

**Risk variants associated with normal pressure hydrocephalus:
genome-wide association study in the FinnGen Cohort**

Joel Räsänen¹, Sami Heikkinen², Kiira Mäklin^{1,2}, Anssi Lipponen², Teemu Kuulasmaa², Juha Mehtonen³, Ville E. Korhonen¹, Antti Junkkari⁴, Benjamin Grenier-Boley⁵, Celine Bellenguez⁵, Minna Oinas^{1,6}, Cecilia Avella⁷, Janek Frantzen⁷, Anna Kotkansalo⁷, Jaakko Rinne⁷, Antti Ronkainen⁸, Mikko Kauppinen⁹, Mikael von und zu Fraunberg⁹, Kimmo Lönnrot⁶, Jarno Satopää⁶, Markus Perola^{10,11}, Anne M. Koivisto^{12,13,14}, Valtteri Julkunen^{14,15}, Anne M. Portaankorva¹², Arto Mannermaa^{16,17}, Hilikka Soininen¹⁵, Seppo Helisalmi¹⁸, Juha E. Jääskeläinen¹, Jean-Charles Lambert⁵, Per K. Eide^{19,20,21}, FinnGen, Aarno Palotie^{22,23,24,3}, Mitja I. Kurki^{22,23,24}, Mikko Hiltunen², Ville Leinonen¹

Neurology, julkaistu verkossa 14.8.2024

Normaalipaineisen hydrokefaluksen uudet geneettiset riskivariantit

Genominlaajuinen assosiaatiotutkimus (GWAS) osoitti uusia normaalipaineiseen hydrokefalukseen (NPH) liittyviä geneettisiä riskivariantteja. Kyseessä oli ensimmäinen laajamittainen genominlaajuinen tutkimus NPH:sta maailmassa. Tutkimuksessa hyödynnettiin FinnGen-tutkimushankkeen genomiaineistoa lähes 500 000 suomalaisesta.

NPH:n syntymekanismi ja genetiikka ovat edelleen monelta osin tuntemattomia. Taudin idiopaattisen muodon tiedetään esiintyvän suvullisena kuitenkin noin 7–16 %:ssa tapauksista. Kyseessä on alidiagnosoitu vanhuusväestössä esiintyvä krooninen neurologinen sairaus, jonka keskeiset löydökset ovat laajentuneet lateraaliset aivokammiot sekä Hakimin oiretriadi. NPH hoidetaan sunttileikkauksella. Laajoja genominlaajuisia tutkimuksia NPH:sta ei ole aiemmin tehty.

Tutkimusaineisto perustui suomalaiseen FinnGen-tutkimushankkeeseen, joka sisältää suomalaisista tutkittavista genomitietoa yhdistettynä terveysrekisteritietoihin. GWAS sisälsi 1 522 NPH-potilasta ja 451 091 verrokkaa. Replikaatiokohorttina käytettiin aineistoa englantilaisesta biopankista (UK Biobank).

NPH-tautiin assosioituvia muutoksia havaittiin lähimpänä geneejiä *SLCO1A2*, *AMZ1/GNA1*, *MLLT10*, *C16orf95*, *CDCA2* ja *PLEKHG1*. Kyseiset muutokset replikoituivat myös meta-analyysissä UK Biobankin aineiston

kanssa. Tulokset pysyivät oleellisesti samantlaisina myös spesifisemmässä analyysissä, joka sisälsi vain idiopaattista NPH:ta sairastavia potilaita. Osan näistä geeneistä on havaittu aiemmin liittyvän NPH:n kannalta merkittävien aivoalueiden rakenteisiin tai toimintaan. Näitä ovat etenkin rooli veri-likvoriesteen ja veri-aivoesteen toiminnassa sekä assosioituminen suurentuneeseen lateraalisten aivokammioiden

¹Neurokirurgia, Neurokeskus, KYS ja kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto; ²Biolääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto; ³Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM), Elämäntieteiden instituutti (HiLIFE), Helsingin yliopisto; ⁴Neurologian osasto, kliiniset neurotieteet, Helsingin yliopisto ja HUS; ⁵Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1167-RID-AGE Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, Ranska; ⁶Neurokirurgian osasto, Helsingin yliopisto ja HUS; ⁷Kliiniset neurotieteet, Neurokirurgian osasto, Turun yliopisto ja TYKS; ⁸Neurokirurgian osasto, TAYS; ⁹Neurotieteiden tutkimusyksikkö, neurokirurgia, Oulun yliopisto ja MRC, OYS; ¹⁰Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL); ¹¹Helsingin yliopisto; ¹²Neurotieteiden osasto, Helsingin yliopisto; ¹³Geriatrian osasto, Helsingin yliopisto; ¹⁴Neurokeskus, KYS; ¹⁵Neurologia, kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto; ¹⁶Patologia ja oikeuslääketiede, kliininen yksikkö ja translationaalinen syöpätutkimus, Itä-Suomen yliopisto; ¹⁷Kliinisen patologian osasto, KYS; ¹⁸Kliininen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto; ¹⁹Department of Neurosurgery, Oslo University Hospital-Rikshospitalet, Norja; ²⁰Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Norja; ²¹KG Jebsen Centre for Brain Fluid Research, University of Oslo, Norja; ²²Analytical and Translational Genetics Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Yhdysvallat; ²³Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute of MIT and Harvard, Yhdysvallat; ²⁴Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute for Harvard and MIT, Yhdysvallat

kokoon yleisväestössä. Tulokset myös vahvistavat aiempaa käsitystä NPH:n syntymekanismin todennäköisestä monitekijäisyydestä.

Tutkimus on ensimmäinen laatuaan ja antaa uutta tietoa taudin geneettisestä taustasta ja luo pohjaa taudin tarkempien biologisten mekanismien jatkotutkimukselle. Tutkimus osoittaa myös FinnGen-tyyppisen aineiston tarjoamat mahdollisuudet vastaavankaltaisten geneettisten tutkimusten toteuttamiseen. ■