniksi (15). Synnyntäisessä lisämunuaishyperplasiassa (congenital adrenal hyperplasia, CAH) lisämunuaiskuoren steroidisynteesi ja erityisesti kortisolin tuotanto häiriintyvät entsyymipuutosten vuoksi. Verenpaine ei nouse yleisimmässä CAH:n muodossa – 21-hydroksylaasipuutoksessa – mutta harvinaisemmat 11-beetahydroksylaasi- ja 17-alfahydroksylaasipuutokset johtavat hoitamattomina verenpainetautiin, koska häiriintyneen steroidisynteesin välituotteet aktivoivat MR:ää (14,15). MR-salpaaja spironolaktoni sopii verenpaineen hoidoksi kaikissa kolmessa taudissa, mutta CAH:ssa kokonaisvaltainen hoito toteutetaan ensisijaisesti glukokortikoideilla (14,15).

Raskauden pahentamassa verenpainetaudissa muuntuneet MR:t reagoivat herkästi steroidihormoneihin, minkä vuoksi verenpaine on koholla myös ei-raskaana olevilla naisilla ja miehillä (18). Kuitenkin erityisesti progesteronipitoisuuden suurentuminen raskaudessa monikymmenkertaiseksi pahentaa tautia entisestään. Raskauden pahentamassa verenpainetaudissa jopa spironolaktoni aktivoi MR:ää ja siten hoito keskittyy suolarajoitukseen sekä ENaC-kanavien ja Na-Cl-kotransportterien salpaukseen (19). Raskaana olevilla tauti helpottaa synnytyksen jälkeen, koska progesteronin pitoisuus pienenee ja verenpainelääkkeiden arsenaali laajenee.

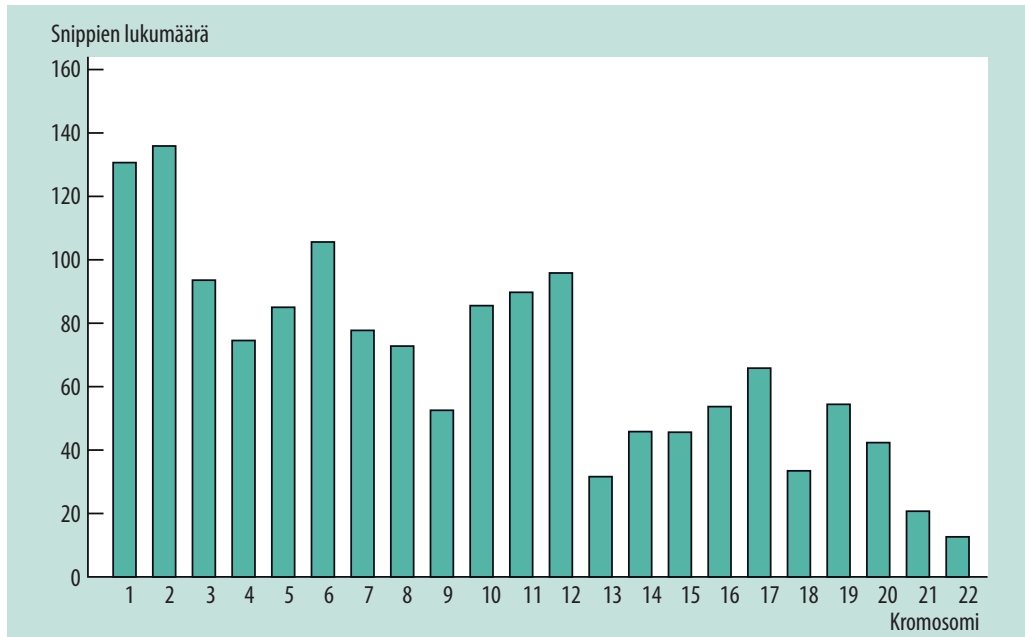
**Hyperaldosteronismit.** Glukokortikoideilla lievittyvä aldosteronismi (glucocorticoid remediable aldosteronism, GRA, tyypin I familiaalinen hyperaldosteronismi) johtuu ACTH:lle herkistyneestä rekombinaatiogeenistä, joka piiskaa aldosteronin tuotantoa ja aiheuttaa hyperaldosteronismia ja edelleen verenpaine-



**KUVA 2.** Yksinkertaistettu kuva natriumin sisäänoton säätelystä nefronissa. Distaalisessa kiumuratiehyessä Na-Cl-kotransportterit ja kortikaalisessa kokoojaputkessa epiteliaaliset natriumkanavat (ENaC) ottavat natriumia sisään mineralokortikoidireseptorin (MR) säätelminä. Lisämunuaisen kuorikerroksen tuottama aldosteroni säätelee MR:n aktiivisuutta, ja 11-beetahydroksisteroididehydrogenaasi 2 -entsyymi (11 $\beta$ -HSD2) estää lisämunuaisen kuorikerroksen tuottamaa kortisolia agonisoimasta MR:ää inaktivoimalla sen kortisoniksi. Selkeyden vuoksi Na-Cl-transportterit ja ENaC-kanava on piirretty samaan soluun, ja muut ionikanavat, kuten kaliumkanavat ja Na-K-ATPaasi-pumppu, on jätetty piirtämättä. Muokattu julkaisusta (16).

taudin (14,15). Glukokortikoidihoito hiljentää ACTH:n aktiivisuuden, mikä tasoittaa verenpaineen. Tyypin II, III ja IV familiaalisissa hyperaldosteronismeissa aldosteronisynteesin tuotanto on lisääntynyt ja siksi aldosteronia tuotetaan liikaa. Näissä taudeissa MR:n salpaaja voi riittää hoidoksi, mutta vaikeissa tapauksissa saatetaan harkita tois- tai molemminpuolista adrenalektomiaa (14).

**Perifeerinen vastus.** Verenpainetauti ja lyhytsormisuus -oireyhtymässä entsyymimutaatio johtaa cAMP-tasojen pienemiseen verisuonten sileälihaskerrossa, mikä johtaa sileälihassolujen proliferaatioon, lumenin kaventumiseen, perifeerisen vastuksen kasvuun ja verenpaineen nousuun (20). Oireyhtymässä lyhytsormisuus on kliinisesti hyvin tunnistettavissa. Koska reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä toimii oireyhtymässä normaalisti, voidaan verenpainetta hoitaa ta-



**KUVA 3.** Verenpaineeseen yhteydessä olevien yhden nukleotidin polymorfismien eli snoppien autosomikohtainen lukumäärä (13).

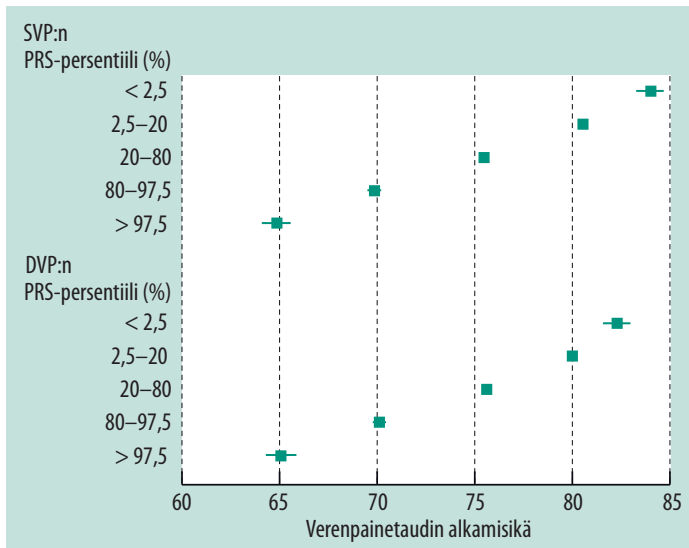
vanomaisilla verenpainelääkkeillä (21).

Monogeenisten verenpainetautiin esiintyvyydestä Suomessa ei ole luotettavaa tietoa. Niiden yleisimpiä kliinisiä piirteitä ovat nuori alkamisikä, vahvasti positiivinen sukuanamneesi, plasman pieni reniinipitoisuus, hypokalemia ja huono vaste lääkehoidolle (15,19). ACE-estäjistä ja ATR-salpaajista ei usein ole hyötyä, koska plasman reniinitaso on jo valmiiksi pieni. Varsinaisten monogeenisten verenpainetautiin lisäksi somaattisesta mutaatioista johtuva aldosteronia tuottava adenooma (*ATP1A1*, *ATP2B3*, *CACNA1D*, *KCNJ5*, *CACNA1H*) johtaa verenpainetautiin, ja monogeeniset kasvainalttuisuusyhtymät kuten paraganglioomat (esim. *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*), tyypin 2 multippeli endokriininen neoplasia (*RET*) ja von Hippel-Lindaun tauti (*VHL*) voivat johtaa verenpainetautiin, jos potilaalle kehittyy niiden seurauksena sekreetorinen feokromosytooma tai paragangliooma (22). Monogeenisten verenpainetautiin kliininen merkitys jää verrattain vähäiseksi niiden harvinaisuuden vuoksi, mutta sekundaarisen verenpainetaudin erotusdiagnostiikassa monogeenisen verenpainetaudin mahdollisuus on syytä pitää mielessä.

### GWAS-tutkimusten hedelmät: yleiset variantit

Ensimmäisessä julkaistussa GWAS-tutkimuksessa vuonna 2005 löydettiin yksi ainoa verkkokalvon ikärappeumaan assosioituva snippi (23). Tämä oli vasta alkua räjähdysmäisesti kasvavalle tutkimusalalle, jonka otoskoot ovat parissakymmenessä vuodessa kasvaneet noin sadasta satoihin tuhansiin ja jopa yli miljoonaan (13). Keskeisessä osassa ovat olleet erityisesti Ison-Britannian biopankin (UK Biobank) ja kotimaisen FinnGen-tutkimuksen kaltaiset laajat, satojen tuhansien ihmisten genomidataa sisältävät biopankkitutkimukset ja kansainvälisten konsortioiden johtamat suuret meta-analyysit. GWAS-tutkimuksissa on löydetty yhteensä tuhansia assosiaatioita snoppien ja ihmisen eri ominaisuuksien välillä, mutta geneettinen kytkentä ja samojen snoppien assosioituminen useisiin erilaisiin ominaisuuksiin eli pleiotropia tekevät tulosten tulkinnasta ja kausaliteetin arvioimisesta vaikeaa (8). Tästä huolimatta GWAS-tutkimukset ovat antaneet paljon uutta tietoa verenpainetaudin genetiikasta.

**Verenpainetaudin polygeenisuus.** Taudin polygeenisuudella tarkoitetaan, että perimällä



**KUVA 4.** Verenpainetaudin alkamisen ennuste verenpaineen PRS-persentiilin mukaan. Esimerkiksi PRS-persentiili 80 % viittaa PRS:n arvoon, joka on suurempi kuin 80 %:lla väestöstä. SVP = systolinen verenpaine, DVP = diastolinen verenpaine, PRS = polygeeninen riskipiste (polygenic risk score) (25).

on taudin syntyyn vaikutus, mutta sitä ei voida paikantaa yksittäiseen geeniin. Systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen sekä pulssipaineeseen assosioituvia snippejä on GWAS-tutkimuksissa löydetty yhteensä yli 1 400 (KUVA 3), joista jokaisen vaikutus eli efektkoko on keskimäärin 0,2–0,3 mmHg systoliseen ja 0,1–0,2 mmHg diastoliseen verenpaineeseen (13). Yksittäinen snippi ei siis vaikuta verenpainetautiin niin merkittävästi, että sitä kannattaisi rutiinimaisesti seuloa. Verenpainetaudin polygeenisyyden hyödyntämiseen on kuitenkin kehitetty käyttökelpoisia työkaluja.

**Polygeeniset riskipisteet.** FINRISKI-laskuri yhdistää useita epidemiologisia muuttujia yhdeksi sydän- ja verisuonitautien riskipisteeksi, jota klinikko voi käyttää potilaan kliinisen kokonaisriskin arviointiin. Samalla periaatteella suuri määrä efektkooltaan pieniä snippejä voidaan yhdistää efektkooltaan suuremmaksi geneettiseksi riskipisteeksi (polygenic risk score, PRS) (24). Alkeellinen verenpaineen PRS laskee, kuinka monta veripainesnippiä korkealle verenpaineelle altistavaa alleelia yksilön genomissa on ja suurempi lopputulos tarkoittaa suurempaa riskiä. Käytännössä PRS ottaa huomioon myös snippien efektkoot ja nykyään usein myös geneettisen kytkennän. Koska PRS noudattaa väestössä normaalijakaumaa, annetaan sen arvo usein persentiilinä 0–100 %, jolloin esimerkiksi PRS-persentiili 80 % viittaa

PRS:n arvoon, joka on suurempi kuin 80 %:lla väestöstä.

#### **Verenpainetaudin ennustaminen PRS:llä.**

Ei ole yllätys, että PRS:t ennustavat verenpainetautiä. Miljoonasta snipistä koostuvan PRS:n todettiin olevan vahvasti yhteydessä verenpainetaudin alkamisikään (KUVA 4) (25). Niiden kliininen merkitys on kuitenkin pitkään ollut kyseenalainen, koska verenpainetaudin puhkeamista voidaan ennustaa hyvin jo helposti määritettävissä olevilla kliinisillä muuttujilla. Framingham-tutkimuksen aineistoon perustuvaan kliiniseen riskilaskuriin syötetään ikä, sukupuoli, systolinen ja diastolinen verenpaine, painoindeksi, tupakointitatus ja verenpainetaudin sukuanamneesi (10). Suomessa onnistuttiin viime vuonna ensimmäistä kertaa osoittamaan, että PRS:t sekä ennustavat verenpainetautiä että parantavat kliinisten riskipisteiden antamaa ennustearvoa (25). Tutkimuksen suurin heikkous oli sukuanamneesin puuttuminen kliinisestä riskipisteestä. Näyttäisi kuitenkin siltä, että sukuanamneesi ja PRS ennustavat verenpainetautiä pitkälti toisistaan riippumatta (26). Länsieurooppalaisista GWAS-tuloksista johdettu systolisen verenpaineen PRS selittää suomalaisessa väestössä noin 4 % systolisen verenpaineen vaihtelusta, mutta kotimaisista GWAS-tuloksista laskettuna selitysosuus olisi suurempi (Vaura, julkaisematon havainto).

#### **PRS:t verenpainetaudin preventiossa**

## Ydinasiat

- ▶ Verenpainetaudin sukuanamneesi heijastaa paitsi yksilön perimää myös kasvuympäristöä ja omaksuttuja elintapoja.
- ▶ Tällä hetkellä tunnetaan noin 20 harvinaista geenivaihtelua ja yli 1 400 yleistä DNA:n pistemutaatiota, jotka ovat yhteydessä verenpaineeseen.
- ▶ Harvinaiset geenivaihtelut aiheuttavat kliinisesti tunnistettavissa ja usein hoidettavissa olevia korkean verenpaineen muotoja.
- ▶ Väestötasolla yleisten DNA:n pistemutaatioiden yhteisvaikutus verenpainetaudin alkamisikään voi olla kymmeniä vuosia.

ja **hoidossa**. Englanninkielinen sanonta ”an ounce of prevention is worth a pound of cure” pätee myös verenpainetaudissa. PRS:n etu kliinisiin muuttujiin on sen muuttumattomuus, joka tekee siitä oivan työkalun preventioon. Suomalaisessa GeneRISK-tutkimuksessa osoitettiin, että sydän- ja verisuonitautien PRS:n yhdistäminen kliinisiin riskilaskureihin ja tiedon kommunikointi potilaalle johti myönteisiin elämäntapamuutoksiin (27), mutta asiaa ei vielä ole tutkittu verenpaineen osalta. Yhden kokonaisriskiä kuvaavan PRS:n sijasta on myös mahdollista käyttää ositettuja PRS:iä (partitioned PRS), jotka kuvaavat samanaikaisesti sekä kiinnostuksen kohteena olevan taudin että joidenkin muiden päätepisteiden riskejä (28). Verenpainetaudin ositetut PRS:t näyttäisivät assosioituvan sekä verenpainetautiin että muihin kliinisesti mielenkiintoisiin ominaisuuksiin kuten lihavuuteen ja dyslipidemiaan, mutta efektikoot ovat toistaiseksi heikkoja (29).

## Farmakogenetiikka ja epigenetiikka

**Farmakogenetiikka.** Korkea PRS-tulos ei itsessään näyttäisi olevan yhteydessä verenpainelääkkeiden vasteisiin (30). Tutkimalla yksittäisten lääkkeiden vasteiden yhteyttä geeneihin on kuitenkin havaittu lukuisia assosiaatioita tär-

keimpiin verenpainelääkkeiden ryhmiin (31). Suomalaisilla on ollut keskeinen rooli verenpainetaudin farmakogenetiikan kehityksessä (32). Geenipaneelien merkitys saattaa kasvaa lähitulevaisuudessa erityisesti verenpainelääkkeiden haittavaikutusten välttämässä.

Sukupuolen vaikutusta verenpainetaudin genetiikkaan on tutkittu yllättävän vähän, vaikka tiedetään, että verenpaine nousee naisilla miehiä nopeammin jo varhaisesta aikuisuudesta lähtien (33). Yksi syy on se, että GWAS-tutkimusten otoskoot ovat vasta viime vuosina kasvaneet riittävän suuriksi sukupuolen ja geenien välisen interaktion tutkimiseen. Erityistä päänsäpinää ovat tuottaneet X-kromosomiin liittyvät epigeneettiset ilmiöt: naisen toinen X-kromosomi sammuu satunnaisesti eri kehon osissa, mutta siitä huolimatta osa sammuneen X-kromosomin geeneistä säilyy aktiivisina. Pelastusta näihin ongelmiin lupaavat X-kromosomia varten kehitetyt uudet ohjelmistotyökalut (34). Kuitenkin myös asenteellista muutosta kaivataan, ja yksi konkreettinen askel olisi verenpainetaudin genetiikkaan liittyvien tilastollisten analyysien ajaminen rutiinisti sekä korjaten analyysit sukupuolella että erikseen molemmille sukupuolille.

**Epigenetiikka** viittaa geenien ekspressiota sääteleviin molekyyli- ja mekanismeihin, kuten DNA:n metylaatioon, jotka mahdollistavat muun muassa eri solulinjojen kehittymisen. Nykytiedon valossa myös ympäristö ja elintavat voivat vaikuttaa epigenetiikkaan ja sitä kautta geenien ekspressioon. Epigenetiikan tutkimus on viime vuosina kehittynyt nopeasti, ja sen kattava käsittely jääkin tämän katsauksen ulkopuolelle. Eräs alan merkittävä monikansallinen meta-analyysi havaitsi, että vain 33 DNA-metylaatiota selittivät yhdessä jopa 4 % verenpaineen vaihtelusta sen jälkeen, kun ikä, sukupuoli ja painoindeksi oli otettu huomioon (35). Samassa tutkimuksessa osoitettiin, että DNA-metylaatioiden assosiaatiot verenpaineeseen välittyvät pääasiassa ympäristötekijöiden kautta, ja siten DNA-metylaatioiden ennustevoiman voidaan olettaa olevan pitkälti geeneistä itsenäinen. DNA-metylaatiot eivät kuitenkaan näyttäisi olevan vahvasti yhteydessä yleisimpien verenpainelääkkeiden vasteisiin (36).

## Lopuksi

Verenpainetaudin genetiikasta on jo tarpeeksi tutkimustietoa kliinisten sovellusten kehittämiseen. Sekvensoinnin hintojen laskun myötä mahdollisia sovelluksia ovat esimerkiksi monogeenisten verenpainetautien aiempaa järjestelmällisempi seulonta, yksilöllisen verenpainelääkityksen suunnittelu farmakogeenettisillä paneeleilla, nuorella iällä alkavan verenpainetaudin seulonnan ja ehkäisyyn tehostus

PRS:llä sekä verenpainetaudin ennusteen ja komplikaatioiden perinnöllisen riskin arvioiminen ositettuja PRS:iä käyttämällä. Lisäksi genetiikka tarjoaa edelleen ikkunan patofysiologian parempaan ymmärtämiseen, ja uudet menetelmät kuten Crispr-Cas9-geenimuuntelutekniikka mahdollistavat geenivarianttien ja verenpainetaudin kausaliteetin tutkimisen eläinkokeilla. ■

### FELIX VAURA, LK,

Turun kliininen tohtoriohjelma, Turun yliopisto

### TEEMU NIIRANEN, professori, sisätautien erikoislääkäri

Väestöterveysyksikkö, Terveyden ja Hyvinvoinnin Laitos  
Mediisiininen toimialue, Tyks  
Sisätautioppi, Turun Yliopisto

### TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT

Teemu Niiranen ja Ilkka Tikkanen

### VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

### SIDONNAISUUDET

**Felix Vaura:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy)

**Teemu Niiranen:** Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoiminta (Servier Finland), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda)

### KIRJALLISUUTTA

1. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223-49.
2. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa: FinTerveys 2017 -tutkimus. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2018.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, ym. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
4. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, ym. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987;147:1289-93.
5. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of hypertension: the mosaic theory and beyond. *Circ Res* 2021;128:847-63.
6. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension* 2001;37:350-6.
7. Kupper N, Ge D, Treiber FA, ym. Emergence of novel genetic effects on blood pressure and hemodynamics in adolescence: the Georgia Cardiovascular Twin Study. *Hypertension* 2006;47:948-54.
8. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:235-50.
9. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, ym. Risk for hypertension crosses generations in the community: a multi-generational cohort study. *Eur Heart J* 2017;38:2300-8.
10. Parikh NI, Pencina MJ, Wang TJ, ym. A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2008;148:102-10.
11. The 1000 genomes project consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526:68-74.
12. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, ym. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.
13. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, ym. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet* 2018;50:1412-25.
14. Raina R, Krishnappa V, Das A, ym. Overview of monogenic or Mendelian forms of hypertension. *Front Pediatr* 2019;7:263.
15. Khandelwal P, Deinum J. Monogenic forms of low-renin hypertension: clinical and molecular insights. *Pediatr Nephrol* 2022;37:1495-509.
16. Ahn S-Y, Gupta C. Genetic programming of hypertension. *Front Pediatr* 2018;5:285.
17. Sane T. Lakritsi, aldosteroni ja verenpaine. *Duodecim* 1994;110:974-80.
18. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, ym. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000;289:119-23.
19. Vehaskari VM. Heritable forms of hypertension. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1929-37.
20. Ercu M, Marko L, Schachterle C. Phosphodiesterase 3A and arterial hypertension. *Circulation* 2020;142:133-49.
21. Renkema KY, Westermann JM, Nivelstein RAJ, ym. PDE3A gene screening improves diagnostics for patients with Bilginturan syndrome (hypertension and brachydactyly syndrome). *Hypertens Res* 2018;41:981-8.
22. Simonetti GD, Mohaupt MG, Bianchetti MG. Monogenic forms of hypertension. *Eur J Pediatr* 2012;171:1433-9.
23. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, ym. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
24. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly RF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc* 2020;15:2759-72.
25. Vaura F, Kauko A, Suvila K, ym. Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension* 2021;77:1119-27.
26. Mars N, Lindbohm JV, Parolo PDB, ym. Systematic comparison of family history and polygenic risk across 24 common diseases. *medRxiv* 11.7.2022. DOI: 10.1101/2022.07.06.22277333.
27. Widén E, Junna N, Ruotsalainen S, ym. How communicating polygenic and clinical risk for atherosclerotic cardiovascular disease impacts health behavior: an observational follow-up study. *Circ Genom Precis Med* 2022;15:e003459.
28. Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, ym. Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine. *Endocr Rev* 2019;40:1500-20.
29. Vaura F, Kim H, Udler M, ym. Multi-trait

- genetic analysis reveals clinically interpretable hypertension subtypes. *Circ Genom Precis Med* 2022;15:e003583.
30. Sáñez Tähtisalo H, Ruotsalainen S, Mars N, ym. Human essential hypertension: no significant association of polygenic risk scores with antihypertensive drug responses. *Sci Rep* 2020;10:11940.
31. Rysz J, Franczyk B, Rysz-Górzyńska M, ym. Pharmacogenomics of hypertension treatment. *Int J Mol Sci* 2020;21:4701.
32. Hiltunen TP, Donner KM, Sarin AP, ym. Pharmacogenomics of hypertension: a genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001521.
33. Ji H, Kim A, Ebinger JE, ym. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol* 2020;5:255–62.
34. Gao F, Chang D, Biddanda A, ym. XWAS: a software toolset for genetic data analysis and association studies of the X chromosome. *J Hered* 2015;106:666–71.
35. Huang Y, Ollikainen M, Muniandy M, ym. Identification, heritability, and relation with gene expression of novel DNA methylation loci for blood pressure. *Hypertension* 2020;76:195–205.
36. Nuotio ML, Sáñez Tähtisalo H, Lahtinen A, ym. Pharmacoeigenetics of hypertension: genome-wide methylation analysis of responsiveness to four classes of antihypertensive drugs using a double-blind crossover study design. *Epigenetics*, julkaistu verkossa 25.2.2022. DOI: 10.1080/15592294.2022.2038418.