

Valtteri Kaasinen ja Marja-Liisa Lokki

Uutta tietoa Parkinsonin taudin synnyn ja tupakoinnin välisistä yhteyksistä

Parkinsonin tauti yleistyy kiihtyvällä tahdilla, ja sen esiintyvyys lisääntyy kaikista neurologisista taudeista nopeimmin (1). Potilaiden määrä maailmassa on 25 vuoden aikana kaksinkertaistunut kolmesta miljoonasta kuuteen miljoonaan, ja uusi kaksinkertaistuminen tapahtuu vuoteen 2040 mennessä (2). Keskeinen syy esiintyvyyden lisääntymiseen on väestön ikääntyminen, mikä näkyy Suomesakin. Maassamme on noin 15 000 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta, ja vuonna 2028 todennäköisesti ylitetään 20 000 potilaan raja (3).

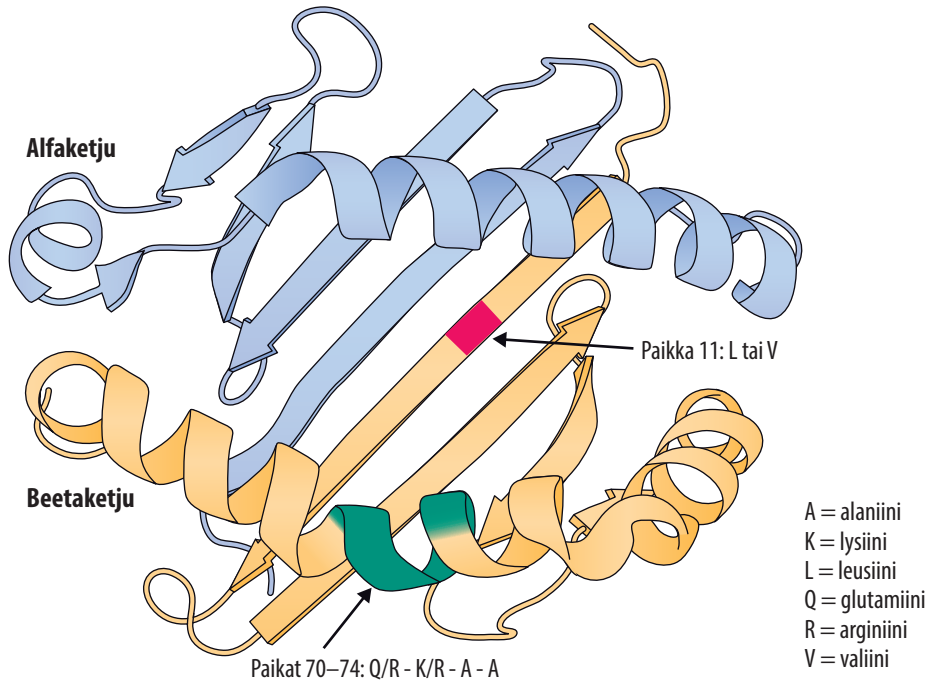
Tupakointi näyttää paradoksaalisesti suojaavan Parkinsonin taudilta. Aiemmin säännöllisesti tupakoineiden riski sairastua Parkinsonin tautiin on pienentynyt noin 20 % ja aktiivisten tupakoijien riski noin puoleen (4). Yhdysvalloissa on laskettu, että tupakoinnin väheneminen lisää Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden määrää 10 %:lla vuoteen 2040 mennessä (5). Tupakoinnin vähentyessä siihen liittyvien kuolemaan johtavien tautien esiintyvyys vähenee, mikä taas pidentää väestön elinajan odotetta. Ihmiset siis ehtivät sairastua iäkkäinä Parkinsonin tautiin. Tämä niin sanottu kilpailevien kuolinsyiden epidemiologinen vaikutus ei kuitenkaan rajoitu Parkinsonin tautiin, vaan se vaikuttaa kaikkien myöhäisen iän sairauksien esiintyvyyteen. Tupakointiin näyttää lisäksi liittyvän suora Parkinsonin taudin riskiä muuttava kemiallinen vaikutus. Tupakansavu sisältää tuhansia ainesosia, mutta myös nuuskan käyttäjien Parkinsonin taudin riskin pieneneminen viittaa nikotiinin keskeiseen rooliin (6).

Tupakoinnin haitat ylittävät moninkertaisesti mahdollisen suojavaikutuksen

Tupakoinnin Parkinsonin taudilta suojaava vaikutus on toistettu lukuisissa tutkimuksissa, myös Suomessa (7–9). Tuoreen tutkimuksen mukaan tämä suojavaikutus näyttäisi olevan HL-antigeeni (HLA) -kudostekijävälitteinen (10). Suojaavaksi tekijäksi osoittautui HLA-DRB1-molekyyli, joka sitoo ja esittelee peptidejä T-solujen tunnistettaviksi sekä säätelee osaltaan puolustus- ja tulehdusreaktioita. Kyseinen peptidejä sitova tekijä liittyy myös moniin autoimmuuni- ja tulehdustauteihin joko riski- tai suojaajatekijänä. Keskushermostossa HLA-DRB1-molekyylien ilmentyminen on osoitettu ainakin mikroglia- ja endoteelisoluissa sekä astroosyyteissä (11).

HLA-DRB1-molekyylin Parkinsonin taudilta suojaava vaikutus liittyi peptidiä sitovan uurren aminohappoihin paikoissa 70–74 (shared epitope, SE), joka on nivelreumalle altistava riskitekijä (12). Parkinsonin taudilta suojaavassa molekyylissä (esimerkiksi HLA-DRB1*04:01) on SE-aminohappojen lisäksi valiini paikassa 11. Taudille altistavassa molekyylissä (esimerkiksi HLA-DRB1*01:01) on valiinin tilalla jokin muu aminohappo (**KUVA**) (10).

Alfasynukleiini-proteiinin oletetaan olevan Parkinsonin tautiin liittyvä autoantigeeni (13). Kun arvioitiin alfasynukleiini-peptidien sitoutumista, ne sitoutuivat voimakkaammin riskigeenien tuottamiin proteiineihin kuin suojaavien geenien. Tupakointi lisää aminohappomuutoksia, muun muassa sitrullinaatioita, jolloin esimerkiksi aminohappo lysiini muuttuu homositrulliiniksi. Peptidien homositrullinaatio muutti sitoutumisvoimakkuuden päinvas-



KUVA. Parkinsonin taudin riskiin vaikuttavat HLA-DRB1-molekyylin aminohapot (10).

taiseksi. Tulosten mukaan tupakointi voi lisätä taudilta suojaavaa peptidien ja HLA:n yhteisvaikutusta.

Yhteys tupakoinnin ja Parkinsonin taudin pienentyneen riskin välillä saattaa olla osittain epäsuora. On esimerkiksi mahdollista, että Parkinsonin tautia sairastavat potilaat ovat keskimäärin persoonallisuudeltaan muuta väestöä vähemmän impulsiivisia, minkä on ehdotettu vähentävän tupakoinnin aloittamista (14,15). Päällekkäisiä vaikutuksia on lukuisia, muun muassa kahvin suojaava vaikutus, joka on toistettu monissa tutkimuksissa (16,17). Kahvia juomattomien henkilöiden riski sairastua Parkinsonin tautiin on noin viisinkertainen verrattuna henkilöihin, jotka juovat kahvia noin kolme mukillista päivässä (18). Liekö tämänkin yhteyden taustalla sitten HLA-mekanismi. Myös teen juominen, erityisesti kahvia juomattomien osalta, näyttää jonkin verran suojaavan Parkinsonin taudilta (17,19). Kokonaisriskiä suurentaa vielä koko joukko muita tekijöitä, kuten vilkeunen (REM) aikainen käytöshäiriö, miessukupuoli ja altistuminen tuholaismyrkyille tai liuottimille (19,20). Lisäsuojaa sen sijaan

antavat myös muun muassa plasman suuri uraattipitoisuus ja kuntoliikunta (9,19).

Tupakoinnin haitalliset vaikutukset yksilön terveydelle ja yhteiskunnalle ylittävät tietysti moninkertaisesti siitä mahdollisesti saatavan osittaisen suojan Parkinsonin tautia vastaan. Vaikuttaa myös siltä, että nikotiinilla tai kofeiinilla ei voida hoitaa jo puhjenneen Parkinsonin oireita, vaan suotuisa vaikutus rajoittuu lähinnä taudin ilmaantumisen estämiseen väestötasolla. Tupakoinnista on selvää haittaa jo Parkinsonin tautiin sairastuneille potilaille, sillä se lisää muiden haittojen lisäksi kognition heikkenemisen riskiä (21). Kahvin Parkinsonin taudilta suojaava vaikutus on kuitenkin hyvä uutinen kahvinjuojille, joita Suomessa riittää.

Tiedon lisääntyminen tupakoinnin, kahvin ja muiden aineiden vaikutuksista edesauttaa pyrkimyksiä estää Parkinsonin taudin puhkeaminen. Tarvitsemme lisää tutkimusta Parkinsonin taudin mekanismeista esimerkiksi sen selvittämiseksi, voitaisiinko tupakoinnin ilmeinen suojavaikutus korvata vähemmän haitallisilla keinoilla. ■

KIRJALLISUUTTA

1. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16:877-97.
2. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic – a call to action. *JAMA Neurol* 2018;75:9-10.
3. Säävuori N, Kaasinen V, Martikainen J. Health and economic burden of Parkinson's disease in Finland. *Value Health* 2018;21:S337.
4. Gallo V, Vineis P, Cancellieri M, ym. Exploring causality of the association between smoking and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 2018. DOI: 10.1093/ije/dyy230.
5. Rossi A, Berger K, Chen H, ym. Projection of the prevalence of Parkinson's disease in the coming decades: revisited. *Mov Disord* 2018;33:156-9.
6. Yang F, Pedersen NL, Weimin Y, ym. Moist smokeless tobacco (Snus) use and risk of Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 2017; 46:872-80.
7. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, ym. Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0151841.
8. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, ym. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999;52:302-8.
9. Sääksjärvi K, Knekt P, Männistö S, ym. Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity. *Eur J Epidemiol* 2014;29:285-92.
10. Hollenbach JA, Norman PJ, Creary LE, ym. A specific amino acid motif of HLA-DRB1 mediates risk and interacts with smoking history in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:7419-24.
11. Chastain EML, Duncan DS, Rodgers JM, ym. The role of antigen presenting cells in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:265-74.
12. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
13. Sulzer D, Alcalay RN, Garretti F, ym. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides. *Nature* 2017;546:656-61.
14. Kaasinen V, Nurmi E, Bergman J, ym. Personality traits and brain dopaminergic function in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:13272-7.
15. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, ym. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:317-21.
16. Costa J, Lunet N, Santos C, ym. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 2010;20(Suppl 1):S221-38.
17. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, ym. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:2242-8.
18. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, ym. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 2000;283:2674-9.
19. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15:1257-72.
20. Berg D, Postuma RB, Adler CH, ym. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-11.
21. Paul KC, Chuang YH, Shih IF, ym. The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Mov Disord* 2019;34:58-66.



VALTTERI KAASINEN, neurologian dosentti, erikoislääkäri, kliininen opettaja
Turun yliopisto ja Tyks, neurotoimialue



MARJA-LIISA LOKKI, immunogenetiikan dosentti
Helsingin yliopisto, patologian osasto, transplantaatiolaboratorio

SIDONNAISUUKSET

Valtteri Kaasinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Orion Pharma, GE Healthcare, Teva, Nordic Infucare AB), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nordic Infucare AB)

Marja-Liisa Lokki: Ei sidonnaisuuksia