

Anniina Tervi, Maija-Kreetta Koskinen ja Iiris Hovatta

Ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen geneettiset riskitekijät

Ahdistuneisuushäiriöt ja masennus ovat monitekijäisiä sairauksia, joiden puhkeamiseen ja kulkuun vaikuttavat geenit ja ympäristötekijät sekä näiden vuorovaikutukset. Ahdistuneisuushäiriöille altistavia geenivariantteja on tunnistettu noin 60 ja masennukselle altistavia noin 700, mikä johtuu masennusaineistojen suuremmasta koosta ja tilastollisesta voimasta. Yksittäiset variantit lisäävät sairastumisriskiä vain vähän, eikä suuren riskin aiheuttavia variantteja tunneta. Ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen välinen geneettinen korrelaatio on 0,8–0,9 eli niiden geneettiset riskitekijät ovat suurelta osin samoja. Nämä geneettiset riskitekijät ovat vahvasti yhteisiä myös monien muiden psykiatristen ja somaattisten sairauksien kanssa. Ahdistuneisuushäiriöiden tai masennuksen geneettisellä tiedolla ei vielä ole kliinistä ennustearvoa, mutta potilaat voivat hyötyä sairauden perinnöllisen luonteen ymmärtämisestä.

Masennus sekä ahdistuneisuushäiriöt, kuten paniikkihäiriö, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ja fobiat, ovat yleisiä mielenterveyden häiriöitä. Periytyvyysaste kertoo, kuinka suuren osuuden yksilöiden välisistä eroista tutkittavassa ominaisuudessa perinnölliset tekijät selittävät tietyssä väestössä ja tietyllä hetkellä. Kaksostutkimusten perusteella paniikkihäiriön periytyvyysaste on 43 %, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön 32 % ja masennuksen 37 %, nämä ovat siis kohtalaisen periytyviä (1,2). Tuoreessa tanskalaisessa rekisteritutkimuksessa kuitenkin osoitettiin, että 60 %:lla masennuspotilaista ei ole muita masennusdiagnoosin saaneita sukulaisia (3).

Genominlaajuiset assosiaatioanalyysit

Monitekijäisille sairauksille altistavia geenivariantteja voidaan tunnistaa genominlaajuisilla assosiaatiotutkimuksilla (genome-wide association study, GWAS), jossa tyypillisesti genotyyppitetään suuri määrä geenivariantteja tapaus-verrokkiaineistossa ja verrataan varianttien alleelien eli eri muotojen yleisyyttä tapauksien ja verrokkien välillä. Yksittäiset GWAS-

tutkimukset yhdistetään meta-analyysin avulla, jolloin saavutetaan suuri otoskoko. Suurimmat ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen GWAS-tutkimukset esitetään [TAULUKOSSA](#).

Sekä ahdistuneisuushäiriöiden että masennuksen perinnöllinen riski näyttäisi koostuvan väestössä yleisten varianttien yhteisvaikutuksesta ympäristötekijöiden kanssa (4–7). Yksittäiset variantit lisäävät tai vähentävät sairastumisriskiä vain noin 2,5 % (4–7). Koska yksittäisen variantin vaikutus sairastumisriskiin on pieni, tarvitaan suuria aineistokokoja tilastollisen voiman saavuttamiseksi. Se lisää ilmiön heterogeenisuutta. Suurissa biopankkiaineistoissa tyypillisesti käytetään klinisiä diagnooseja (esimerkiksi ICD-koodeja) tai itseraportoituja terveydenhuollon ammattilaisen antamia diagnooseja. Pienempien kliinisten aineistojen keräyksen yhteydessä on usein käytetty haastattelua, kuten CIDI:ä (Composite International Diagnostic Interview) tai SCID:iä (Structured Clinical Interview for DSM Disorders). Nämä muodostavat suurimman osan meta-analyysieihin sisällytetyistä tutkimuksista, mutta masennustutkimukset sisältävät myös tapauksia, jotka on otettu mukaan oirekyselyn (esimerkiksi Center for Epi-

TAULUKKO. Suurimmat ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen geneettiset meta-analyysit.

Aineistokoko (tapausta)	Ilmiö	Tunnistettujen varianttien lukumäärä	Viite
1 266 780 (97 383)	Laajasti ahdistuneisuushäiriöt, stressiin liittyvät häiriöt, pakko-oireinen häiriö, sekamuotoinen ahdistus- ja masennustila	51	(7)
852 222 (122 341)	Paniikkihäiriö, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, sosiaalisten tilanteiden pelko, julkisten paikkojen pelko, määritetyt pelot	58	(4)
1 349 888 (371 184)	Masennus tai masennusoire	243	(5)
5 053 033 (688 808)	Masennus tai masennusoire	635	(6)

demiologic Studies Depression Scale, CES-D) perusteella (**TAULUKKO**).

Harvinaisia, suureen sairastumisriskiin liittyviä variantteja ei toistaiseksi ole luotettavasti tunnistettu ahdistuneisuushäiriöiden tai masennuksen osalta, koska niiden löytäminen vaatii erittäin suuria aineistokokoja ja koko perimän tai eksomin (perimän proteiineja koodaavat alueet) laajuisia sekvensointitutkimuksia. Niiden tunnistaminen on kuitenkin mahdollista menetelmien kehittyessä ja aineistokokojen suurentuessa (8).

Geneettisten riskitekijöiden päällekkäisyys muiden psykiatristen ja somaattisten häiriöiden kanssa

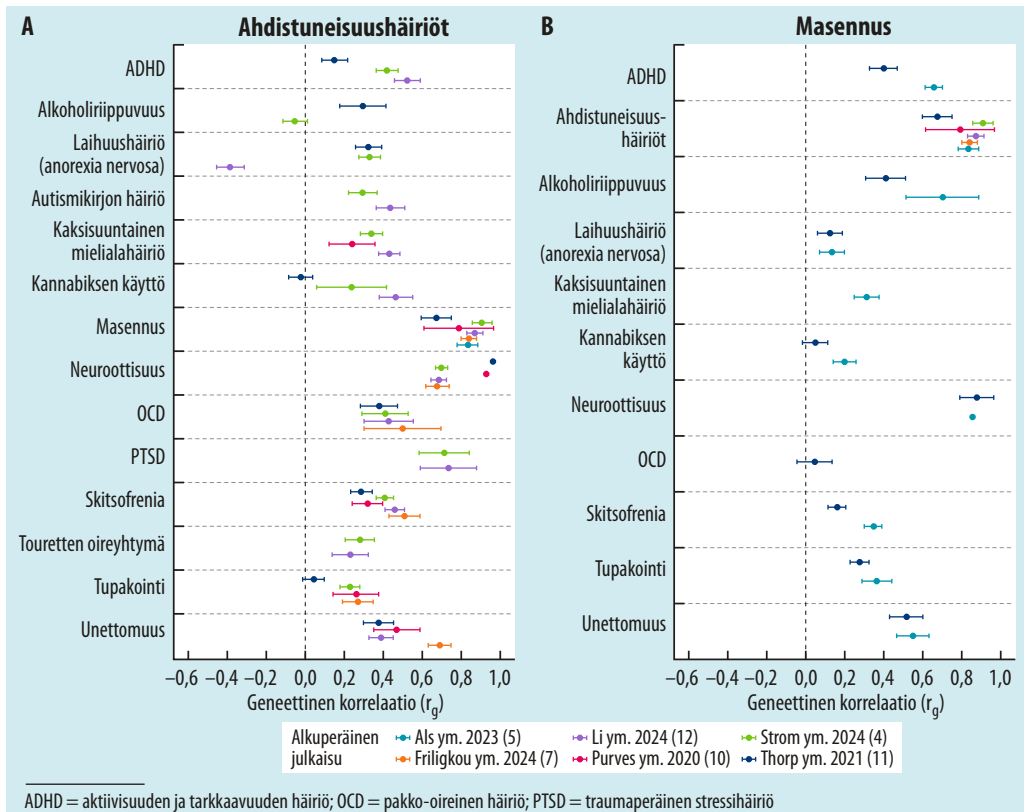
GWAS-tutkimusten avulla on mahdollista tutkia ahdistuneisuushäiriöiden, masennuksen ja muiden sairauksien jaettuja geneettisiä riskitekijöitä koko perimän tasolla. Jo kaksos- ja perhetutkimukset osoittivat, että ahdistuksella ja masennuksella on jaettuja geneettisiä riskitekijöitä (9). Uudemmat laajat väestötutkimukset ja GWAS-tutkimuksien meta-analyysit ovat vahvistaneet nämä tulokset ja osoittaneet suuren geneettisen päällekkäisyyden ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen välillä (laskennallinen geneettinen korrelaatio $r_G = 0,80-0,90$) (4,5,7,10–12). Siihen liittyy yli 8 000 yhteistä geneettistä varianttia (5). Geneettisen korrelaation laskeminen perustuu geneettisten varianttien periytymiseen ja regressiomalleihin. Tämä korrelaatio (r_G) vaihtelee $-1:n$ ja $+1:n$ välillä negatiivisen luvun tarkoittaessa käänteistä korrelaatiota ja positiivisen luvun jaettuja yhteisiä geneetti-

sia variantteja. Korrelaatio, joka on suurempi kuin $+0,7$, viittaa suureen geneettiseen korrelaatioon.

Sekä ahdistuneisuushäiriöillä että masennuksella on jaettuja geneettisiä tekijöitä muiden psykiatristen sairauksien ja persoonallisuuspiirteiden kanssa. Molemmilla on ainakin osittain jaettuja geneettisiä tekijöitä neuroottisuus-persoonallisuuspiirteen ($r_G = 0,70-0,85$), aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) ($r_G = 0,40-0,56$), kaksisuuntaisen mielialahäiriön ($r_G \approx 0,30$) ja skitsofrenian ($r_G = 0,33-0,40$) kanssa (**KUVA 1**) (4,5,11).

Joitakin ahdistuksen ja masennuksen välisiä eroja kuitenkin löytyy suhteessa muihin mielenterveyden häiriöihin. Ahdistuneisuushäiriöillä on suurempi geneettinen korrelaatio pakko-oireisen häiriön (OCD) ($r_G = 0,38-0,41$), traumaperäisen stressihäiriön (PTSD) ($r_G = 0,71$) ja laihuushäiriön (anorexia nervosa) ($r_G = 0,33$) kanssa verrattuna masennukseen ja näiden häiriöiden väliseen geneettiseen korrelaatioon (**KUVA 1**) (4,11). Riippuvuuksiin liittyvistä piirteistä tupakoinnilla on raportoitu yhteisiä geneettisiä tekijöitä johdonmukaisemmin masennuksen ($r_G = 0,27-0,35$) kuin ahdistuksen ($r_G = 0,04-0,35$) kanssa, kun taas alkoholin kulutuksen tai alkoholiriippuvuuden taikka kannabiksen käytön tai kannabistriippuvuuden osalta tulokset eivät ole johdonmukaisia kummankaan sairauden osalta (**KUVA 1**) (4,5,11).

Ahdistuneisuushäiriöiden, masennuksen ja yleisten somaattisten sairauksien välisiä yhteisiä geneettisiä riskitekijöitä on tutkittu suhteellisen vähän. Johdonmukaisimmat löydökset viittaavat osittaiseen geneettiseen päällekkäisyy-



KUVA 1. Geneettinen korrelaatio ahdistuneisuushäiriöiden, masennuksen ja joidenkin psykiatristen sairauksien, päihteiden käytön ja unettomuuden välillä. Geneettinen korrelaatio ahdistuneisuushäiriöiden ja muiden sairauksien tai piirteiden välillä (A) sekä masennuksen ja muiden sairauksien tai piirteiden välillä (B). Julkaistuissa tutkimuksissa raportoidut muut sairaudet tai piirteet näkyvät y-akselilla (4,5,7,10–12). Geneettisen korrelaation (r_g -lukuna ilmoitettuna) vahvuus näkyy x-akselilla. Pisteet kuvaavat geneettistä korrelaatiota ja 95 %:n luottamusväliä (viivat) hyödyntäen julkaistuja geneettisiä korrelaatioita sekä raportoitua geneettisten korrelaatioiden keskivirhettä.

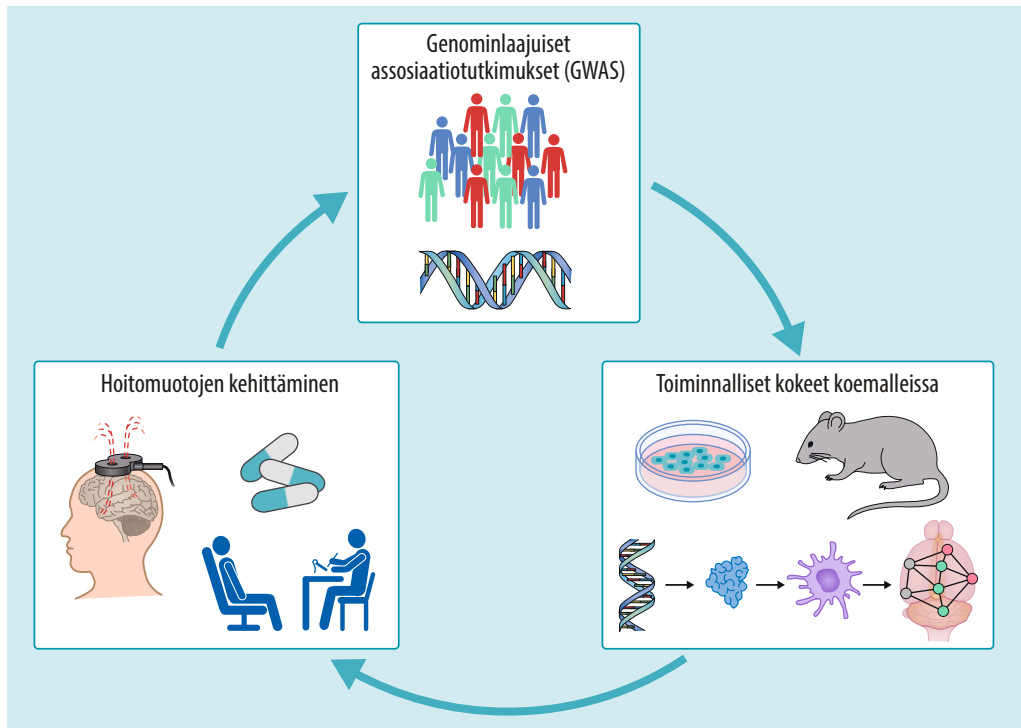
teen unettomuuden kanssa sekä masennuksen ($r_g \approx 0,50$) että ahdistuksen ($r_g \approx 0,30$) osalta (KUVA 1) (5,11). Erilaisista kipuihin liittyvistä tiloista fibromyalgia korreloi geneettisesti ahdistuksen ($r_g = 0,85$) ja vatsakipu masennuksen ($r_g = 0,53$) kanssa (7,13). Gastroenterologiset sairaudet jakavat geneettisiä tekijöitä etenkin ahdistuneisuushäiriöiden kanssa (7). Vielä julkaisemattoman systemaattisen tutkimuksemme tulokset osoittavat, että yhteisiä geneettisiä riskitekijöitä löytyy erityisesti stressiin liittyvien sairauksien, kuten ärtyvän suolen oireyhtymän taustalta (14).

Ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen on siis osoitettu jakavan huomattavan paljon geneettisiä tekijöitä sekä toistensa että muiden psykiatristen ja somaattisten sairauksien kanssa. Taustalta löytyy varmasti jaettuja tautimeka-

nismeja, mutta suurissa assosiaatioanalyysissä tulosten luotettavuutta voi heikentää diagnostinen heterogeenisuus ja se, että osalla potilaista voi myös olla kaksi toisistaan geneettisesti riippumatonta sairautta yhtä aikaa.

Mitä GWAS-tutkimukset kertovat ahdistuksen ja masennuksen etiologiasta?

Suurin osa GWAS-tutkimuksissa tunnistetuista varianteista sijaitsee genomien ei-kooodaavilla alueilla. Bioinformatiivisten analyysien, kuten tarkentavan kartoituksen, geenien ilmentymiseen vaikuttavien lokusten kartoituksen (expression quantitative trait locus- eli eQTL-kartoitus) ja biologisten reittien analyysien avulla voidaan selvittää, miten geneettinen vaihtelu



KUVA 2. Genominlaajuisen assosiaatiotutkimuksen (GWAS) löydökset tarjoavat perustan jatkotutkimuksille tautimekanismien selvittämiseksi ja hoitomuotojen kehittämiseksi. GWAS-tutkimuksissa tunnistettujen geenivarianttien toiminnallista merkitystä voidaan tutkia kokeellisissa malleissa, kuten koe-eläin- ja solumalleissa. Niiden avulla voidaan selvittää, mihin biologisiin reitteihin geeni osallistuu ja miten se vaikuttaa esimerkiksi aivojen toimintaan ja käyttäytymiseen. Tätä tietoa voidaan hyödyntää hoitomuotojen kehityksessä. Hoitomuotoja voivat olla esimerkiksi lääkkeet, psykososiaaliset interventiot tai neuromodulaatiohoidot, kuten transkraniaalinen magneettistimulaatio tai erilaiset sähköstimulaatiohoidot.

liittyy tautimekanismeihin. Biologisia reittejä analysoidessa keskitytään tyypillisesti assosioituvia variantteja lähimpänä genomissa sijaitsevaan geeniin. GWAS-löydökset tarjoavat lisäksi perustan toiminnallisille jatkotutkimuksille, joissa tunnistettujen geenivarianttien vaikutusta aivojen toimintaan voidaan selvittää eläin- tai solumallien avulla (**KUVA 2**).

Ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen välisen suuren geneettisen korrelaation taustalta löytyy samoja assosioituvia geenivariantteja. Niitä lähimpänä perimässä sijaitsevat geenit ovat rikastuneet erityisesti biologisiin reitteihin, jotka liittyvät synapsien toimintaan ja muovautuvuuteen sekä hermosolujen ja hermoverkkojen kehitykseen (4–7). Yksittäisten geenien tasolla molempiin sairauksiin liittyvät muun muassa dopamiinireseptori D2:ta koodaava *DRD2*- ja synapsien muovautuvuutta säätelevät *SORCS3*- ja *FURIN*-geenit (4–7).

Vielä julkaisemattomassa tutkimuksessa me *SORCS3*-geeni liittyi paniikkihäiriöön suomalaisväestössä ja paniikkihäiriöpotilaiden seerumin *SORCS3*-pitoisuus oli suurempi kuin verrokkien (15). Poistogeenisessä hiirimallissa *SORCS3*-geenin on osoitettu vaikuttavan pelkovasteeseen, jonka säätelyn häiriintyminen on keskeistä ahdistuneisuushäiriöissä (16). Lisäksi hermosolujen ja hermoverkkojen kasvuun ja ylläpitoon osallistuva hermosolujen kasvutekijä *NEGR1*-geeni liittyi molempiin sairauksiin (4,5). Kun tutkittiin, missä kudoksessa assosioituneet geenit ilmentyvät, löydettiin rikastumista erityisesti etuaivokuorelle, mantelitalamkkeeseen ja hippokampukseen (4–7), jotka säätelevät tunteita ja kognitiivisia toimintoja. Solutyypeistä ilmentyminen oli rikastunut GABAergisiin hermosoluihin, joiden toimintahäiriöt on liitetty sekä ahdistuneisuushäiriöihin että masennukseen (4,7).

Ahdistuneisuushäiriöihin liittyivät myös esimerkiksi solujen aineenvaihduntaan osallistuva *SUCLG2*-geeni, solun tukirangan säätelyyn liittyvä *KIZ*-geeni, synapsien toimintaan vaikuttava *CNTN5*-geeni ja vuorokausirytmää säätelevä *CLOCK*-geeni (4,7).

Masennukseen liittyvien varianttien lähellä olevien geenien ilmentyminen oli rikastunut glutamatergiisiin ja dopaminergisiin hermosoluihin sekä oligodendrosyyttien esiaste-soluihin (5,6). Lisäksi geenien ilmentyminen oli rikastunut striatumin GABAergisiin hermosoluihin, jotka ovat keskeisiä motivaation ja palkitsemisjärjestelmän toiminnassa. Niiden häiriöt on liitetty masennukselle tyypilliseen mielihyvän menetykseen (17). Masennustutkimuksen hienokartoituksessa löytyi merkitsevä assosiaatio estrogeenireseptori alfa -geeniin (*ESR1*), joka toimii estrogeenin aktivoimana transkriptiotekijänä (6). Masennukseen liittyivät myös AMPA-tyypin glutamaattireseptorin alayksikköä koodaava *GRIA1*-geeni ja GABAA-reseptorin alayksikköä koodaava *GABRA1*-geeni (5).

Geneettiset löydökset voivat tarjota mahdollisia uusia lääkekohteita. GWAS-tutkimukset esimerkiksi tukevat glutamaattiaineenvaihdunnan osuutta masennuksen etiologiassa (5). Uudet masennuslääkkeet, kuten ketamiini, vaikuttavat tämän järjestelmän kautta (18). Masennuksen osalta tutkitaan aktiivisesti myös immuunijärjestelmään vaikuttavia liitännäishoitoja (19). Interferonitranskriptiotekijä 4 (*IRF4*), joka on keskeinen immuunivasteen ja tulehdusreaktion säätelijä, liittyy masennukseen (6).

Mitä hyötyä kliinikolle on ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen geneettisen taustan ymmärtämisestä?

Sairauden etiologian selvittämisen lisäksi lääketieteellinen genetiikka pyrkii ymmärtämään yksittäisten henkilöiden sairastumisriskiä, parantamaan diagnostiikkaa, ennustamaan lääkevastetta ja tutkimaan sairauden liittymistä muihin sairauksiin esimerkiksi altistavana tekijänä, oireena tai liitännäissairautena. GWAS-

Ydinasiat

- » Ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen periytyvyysaste on noin 30–40 % eli kohtalainen.
- » Ahdistuneisuushäiriöt ja masennus jakavat huomattavan paljon geneettisiä tekijöitä sekä toistensa että muiden psykiatristen ja somaattisten sairauksien kanssa.
- » Genominlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa on tunnistettu kymmeniä ahdistuneisuushäiriöihin ja satoja masennukseen liittyviä geenivariantteja.
- » Monet assosioituvista geneeistä liittyvät synapsien toimintaan, ja ne ilmentyvät erityisesti etuaivokuorella ja limbisillä alueilla.
- » Potilaat herkästi yliarvioivat geneettisten tekijöiden merkityksen, joten he ja heidän omaisensa voivat hyötyä sairauden perinnöllisen luonteen ymmärtämisestä.

tutkimuksen perusteella voidaan laskea yksilölle polygeeninen riskisumma (polygenic risk score, PRS), joka kertoo yksilön arvioitun riskin sairastua kyseiseen sairauteen oman perimänsä perusteella (20). Joidenkin syöpien osalta PRS:n ennustusarvo on varsin hyvä: naisilla, jotka kuuluvat PRS:n perusteella siihen 10 %:iin, jonka rintasyöpäriski on suurin, on 30 %:n elämänaikainen riski sairastua (21).

Masennuksen osalta on tutkittu tanskalaisessa iPSYCH-aineistossa, voidaanko PRS:ää käyttää arvioitaessa nuorten masennuspotilaiden riskiä sairastua uuteen masennusjaksoon. Masennuksen PRS:n osalta korkeimpaan desiiliin kuuluneiden henkilöiden absoluuttinen uuden jakson riski oli 38 %, kun taas alhaisimpaan desiiliin kuuluneiden riski oli 29 % (5). PRS:n klininen arvo tässä yhteydessä on siten vaatimaton. Sydän- ja verisuonitautien osalta ennustusarvo parani jopa noin 25 %, kun huomioitiin sekä kliiniset riskitekijät että PRS verrattuna pelkkien kliinisten riskitekijöiden huomioimiseen, mutta vaihtelu oli suurta eri tutkimuksien välillä (22).

Ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen osalta ennustusarvoa voisivat parantaa myös tieto lapsuusiän vaikeuksista tai kyselylomakkeista, jotka liittyvät oireisiin, persoonallisuuspierteisiin tai elämänaikaisiin kuormittaviin tapahtumiin, sekä erilaiset toiminnalliseen avokuvantamiseen liittyvät biomarkerit, joita on jo yhdistetty kliinisen tiedon ja lääkevestiedon kanssa ahdistukseen ja masennukseen liittyviksi ”biotyypeiksi” (23). Geneettinen seulonta on kuitenkin eettisesti hyväksyttävää ainoastaan, mikäli vaikuttaviksi todettuja ehkäiseviä keinoja on käytettävissä. PRS:n käyttöön liittyy myös mahdollisia haittoja, kuten geneettisen tiedon väärinkäyttö tai sen väärin ymmärtäminen sekä epävarmuudet PRS:ien luotettavuudessa (20).

Entä PRS:n käyttö diagnostiikassa tai lääkevesteen ennustamisessa? Masennuksen ja muiden psykiatristen sairauksien välinen suuri geneettinen korrelaatio vaikeuttaa PRS:n käyttämistä erotusdiagnostiikassa (**KUVA 1**). Vuonna 2018 julkaistussa 760 potilaan meta-analyysissä masennuksen PRS ei ennustanut masennuslääkevastetta (24). Nykyisin ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen PRS:n ennustusarvot eivät ole niin hyviä, että niistä olisi kliinistä hyötyä. Ne ovat kuitenkin erinomainen työkalu tutkimuksessa, jossa selvitetään näiden sairauksien geneettistä yhteyttä muihin ilmiöihin.

Koska ahdistuneisuushäiriöt ja masennus ovat ainoastaan kohtalaisen periytyviä, ympäristötekijät ovat tärkeitä sairastumisalttiudessa ja sairauden kulussa. Ympäristötekijöillä ja geneettisillä tekijöillä on monimutkaisia vuorovaikutuksia, jotka ovat erityisen tärkeitä kehityksen aikana, jolloin tunteita ja stressinsietokykyä säätelevät hermoyhteydet muodostuvat. Nämä herkkyyskaudet ajoittuvat varhaislapsuudesta teini-ikään asti, jolloin etuaivokuori kehittyy. Lapsuusiän vaikeudet ovatkin riskitekijä myöhemmälle ahdistuneisuushäiriölle tai masennukselle (25). Muita riskitekijöitä ovat naissukupuoli, sosioekonomiset tekijät sekä erilaiset stressitekijät – akuutti, krooninen, odottamaton, jatkuva ja kumulatiivinen stressi (26). Potilaat kuitenkin herkästi yliarvioivat geneettisten tekijöiden merkityksen (27), joten

he ja heidän omaisensa voivat hyötyä sairauden perinnöllisen luonteen ymmärtämisestä.

Lopuksi

Geenitestin avulla ei vielä pystytty luotettavasti ennustamaan sairastumisriskiä tai hoitovastetta ahdistuneisuushäiriöissä tai masennuksessa. Farmakogeneettistä testausta kuitenkin suositellaan Käypä hoito -suosituksissa tilanteissa, joissa potilas joko saa voimakkaita haittoja tavanomaisesta lääkeshoidosta tai ei odotetusti hyödy hoidosta. Ahdistuneisuushäiriöt ja masennus jakavat valtaosan geneettisistä riskitekijöistä, mutta niiden taustalla on myös häiriökohtaisia ympäristötekijöitä ja geneettisiä variantteja. Geenien ja ympäristötekijöiden sekä hankinnaisten ominaisuuksien monimutkaiset vuorovaikutukset vaikuttavat neuraalisten systeemien kehittymiseen ja toimintaan sekä oirekuvaan koko elämänskaaren ajan.

Kaiken kaikkiaan psykiatristen häiriöiden välinen geneettinen korrelaatio on suuri (28). Tämä lisää haasteita psykiatristen sairauksien geneettiseen tutkimukseen. Toinen haaste etenkin rekisteritutkimuksissa on diagnoosien luotettavuus, joten jo perusterveydenhuollossa olisi hyvä pyrkiä tarkkaan diagnosointiin. Tulevina vuosina toiminnalliset kokeet solu- ja eläinmalleissa valottavat ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen etiologiaa, ja olisi tärkeää, että tämä tieto myös jossain vaiheessa hyödyttäisi potilaita. ■

Kiitämme Petri Hyttiä ja Laura Peltosta arvokkaista kommentista käsikirjoitukseen.

ANNIINA TERVI, FT, tutkijatohtori

MAIJA-KREETTA KOSKINEN, FT, tutkijatohtori

IIRIS HOVATTA, FT, professori

SleepWell-tutkimusohjelma ja psykologian osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

SIDONNAISUUDET

Anniina Tervi: Ei sidonnaisuuksia

Maija-Kreetta Koskinen: Ei sidonnaisuuksia

Iiris Hovatta: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lundbeck, Otsuka Pharma)

KIRJALLISUUTTA

1. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:1568–78.
2. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552–62.
3. Pedersen CB, Pedersen MG, Antonsen S, ym. Absolute and relative risks of mental disorders in families: a Danish register-based study. *Lancet Psychiatry* 2025;12:590–9.
4. Strom NI, Verhulst B, Bacanu SA, ym. Genome-wide association study of major anxiety disorders in 122,341 European-ancestry cases identifies 58 loci and highlights GABAergic signaling. *Nat Genet*, julkaistu verkossa 3.2.2026. DOI 10.1038/s41588-025-02485-8.
5. Als TD, Kurki MI, Grove J, ym. Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nat Med* 2023;29:1832–44.
6. Adams MJ, Streit F, Meng X, ym. Trans-ancestry genome-wide study of depression identifies 697 associations implicating cell types and pharmacotherapies. *Cell* 2025;188:640–52.
7. Friligkou E, Løkhammer S, Cabrera-Mendoza B, ym. Gene discovery and biological insights into anxiety disorders from a large-scale multi-ancestry genome-wide association study. *Nat Genet* 2024;56:2036–45.
8. Carss K, Halldorsson B V, Hou L, ym. Whole-genome sequencing of 490,640 UK Biobank participants. *Nature* 2025;645:692–701.
9. Middeldorp CM, Cath DC, Van Dyck R, ym. The co-morbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychol Med* 2005;35:611–24.
10. Purves KL, Coleman JRI, Meier SM, ym. A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 2020;25:3292–303.
11. Thorp JG, Campos AI, Grotzinger AD, ym. Symptom-level modelling unravels the shared genetic architecture of anxiety and depression. *Nat Hum Behav* 2021;5:1432–42.
12. Li W, Chen R, Feng L, ym. Genome-wide meta-analysis, functional genomics and integrative analyses implicate new risk genes and therapeutic targets for anxiety disorders. *Nat Hum Behav* 2024;8:361–79.
13. Meng W, Adams MJ, Reel P, ym. Genetic correlations between pain phenotypes and depression and neuroticism. *Eur J Hum Genet* 2020;28:358–66.
14. Tervi A, Suomalainen E, Perälampi H, ym. Bidirectional association and genetic background of anxiety disorders and general medical conditions. *medRxiv*, julkaistu verkossa 13.10.2025. DOI:10.1101/2025.10.10.25337730.
15. Naamanka J, Tasanko E, Trontti K, ym. Genome-wide association study identifies SORCS3 as a novel susceptibility locus for panic disorder in the FinnGen Study. *medRxiv*, julkaistu verkossa 7.7.2025. DOI :10.1101/2025.07.03.25330813.
16. Breiderhoff T, Christiansen GB, Pallesen LT, ym. Sortilin-related receptor SORCS3 is a postsynaptic modulator of synaptic depression and fear extinction. *PLoS One* 2013;8:e75006.
17. Kalvakolanu DVR, Sen GC. Differentiation-dependent activation of interferon-stimulated gene factors and transcription factor NF- κ B in mouse embryonal carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:3167–71.
18. Saez E, Erkoreka L, Moreno-Calle T, ym. Genetic variables of the glutamatergic system associated with treatment-resistant depression: a review of the literature. *World J Psychiatry* 2022;12:884–96.
19. Köhler O, Krogh J, Mors O, ym. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Curr Neuropsychopharmacol* 2016;14:732–42.
20. Adeyemo A, Balaconis MK, Darnes DR, ym. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nat Med* 2021;27:1876–84.
21. Mars N, Widén E, Kerminen S, ym. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. *Nat Commun* 2020;11:6383.
22. Schunkert H, Di Angelantonio E, Inouye M, ym. Clinical utility and implementation of polygenic risk scores for predicting cardiovascular disease: a clinical consensus statement of the ESC Council on Cardiovascular Genomics, the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, and the European Association of Preventive Cardiology. *Eur Heart J* 2025;46:1372–83.
23. Tozzi L, Zhang X, Pines A, ym. Personalized brain circuit scores identify clinically distinct biotypes in depression and anxiety. *Nat Med* 2024;30:2076–87.
24. Ward J, Graham N, Strawbridge RJ, ym. Polygenic risk scores for major depressive disorder and neuroticism as predictors of antidepressant response: meta-analysis of three treatment cohorts. *PLoS One* 2018;13:e0203896.
25. Danielsdóttir HB, Aspelund T, Shen Q, ym. Adverse childhood experiences and adult mental health outcomes. *JAMA Psychiatry* 2024;81:586–94.
26. Penninx BWJH, Pine DS, Holmes EA, ym. Anxiety disorders. *Lancet* 2021;397:914–27.
27. Lebowitz MS, Ahn Woo-Kyoung. Blue genes? Understanding and mitigating negative consequences of personalized information about genetic risk for depression. *J Genet Couns* 2018;27:204–16.
28. The Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, ym. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018;360:eaap8757.