

Väitös

Laura M. Vilander
LT, erikoistuva lääkäri
HUS, ATeK
laura.vilander@helsinki.fi



Perimän vaikutus akuutin munuaisvaurion synnyssä

Laura M. Vilander

Helsingin yliopisto 13.12.2019

Vastaväittäjä

Professori Jean-Daniel Chiche, Université Paris Descartes

Väitöskirjatyön esitarkastajat

Dosentti Satu Mäkelä, Tampereen yliopisto
Dosentti Tarja Kunnas, Tampereen yliopisto

Kustos

Professori Ville Pettilä, Helsingin yliopisto

► Akuutti munuaisvaurio (acute kidney injury, AKI) on oireyhtymä, jossa munuaisten toiminta äkillisesti heikkenee. AKI aiheuttaa merkittävän kuolleisuuden lisääntymisen kriittisesti sairailta tehohoitopotilailla. Oireyhtymän yksityiskohtaista syntymekanismia ei ole kuitenkaan selvitetty. Tunnetut riskitekijät, kuten ikä, diabetes ja munuaisten toimintaan vaikuttavat lääkehoitot eivät täysin selitä yksilön riskiä sairastua AKIin. Tästä syystä yksilölliset muutokset ihmisen perimässä tarjoavat houkuttelevan lähestymismallin tutkittaessa AKIin ennustetekijöitä.

Tavoitteet

Hypoteesimme on, että perimän monimuotoisuus selittää osaltaan aikuisen kriittisesti sairaan potilaan riskiä kehittää AKI ja taudin mahdollista etenemistä vaikeaan tautimuotoon. Jos riskin lisäystä selittävät perimän muunnelmät voidaan tunnistaa, on mahdollista, että AKIin syntymekanismien ymmärrys lisääntyy. Tällöin potilaille voidaan tulevaisuudessa tarjota parempaa ja yksilöllisempää hoitoa liittyen täsmällisempään riskin arviointiin.

Tämän väitöstutkimuksen tavoite oli selvittää AKIin perinnöllistä alttiutta suomalaisilla tehohoitopotilailla. Täsmällisemmin, tavoitteena oli 1) systemaattisesti arvioida AKIin geneettiseen alttiuteen liittyvää julkaistua kirjallisuutta, sekä 2) pyrkiä toistamaan aiemmin löydettyjä havaintoja omassa kriittisesti sairaiden potilaiden aineistossa.

Nämä muunnelmät ovat sijainneet apoptoosiin, rauta-aineenvaihduntaan ja tulehdusreaktioon liittyvissä geeneissä.

Aineisto ja menetelmät

Ensimmäinen osatyö oli systemaattinen kirjallisuuskatsaus liittyen perinnölliseen alttiuteen saada AKI tai tähän liittyvä päätapahtuma. >>

Väitöskirja

Genetic predisposition to acute kidney injury in critically ill adults. Helsingin yliopisto, 2019.

Osatyöt

- I Vilander LM, Kaunisto MA, Pettilä V. Genetic predisposition to acute kidney injury – a systematic review. *BMC Nephrol.* 2015;16:197.
- II Vilander LM, Kaunisto MA, Vaara ST, Pettilä V; FINNAKI Study Group. Genetic variants in SERPINA4 and SERPINA5, but not BCL2 and SIK3 are associated with acute kidney injury in critically ill patients with septic shock. *Crit Care.* 2017;21:47.
- III Vilander LM, Vaara ST, Donner KM, Lakkisto P, Kaunisto MA, Pettilä V; FINNAKI Study Group. Heme Oxygenase-1 Repeat Polymorphism In Septic Acute Kidney Injury. *PLoS One.* 2019; 14(5): e0217291.
- IV Vilander LM, Kaunisto MA, Vaara ST, Pettilä V; FINNAKI Study Group. Common inflammation-related candidate gene variants and acute kidney injury in 2647 critically ill Finnish patients. *J Clin Med.* 2019;8(3):342.



Väitöspäivänä (vasemmalta) kustos ohjaaja professori Ville Pettilä, ohjaaja dosentti Mari Kaunisto, väittelijä Laura M. Vilander ja vastaväittäjä professori Jean-Daniel Chiche. Kuva Hertta Kahrama, 2019.

Osatoissa II–IV tarkasteltiin potilaita osana prospektiivista, havainnoivaa FINNAKI-tutkimusta. Aineistonkeruu tapahtui 17:lla suomalaisella teho-osastolla vuosina 2011–2012. Tutkimukseen hyväksyttiin päivitykselliset tehohoitajakset, mutta myös suunnitellun kirurgisen intervention jälkeinen tehohoito, kun oletettu hoidon kesto oli yli 24 tuntia. Geneettiseen osatyöhön antoivat suostumuksensa 2968 potilasta.

Toisessa osatyössä tutkimme, liittyvätkö perimän muunnelmät apoptoosiin liittyvissä geeneissä *BCL2*, *SERPINA4*, *SERPINA5* ja *SIK3* vaikean AKIn kehittymiseen septisessä sokissa

olevilla potilailla (n = 478). Pyrimme toistamaan aikaisemman löydöksen, joka ilmeni ensimmäisen kerran Fran-

Muunnelmät apoptoosiin liittyvissä geeneissä suojaivat vaikean AKIn kehitymiseltä.

kin ja kumppanien genomilaajuudessa assosiaatiotutkimuksessa. Heidän työssään, niin ikään septisessä sokissa

olevilla potilailla, osoitettiin kyseisten muunnelmien olevan suojaavia suhteessa AKIn. Kolmannessa osatyössä tutkimme, liittyykö *HMOX1*-geenin intronialueen toistojaksojen määrä vaikean AKIn kehittymiseen septisillä potilailla (n = 653). Leaf ja kumppanit ovat edeltävästi ehdottaneet, että pitkä toistojakso liittyy AKIn kehittymiseen sydänleikatuilla potilailla. Neljännessä osatyössä tutkimme, liittyvätkö 27 kandidaattipolymorfismia AKIn kehittymiseen. Nämä perimän muunnelmät sijaitsivat lähellä geenejä, jotka on aiemmin yhdistetty AKIn kehittymiseen pääosin inflammatorisella mekanismilla.

Tulokset

Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa löysimme 28 aikavälillä 2000–3/2015 julkaistua tutkimusta, jotka raportoivat perinnöllisestä alttiudesta sairastua AKIin ja/tai perimän vaikutuksesta AKIin vaikeusasteeseen. Suurin osa julkaistuista perimän muunnelmista sijaitsivat tulehdusreaktion ja verisuoniston aktiivisuuteen liittyvissä geeneissä. Käytimme päivittämääme aikaisemmin julkaistua pisteytysmenetelmää kuvaamaan tutkimusten laatua. Tutkimukset olivat laadultaan keskinkertaisia, keskenään erilaisia käsitteiden ja päätetapahtumien määrittelyssä. Tutkimustulosten toistaminen oli harvinaista ja tuotti moniselitteisiä tuloksia. Lisäksi tutkimukset olivat osoitusvoimaltaan heikkoja. Emme pystyneet tekemään tutkimusten löydöksistä meta-analyysia, sillä tutkimukset olivat varsin heterogeenisiä.

Osatyössä II toistimme onnistuneesti aiemman löydöksen: septisessä sokissa olevilla potilailla muunnellut apoptoosiin, eli ohjelmoituun solukuolemaan, liittyvissä geeneissä *SERPINA4* ja *SERPINA5* suojasivat vaikean AKIin kehittymiseltä. Kyseiset geenit liittyvät kallistatiinin ja aktivoituneen proteiini C:n ilmenemiseen;

nämä proteiinit taas on yhdistetty myös tulehdusreaktion ja elinvaurion kehittymiseen. Kolmannessa osatyössä esitimme, että septisillä potilailla raudan aineenvaihduntaan liittyvän *HMOX1*-geenin toistojaksojen muunnelma altistaa vaikealle

Geneettiset altisteet vaikuttavat vaihtelevan AKIin ilmiänsuun mukaan.

AKIille, kun toistojaksoja on vain vähän. Tämä löydös on päinvastainen Leafin ja kumppaneiden esittämään löydökseen nähden, joskin heidän tutkimusjoukkonsa olivat sydänleikatut potilaat. Osatyössä IV totesimme, että useat tulehdukseen liittyvien geenien muunnellut eivät meidän laajassa aineistossamme liity AKIin riskiin, vaikka aiemmat tutkimukset näin esittävät. Assosiaatioita pyrittiin tuloksetta löytämään niin kokopotilasjoukossa kuin erikseen septisillä ja sydänleikatuilla potilailla. Tutkittuihin geeneihin lukeutuvat muun muassa *TNFA*, *IL10*, *AGT* ja *VEGF*.

Johtopäätökset

Systemoitu kirjallisuuskatsaus ei tuonut vakuuttavaa näyttöä AKIin perinnöllisestä alttiudesta. Katsauksessa arvioitua tutkimuksia olivat laadultaan riittämättömiä ja erosivat toisistaan siinä määrin, että meta-analyysia tuloksista ei voitu tehdä.

Geneettiset altisteet vaikuttavat vaihtelevan AKIin ilmiänsuun mukaan. Septisestä sokista kärsivien potilaiden AKI:ssa apoptoosiin liittyvillä geenimuunnelmilla on mahdollisesti roolinsa. Lisäksi kriittisesti sairailta septisillä potilailla päinvastainen toistovariaatio *HMOX1*-geenin promootorialueella aiheutti riskin saada vaikea AKI, toisin kuin aiemmin oli osoitettu sydänleikattujen potilaiden kohortissa.

Suurin osa tutkituista geneettisistä varianteista ei liittynyt AKIin kehittymiseen laajassa aineistossamme, vaikka näiden yhteys AKIin oli aiemmissa tutkimuksissa julkaistu. Yhteenvetona voi todeta, että tarkka ilmiänsuun määrittäminen on keskeistä AKIin riskitekijöitä tutkittaessa. ■