

# RAUTA-AINEENVAIHDUNTAAN LIITTYVIEN GEENIPOLYMORFI- OIDEN YHTEYS VERENPAINETAUTIIN

Anni-Laura Visto  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta  
Lääketieteellinen biokemia  
Helmikuu 2017

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta  
Lääketieteellinen biokemia

VISTO ANNI-LAURA: RAUTA-AINEENVAIHDUNTAAN LIITTYVIEN GEENIPOLYMORFOIDEN YHTEYS VERENPAINETAUTIIN

Kirjallinen työ, 9 s  
Ohjaaja: yliopistonlehtori Tarja Kunnas

Helmikuu 2017

Avainsanat: hypertensio, hepsidiini, hemojuveliini, mutaatio

---

Työn tavoitteena oli perehtyä rauta-aineenvaihdunnan proteiineihin sekä niiden polymorfioihin, joilla on yhteys verenpainetautiin. Työhön kuului tilastoanalyysien laatimista sekä osallistuminen lehdessä julkaistavan tieteellisen artikkelin kirjoittamiseen.

Tutkimuskohteeksi kaavailtiin hepsidiinin polymorfioita ja niiden myötävaikuttavuutta verenpainetaudin synnyssä. Hepsidiinin geenissä olevien polymorfioiden frekvenssikaumien perusteella tämä vaihtoehto hylättiin, ja seuraavaksi selvitettiin hepsidiinin ekspresion säätelyyn osallistuvia keskeisiä proteiineja. Lopulta tutkimuskohteeksi valittiin hemojuveliini (HJV) ja sen polymorfiat rs16827043 sekä rs7536927. Hemojuveliinin sitoutuminen BMP:hen (bone morphogenetic factor) lisää hepsidiinin ekspressiota, jolloin raudan imeytyminen suolistosta vähenee.

Tutkimusaineisto koostui terveystarkastuksiin osallistuneista 50-vuotiaista tamperelaisista miehistä ja naisista. Tiedot kardiovaskulaarisista riskitekijöistä saatiin TAMRISK-tutkimuksesta. Hypertensiivisiä tapauksia oli 336 ja normotensiivisiä verrokkeja 480. DNA-näytteet kerättiin suun limakalvolta, ja tilastoanalyysit laadittiin SPSS-ohjelmalla.

Hypertension ja harvinaisemman geenimuodon välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys, mutta yhteyttä ei hypertension ja rs7536927:n väliltä löytynyt. Harvinaisempi geenimuoto saattaa kuitenkin lisätä alttiutta sairastua verenpainetautiin, jos yksilöllä on muitakin myötävaikuttavia tekijöitä.

Tulokset julkaistiin Medicine-lehdessä. Lopuksi laadittiin kirjallisuuskatsaus rauta-aineenvaihdunnan ja sen geenipolymorfioiden yhteydestä verenpainetautiin. Tutkimusjulkaisuja polymorfioiden ja hypertension yhteydestä on ilmaantunut aivan viime vuosina.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

# SISÄLLYS

<b>KIRJALLISUUSKATSAUS</b>	<b>1</b>
1 JOHDANTO	1
2 RAUTA-AINEENVAIHDUNTA	2
3 RAUDAN YHTEYS VERENPAINEESEEN	3
3.1 HFE JA POLYMORFIA C282Y	5
3.2 HFE JA POLYMORFIA H63D	5
4 POHDINTA	6
<b>LÄHTEET</b>	<b>7</b>
<b>LIITTEET</b>	
LIITE 1: ARTIKKELI	

---

# KIRJALLISUUSKATSAUS

## 1 JOHDANTO

Korkean verenpaineen tiedetään kiistatta lisäävän sydän- ja verisuonitautien ilmaantuvuutta ja edelleen niistä aiheutuvaa kuolleisuutta (van den Hoogen ym. 2000). Länsimaissa tunnettuja korkean verenpaineen riskitekijöitä ovat runsas natriumin sekä alhainen kaliumin saanti, fyysisen aktiivisuuden vähäisyys sekä ylipaino. Nämä ovat tekijöitä, joihin, toisin kuin genetiikkaan, on mahdollista vaikuttaa. (Geleijnse ym. 2004)

Korkea verenpaine on haaste myös maailmanlaajuisesti. Verenpaineen vaikutuksia kartoitaneen meta-analyysin mukaan vuonna 2000 noin 25 % maailman aikuisväestöstä oli hypertensiivisiä, ja vuonna 2025 määrän arvioitiin nousevan 29 %:iin. Lisäksi tästä osuudesta jopa 75 %:n otaksuttiin sijoittuvan kehittyviin maihin. Nuoremmissa ikäryhmissä korkea verenpainetta esiintyy keskimäärin enemmän miehillä, väestön ikääntyessä erot taasoittuvat. Miehillä hypertension esiintyvyyys oli suurinta Latinalaisessa Amerikassa, naisilla taas entisissä sosialistimaissa. (Kearney ym. 2005)

Yleisesti verenpainetaso katsotaan hypertensiiviseksi, mikäli se vastaanotolla mitattuna ylittää 140/90 mmHg. Jos tavoitetasoja ei elintapamuutoksista huolimatta saavuteta, katsotaan lääkehoito aiheelliseksi, ja usein antihypertensiivisessä lääkityksessä päädytäänkin monen lääkkeen yhdistelmään. (Kohonnut verenpaine. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi))

Verenpainepotilaan potilaan nuori ikä, elintapamuutosten tehottomuus sekä resistenssi antihypertensiivistä lääkitystä kohtaan saattavat viitata korkean verenpaineen taustalla oleviin muihin syihin. Esimerkiksi seerumin kohonneen rautapitoisuuden sekä hypertension

välisestä yhteydestä on viime vuosina esitetty hypoteeseja, mutta syy-seuraussuhdetta ei ole täysin pystytty selvittämään.

Tässä opinnäytetyössä tarkastellaan rauta-aineenvaihduntaan osallistuvien geenien polymorfioiden yhteyttä verenpaineeseen. Toistaiseksi julkaisuja rauta-aineenvaihdunnan proteiinien mutaatioiden ja hypertension välisestä yhteydestä on muutamia. Alun perin työssä oli tarkoitus perehtyä rauta-aineenvaihdunnan pääsäätelijän hepsidiinin polymorfioihin, mutta geneettisten analyysien jälkeen kuitenkin havaittiin, ettei hepsidiinistä ollut polymorfioita. Siten tutkittavaksi valikoituikin hemojuveliinin kaksi polymorfiaa, rs16827043 ja rs7536927. Opinnäytetyön osana näistä polymorfioista laadittiin SPSS-analyysit ja osallistuttiin tutkimusartikkelin laatimiseen oman tutkimusryhmän kanssa. Lopuksi laadittiin opinnäytetyön kirjallinen osio. Tutkimuksen geneettinen aineisto perustuu ikäluokittaisiin terveystarkastuksiin, joita on 80-luvulta lähtien toteutettu 40- ja 50-vuotiaiden tamperelaisten miesten ja naisten keskuudessa, joinakin vuosina myös 35- ja 45-vuotiaat ovat osallistuneet. Terveystarkastukset ovat osa laajempaa TAMRISK-tutkimusta, joka keskittyy sydän- ja verisuonitauteihin. DNA on eristetty tutkimukseen suostuneiden posken limakalvonäytteestä. Opinnäytetyön kirjalliseen osuuteen sisältyvä suppea katsaus käsittelee rauta-aineenvaihduntaa sekä sen tunnettuja yhteyksiä verenpaineeseen.

## **2 RAUTA-AINEENVAIHDUNTA**

Rauta on elimistön toiminnan kannalta keskeinen alkuaine, jonka imeytymiseen vaikuttavat jo varastoidun sekä erytropoieesiin tarvittavan raudan määrä (Anderson ym. 2002). Raudan eritykselle ei kuitenkaan ole olemassa aktiivista metaboliareittiä, ja rautaa poistuuikin elimistöstä esimerkiksi verenvuodon yhteydessä. Tämän vuoksi sen aineenvaihdunnan täytyy olla tarkoin säädeltyä. Normaalioloissa spesifiset kuljettajaproteiinit plasmassa sitovat raudan. Suuret pitoisuudet ovat elimistölle haitallisia, sillä vapaana kulkiessaan rauta kykenee synnyttämään soluille myrkyllisiä vapaita happiradikaaleja. (Walter ym. 2002)

Raudan imeytyminen on suurinta duodenumissa, missä se joko varastoidaan ferritiiniin tai vaihtoehtoisesti solun basaalipinnan ferroportiini siirtää raudan verenkiertoon. Ferroportiinia ilmentävät niin enterosyytit, makrofagit kuin hepatosyytitkin. (Donovan ym. 2005) Verenkierrossa rauta sitoutuu transferriniin, joka kuljettaa sen kohdesoluihin. Kohdesoluissa ferritiini sitoutuu pinnalla odottavaan transferriniinireseptoriin. (Harding ym. 1983)

Rauta-aineenvaihdunnan pääsäätelijänä pidetään hepsidiiniä, joka ohjaa raudan imeytymistä sekä varastoraudan käyttöönottoa. (Nemeth ym. 2004) Eniten hepsidiiniä syntetisoidaan maksassa, ja sen eritystä stimuloivat rautaylimäärä sekä tulehdukselliset tilat. Tuotantoa puolestaan vähentävät raudan niukka saatavuus, anemia ja hypoksia. (Nicolas ym. 2002) Sääntely perustuu hepsidiinin sitoutumiseen solupinnan ferroportiiniin. Tämä saa ferroportiinin siirtymään solun sisälle, jolloin raudan kulku plasmaan estyy. (Knutson ym. 2005)

Transferrini kilpailee transferrini 1 -reseptoriin sitoutumisesta HFE-proteiinin (human factors engineering protein) kanssa. Plasman rautapitoisuuden ollessa riittävä transferrini "voittaa" kilpailun, jolloin HFE sitoutuukin transferrini 2 -reseptoriin ja hepsidiinin ekspresio lisääntyy. (Schmidt ym. 2008) Ekspressiota lisää myös BMP:n sitoutuminen solukalvon HJV:hen, mikä on yksi tärkeimmistä tavoista säädellä hepsidiiniä (Babitt ym. 2006).

### **3 RAUDAN YHTEYS VERENPAINEESEEN**

Rautaa koskevista patologisista prosesseista esimerkiksi hemokromatooseja eli raudan kertymäsairauksia on tutkittu laajalti. (Papanikolaou ym. 2005) Tunnettuja rauta-aineenvaihdunnan poikkeamia ovat myös anemiat ja talassemiat. Raudasta ja ateroskleroosista laadituissa tutkimuksissa puolestaan kardiovaskulaaripotilaiden rautapitoisuudet on havaittu kohonneiksi. Raudan ajatellaankin myötävaikuttavan ateroskleroosin syntyyn lisäämällä oksidatiivista stressiä. (Rajapurkar ym. 2012) Myös ateroskleroosiplakkien korkeista rautapitoisuuksista on saatu näyttöä. Tällä saattaa olla vaikutusta plakkien ruperturoitumisherkkyyteen. (Tasic ym. 2015)

Raudan ja verenpaineen yhteydestä ei vielä toistaiseksi ole yhtä runsaasti julkaisuja kuin edellä mainituista patologioista. Eniten näyttöä on kertynyt ferritiinin yhteydestä hypertensioon. Vuonna 2002 julkaistussa tapaus-verrokkitutkimuksessa hypertensiivisillä miehillä todettiin normotensiivisiä verrokkeja useammin seerumin kohonnut ferritiinipitoisuus. Tutkimukseen osallistui 88 tapautta, joista kaikilla oli essentiaalinen hypertensio ja lisäksi 62:lla IRHIO (insulin-resistance-associated hepatic iron overload syndrome). Tapauksia vastaten oli 102 tervettä ja normotensiivistä kontrollia. Lisäksi rauta- ja metabolinen profiili muistuttivat IRHIO-potilaita niillä hypertensiivisillä, joiden ferritiiniarvot olivat koholla verrattuna niihin, joiden ferritiiniarvot olivat normaalirajoissa. (Piperno ym. 2002)

Samankaltainen tulos saatiin vuosina 2005 – 2010 toteutetussa seurantatutkimuksessa, johon osallistui 7104 perustervettä korealaista miestä. Tutkittavat jaoteltiin neljään ryhmään ferritiinitason mukaisesti. Potilaista 17,6 %:lle kehittyi seuranta-aikana verenpainetauti siten, että verrattuna matalimman ferritiinitason ryhmään hypertension ilmaantuvuus oli suurinta kolmen korkeimman ferritiinitason ryhmässä. Verenpainetaudin riski siis kasvoi ferritiinitason noustessa. (Ryoo ym. 2014)

Kolumbialaisessa poikkileikkaustutkimuksessa vuonna 2015 selvitettiin verenpaineen yhteyttä hepsidiiniin. Otokseen kuului 239 vapaaehtoista, joista 122 oli miehiä ja 117 naisia. Yleisesti ottaen miesten hepsidiinitasot olivat matalampia kuin naisilla. Sukupuolet analysoitiin erikseen, ja lisäksi kummatkin jaettiin neljänneksiin hepsidiinitasojen mukaisesti. Kukin neljänneistä analysoitiin yhdessä sydän- ja verisuonitautien muuttujien kanssa. Miehillä korkea systolinen paine yhdistyi korkeimman hepsidiinitason neljännekseen riippumatta muista riskitekijöistä. (Suárez-Ortegón ym. 2015)

Rauta on yhdistetty myös raskausajan hypertensioon sekä pre-eklampsiaan vuonna 2015 julkaistussa meta-analyysissä, johon sisältyi 26 tutkimusta. Tutkimuksista 23 oli tapaus-verrokkitutkimuksia, yksi poikkileikkaustutkimus ja kaksi prospektiivisiä. Analyysin tarkoituksena oli selvittää, korreloiko raskausajan verenpaineen nousu seerumin rautatasojen kanssa. Raskausajan verenpaineen noususta kärsivillä (n = 1349) rautatasot olivat korkeammat verrattuna kontrolleihin (n = 1119), mikä saattaa viitata raudan osuuteen pre-eklampsian synnyssä. (Song ym. 2015)

### 3.1 HFE ja polymorfia C282Y

HFE-genotyyppi C282Y on yleisin hemokromatoosiin yhdistetty mutaatio. Kolmeen tutkimukseen perustuva analyysi vuodelta 2010 selvitti C282Y:n ja kohonneiden rautapitoisuuksien yhteyttä myös verenpainetautiin ja vasemman kammion hypertrofiaan. Seuranta-tutkimukseen (n = 36 480) osallistuneista 7080 käytti verenpainelääkitystä. Poikkileikkaus-tutkimukseen (n = 8992) osallistuneista 1046 käytti verenpainelääkitystä ja 744 kärsi vasemman kammion hypertrofiasta. Kumpaisenkin tutkimuksen otos perustui tanskalaisväestöön. Kolmannen tutkimuksen väestö koostui pohjoismaalaisista (n = 3815), ja siihen osallistuneista kaikilla oli sekä verenpainetauti että vasemman kammion hypertrofia. Analyysin perusteella verenpainelääkityksen aloittaminen oli todennäköisempää niillä, joiden genotyyppi oli C282Y/C282Y. Sukupuolia verrattaessa tämä alttius oli suurempi miehillä. (Eller-vik ym. 2010)

### 3.2 HFE ja polymorfia H63D

Vuonna 2012 laaditussa GWAS-tutkimuksessa (genome-wide-association study) selvitettiin laajemmin geneettisten tekijöiden yhteyttä hypertensioon. Tutkimukseen sisältyi 200 000 eurooppalaista alkuperää olevaa henkilöä. Yksi verenpainetautiin yhdistetyistä geenipolymorfioista oli HFE-geenissä oleva aminohappomuutokseen johtava polymorfia H63D. (Ehret ym.2012)

Vastaavanlainen yhteys havaittiin myös suomalaisväestöön perustuvassa vuonna 2015 julkaistussa tutkimuksessa, johon kuului 399 hypertensiivistä tapausta ja 751 normotensiivistä verrokkia. Osallistujien tiedot verenpainetaudin riskitekijöistä olivat peräisin TAM-RISK-tutkimuksesta, ja tutkittavien tietoja analysoitiin 35-, 40-, 45- ja 50-vuotiaana. Verenpainetasot olivat aineistossa koholla jo 35-vuotiaana niillä, joiden perimään H63D sisältyi. Kaiken kaikkiaan verenpainetaudin ja H63D-polymorfian välinen yhteys oli aineistossa tilastollisesti merkittävä. (Määttä ym. 2015)



## 4 POHDINTA

Raudalla on osoitettu olevan yhteys korkeaan verenpaineeseen. Toistaiseksi hypertension taustalla piilevistä mahdollisista geneettisistä rauta-aineenvaihdunnan häiriöistä on saatavilla vain vähän tutkimustietoa. Samasta syystä tässä katsauksessa rauta-aineenvaihdunnan tunnetuista polymorfioista on käsitelty ainoastaan HFE:hen liittyviä mutaatioita H63D sekä C282Y, joiden yhteydestä korkeaan hypertensioon on näyttöä.

Korkea verenpaine ja siihen liittyvä kardiovaskulaarinen sairastavuus on merkittävä kansanterveydellinen ongelma niin Suomessa kuin maailmallakin. Rauta-aineenvaihdunnan polymorfiat yhdessä tavanomaisempien sydän- ja verisuonitautien riskiä kasvattavien tekijöiden kanssa lisäävät alttiutta sairastua verenpainetautiin. Ravinnon suolapitoisuuden vähentäminen, fyysisen aktiivisuuden lisääminen ja painonpudotus ovat makrotason keinoja ja sellaisenaan toteutettavissa. Mikäli hypertension taustalla on kuitenkin vahva perinnöllinen komponentti, ovat seuraukset nähtävissä yleensä jo nuoremmalla iällä. (Määttä ym. 2015). Tällöin myös lääkkeellinen interventio saattaa osoittautua haastavaksi.

Ymmärrys rauta-aineenvaihdunnasta on viime vuosina lisääntynyt huomasti hepsidiinin löytymisen myötä (Park ym. 2001). Tulevaisuuden tutkimus tuonee varmasti myös vastauksia ”rautahypertension” taustamekanismeihin, mikä mahdollistaa entistä varhaisemman puuttumisen ja jopa uusien hoitomenetelmien kehittämisen, kun käsityksemme rauta-aineenvaihdunnasta laajenee.

## LÄHDELUETTELO

Anderson GJ, Frazer DM, Wilkins SJ ym. Relationship between intestinal iron-transporter expression, hepatic hepcidin levels and the control of iron absorption. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 724 – 6.

Babitt JL, Huang FW, Wrighting Dm ym. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet* 2006; 38: 531 – 9.

Donovan A, Lima CA, Pinkus JL ym. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005; 1: 191 – 200.

Ehret GB, Munroe PB, Rice KM ym. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103 – 9.

Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Ibsen H, Nordestgaard BG. Haemochromatosis genotype and iron overload: association with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Intern Med* 2010; 268: 252 – 64.

Geleijnse Johanna M, Kok Frans J, Grobbee Diederick E. Impact of dietary and lifestyle factors on the prevalence of hypertension in Western populations. *Eur J Public Health* 2004; 14: 235 – 9.

Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated Endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J Cell Biol* 1983; 97: 329 – 39.

van den Hoogen Peggy CW, Feskens Edith JM, Nagelkerke Nico JD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of world. *N Engl J Med* 2000; 342: 1 – 8.

Kearney Patricia M, Whelton Megan, Reynolds Kristi ym. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217 – 23.

Kohonnut verenpaine. (Luettu 1.10.2016). Saatavissa <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi04010>.

Knutson MD, Oukka M, Koss LM, Aydemir F, Wessling-Resnick M. Iron releases from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 1324 – 8.

Määttä KM, Nikkari ST, Kunnas TA. Genetic variant coding for iron regulatory protein HFE contributes to hypertension, the TAMRISK Study. *Medicine* 2015; 94: e464.

Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J ym. Heparin regulates iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090 – 3.

Nicolas G, Chauvet C, Viatte L ym. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037 – 44.

Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI ym. Heparin in overload disorders. *Blood* 2005; 105: 4103 – 5.

Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806 – 1.

Piperno A, Trombini P, Gelosa M ym. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1513 – 8.

Rajapurkar MM, Sudhir VS, Lele SS ym. Association of catalytic iron with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2012; 109: 438 – 42.

Ryoo JH, Kim SY, Oh CM ym. The incidental relationship between serum ferritin levels and hypertension. *Int J Cardiol* 2014; 183: 258 – 62.

Schmidt PJ, Toran PT, Giannetti AM ym. The transferrin receptor modulates Hfe-dependent regulation of hepcidin expression. *Cell Metab* 2008; 7: 205 – 14.

Song QY, Luo WP, Zhang CX. High serum iron level is associated with an increased risk of hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Res* 2015; 35: 1060 – 9.

Suárez-Ortegón MF, Arbeláez A, Mosquera M ym. Circulating hepcidin is independently associated with systolic blood pressure in apparently healthy individuals. *Arch Med Res* 2015; 46: 507 – 13.

Tasic NM, Tasic D, Veselinovic M ym. Iron concentrations in atherosclerotic plaque and serum in patients with carotid atherosclerosis. *Acta Physiol Hung* 2015; 102: 143 – 50.

Walter PB, Knutson MD, Paler-Martinez A ym. Iron deficiency and iron excess damage mitochondria and mitochondrial DNA in rats. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 2264 – 9.

**TamPubissa tutkielman rajattu versio. Täydellinen versio luettavissa Tampereen yliopiston Arvo-kirjastossa.**

**The PDF is a limited version of the Master's thesis. The complete text is available in printed version in University of Tampere Arvo library.**