

**TIMO STRANDBERG**

LKT, geriatrian professori  
Helsingin yliopisto, Oulun  
yliopisto ja HUS Sisätaudit ja  
kuntoutus  
Lääkärilehden lääkäritoimituksen  
jäsen

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Nakanishi T, Pigazzini S, Degenhardt F ym. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. medRxiv, esijulkaisu 12.3.2021. doi: 10.1101/2021.03.07.21252875
- 2 Strandberg T, Pentti J, Kivimäki M. Sex difference in serious infections – Not only COVID-19. Epidemiology 2021, painossa.
- 3 Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. Eur J Prev Card 2020;27:1436–7.
- 4 Ewbank DC. The APOE gene and differences in life expectancy in Europe. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59A:16–20.
- 5 Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. J Lipid Res 2009;50:S183–8.
- 6 Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL ym. ApoE e4e4 genotype and mortality with COVID-19 in UK Biobank. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2020;75:1801–3.
- 7 Itzhaki R, Matthew Wozniak M. Susceptibility to herpes simplex labialis conferred by the gene encoding apolipoprotein E. J Infect Dis 2008;198:624–5.
- 8 Burt TD, Agan BK, Marconi VC ym. Apolipoprotein (apo) E4 enhances HIV-1 cell entry in vitro, and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype accelerates HIV disease progression. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:8718–23.
- 9 Laakso S, Myllykangas L, Hietaharju A. COVID-19-infektion neurologiset ilmentymät. Duodecim 2021;137:853–61.
- 10 Manzo C, Serra-mestres J, Isetta M, Castagna A. Could COVID-19 anosmia and olfactory dysfunction trigger an increased risk of future dementia in patients with ApoE4? Med Hypotheses 2021;147:110479. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110479

## COVID-19 ja geenit

COVID-19-taudin kliininen monimuotoisuus – oireettomasta vaikeaan, kuolemaan johtavaan muotoon – osoittaa potilaan ominaisuuksien olevan tärkeitä. Osa alttiudesta liittyy muihin samanaikaisiin sairauksiin, elintapoihin ja lääkityksiin. Myös geneettisillä tekijöillä on merkitystä joko suoraan infektiivasteen kautta tai epäsuorasti COVID-19-komplikaatioille altistavien sairauksien välityksellä.

Lukuisia kandidaattigeneenejä onkin tähän mennessä jo kuvattu. Esimerkiksi 9 maassa tehdyssä selvityksessä (n. 13 000 potilasta) kromosomissa 3 oleva riskialleeli rs10490770 liittyi vaikeampaan tautimuotoon etenkin alle 60-vuotiailla (1). Genetiikasta voikin toivoa olevan apua yksilöllisen lääketieteen soveltamisessa, kunhan kliininen merkitys tarkemmin selviää.

Tietoa on jo kertynyt perinteisemmistäkin geneettisistä merkeistä. Jo varhain COVID-19-tautiin liitetty geneettinen alttius on miessukupuoli: tutkimusten mukaan miehillä on noin 1,5 kertaa suurempi kuolemanriski kuin naisilla. Tämä pätee myös muissa infektioissa (2), ja todennäköinen syy on miehen heikompi immuunivaste.

Jo epidemian alkuvaiheessa kiinnitettiin huomiota siihen, että O-veriryhmään kuuluvilla on vähemmän komplikaatioita, vaikkei tartuntariski olekaan pienempi kuin muilla. Tässä hyvä selitys on, että O-veriryhmään kuuluvilla on vähemmän sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä ja näin ollen vähemmän COVID-19-komplikaatioille altistavaa valtimotautia (3).

Erittäin mielenkiintoinen geneettinen yhteys liittyy APOE-geenin koodittamaan apolipoproteiini E:hen (4). APOE koostuu kahdesta alleelistä, muotoa  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  tai  $\epsilon 4$ , joten mahdolliset yhdistelmät ovat  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ , tai  $\epsilon 4/\epsilon 4$ . Suomessa tavallisin on  $\epsilon 3/\epsilon 3$ , joka on noin kahdella kolmasosalla suomalaisista. Keskimäärin joka viidennellä on vähintään yksi  $\epsilon 4$ -alleeli (4), joka ilmeisesti on evoluutiivisesti alkuperäinen muoto.

APOE-genotyypillä on monipuolisia vaikutuksia aineenvaihduntaan suolessa, maksassa ja myös keskushermostossa (5). Se vaikuttaa kolesterolin imeytymiseen ohutsuolessa, toimii

aivoissa hermokasvutekijänä ja vaikuttaa mm. amyloidimetaboliaan.

Vaikka  $\epsilon 4$ -alleelista on arvioitu olevan hyötyä eloonjäämisen kannalta alkukantaisissa oloissa, hyvinvoinnin oloissa se näyttäytyt haitallisena. Siihen liittyy kolesterolin tehokkaampi imeytyminen ja korkeampi plasman kolesterolitaso, joka lisää valtimotautiriskiä. Vaikkei APOE  $\epsilon 4$  olekaan välttämätön tai riittävä, se on kuitenkin myös voimakkain myöhäisiä Alzheimerin tautiin yhdistyvä geneettinen riskitekijä (5). Se on myös yhdistetty ylipäänsä vanhenemisilmiöihin, ja sen yleisyys pieneneekin hyvin vanhoilla.

*Jo varhain COVID-19-tautiin liitetty geneettinen alttius on miessukupuoli.*

Myös yhteyksiä koronainfektioon on jo raportoitu. UK-Biobank-aineistossa APOE  $\epsilon 4/\epsilon 4$ -potilaiden kuolemanriski oli nelinkertainen  $\epsilon 3/\epsilon 3$ -potilaiden riskiin verrattuna (6). Tässäkin mekanismina voi olla se, että lipidivaikutusten takia valtimotautiriski on suurempi. Kuitenkin viite siitä, että APOE  $\epsilon 4$ -kantajat voivat olla muutenkin heikommassa asemassa, on se, että herpes simplex -virukseen liittyvä yskänrokko on heillä tavallisempi (7) ja HIV on heille vaarallisempi (8).

Kokeellisista tutkimuksista tiedetään APOE-genotyypin muovaavan infektion vaikutuksia hermokudoksessa (5). COVID-19-tautiin liittyy useita neurologisia ilmentymiä ja näitä kuvataan myös infektionjälkeisessä oireyhtymässä (9). Ovatko ne tavallisempia  $\epsilon 4$ -alleelin kantajilla? (10). Joka tapauksessa teoreettisesti erityisen herkkien  $\epsilon 4/\epsilon 4$ -homotsygoottien määrä ei ole pieni, Suomessa heitä on noin 170 000. ●

**SIDONNAISUUDET**

Timo Strandberg: Konsultointipalkkiot (mm. Amgen, Boehringer-Ingelheim, MSD, Novartis, Orion, Pfizer), tutkimusyhteistyö (Amgen, MSD, Pfizer, Novo Nordisk, IMI, Suomen Akatemia, Kela), palkkiot osallistumisesta tutkimuksen toteutukseen (Oxford University), tekijänpalkkiot (WSOY, Duodecim, Suomen Lääkärilehti), osakkeet ja optiot (Orion), matka-, majoitus- ja kokouskulut (European Geriatric Medicine Society). Dyslipidemian Käypä hoito -suositusrhythmin puheenjohtaja, Kohonnut verenpaine Käypä hoito -suositusrhythmin jäsen.