

Päihdehäiriön periytyvyys

Antti Latvala

Helsingin yliopisto

Päihdelääketieteen päivät 5.3.2021

*Rahoitus: Suomen Akatemia, Helsingin yliopisto
Ei sidonnaisuuksia*



Ylisukupolvisuus ja periytyvyys

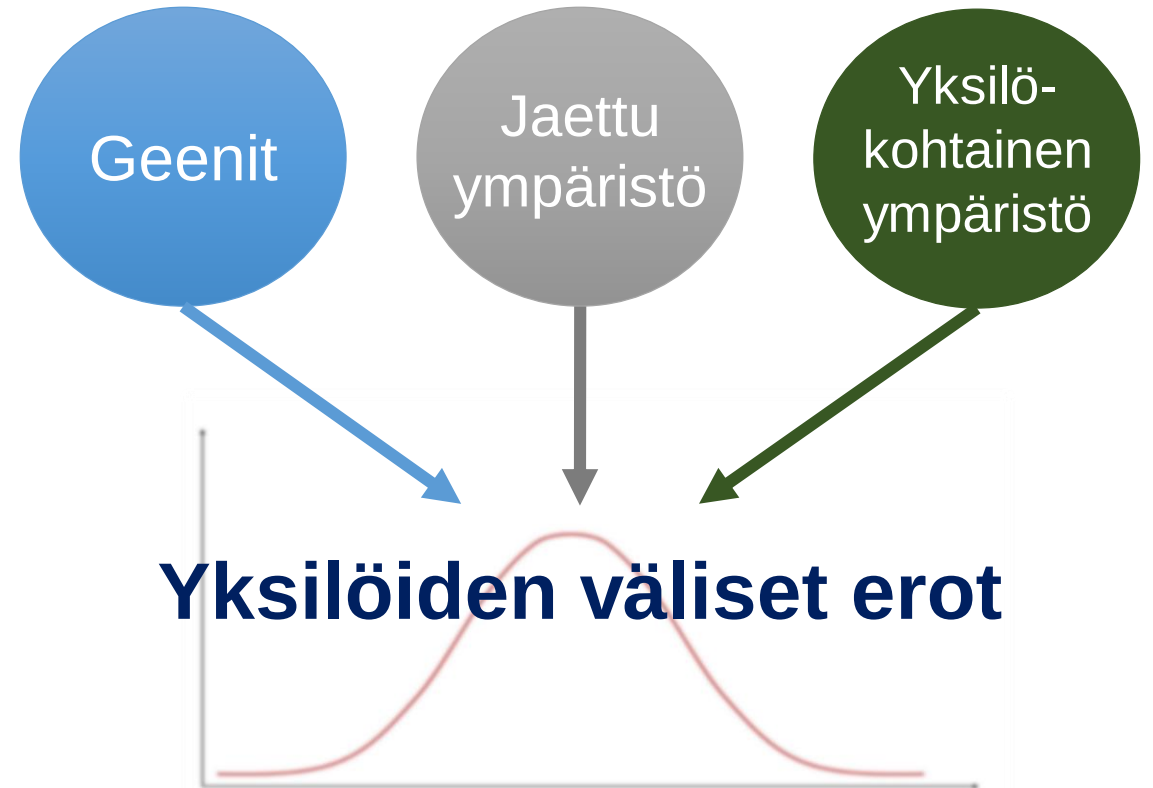
Päihdeongelmat kulkevat usein suvuissa: Mitkä tekijät tätä selittävät?

Ylisukupolvisuuden mekanismit: Geenit ja kasvuympäristön vaikutukset

Käyttäytymisgenetiikan näkökulma: Yksilöiden välisten erojen selittäminen

Periytyvyysaste (heritabiliteetti): Geneettisen vaihtelun selitysosuus ilmiön kokonaisvaihtelusta

- Estimoidaan esim. kaksosasetelmassa identtisten ja epäidenttisten kaksosten samankaltaisuuden avulla
- Ei kuvaa suoraan ylisukupolvisuutta!



Päihdehäiriöiden periytyvyysaste

Kaksos- ja adoptiotutkimusten perusteella **yksilöiden välisistä eroista päihdehäiriön riskissä puolet selittyy geneettisillä tekijöillä**

- Sisarusten jakamien ympäristötekijöiden osuus huomattavasti pienempi
- Tulokset samansuuntaisia sekä alkoholi- että huumehäiriöiden osalta

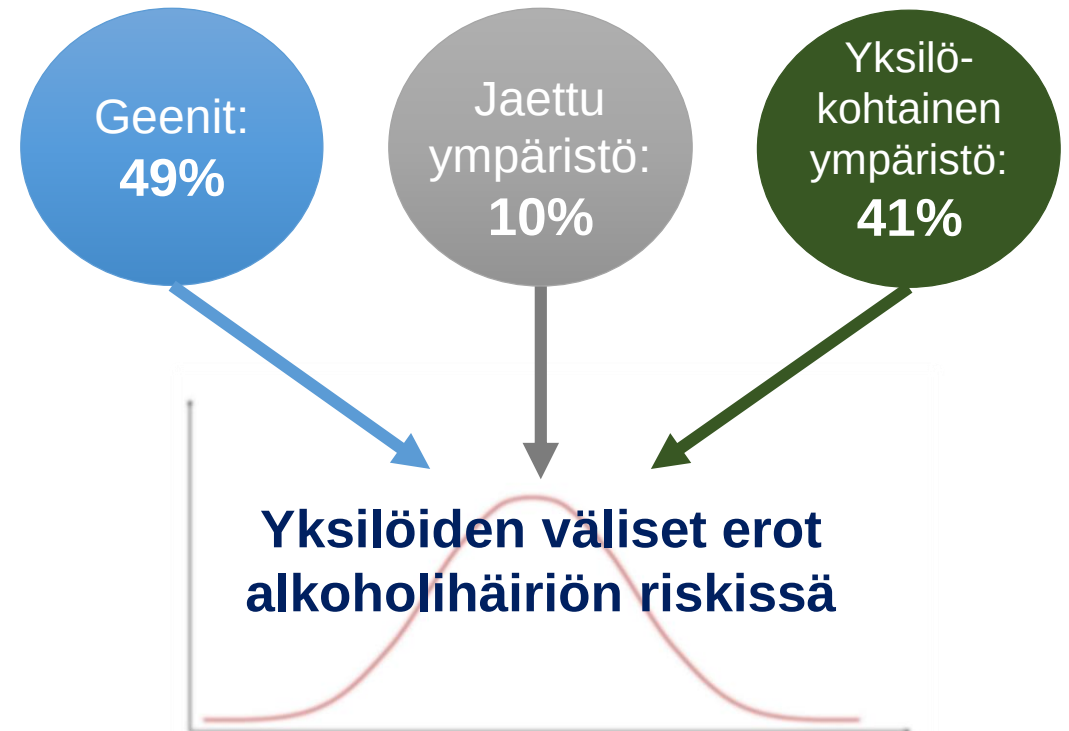
Myös alkoholinkulutuksen periytyvyys aikuisilla n. 50%

- Käytön aloituksessa jaetun ympäristön merkitys suurempi

Käyttäytymisgenetiikan ”peruslait” (Turkheimer 2000)

- 1) Geenit vaikuttavat kaikkeen käyttäytymiseen
- 2) Kasvu ympäristön rooli on vähäisempi kuin perimän vaikutus
- 3) Huomattava osuus yksilöiden välisistä eroista ei selity perimän eikä kasvu ympäristön eroilla

Verhulst et al. 2015 *Psychol Med*



Komorbiditeetin geneettinen tausta

Psychological Medicine

cambridge.org/psm

Original Article

Cite this article: Virtanen S *et al* (2020). Comorbidity of substance misuse with anxiety-related and depressive disorders: a genetically informative population study of 3 million individuals in Sweden. *Psychological Medicine*

Comorbidity of substance misuse with anxiety-related and depressive disorders: a genetically informative population study of 3 million individuals in Sweden

Suvi Virtanen^{1,2} , Ralf Kuja-Halkola², David Mataix-Cols^{3,4}, Nitya Jayaram-Lindström^{3,4}, Brian M. D'Onofrio^{2,5}, Henrik Larsson^{2,6}, Christian Rück^{3,4}, Jaana Suvisaari⁷, Paul Lichtenstein² and Antti Latvala^{1,2}

Jaetut geneettiset vaikutukset selittivät valtaosan (76%) komorbiditeetista ahdistuksen tai depression kanssa

Molecular Psychiatry (2015), 1–5
© 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1359-4184/15
www.nature.com/mp



ORIGINAL ARTICLE

Common psychiatric disorders share the same genetic origin: a multivariate sibling study of the Swedish population

E Pettersson, H Larsson and P Lichtenstein

Yleisten psykiatristen häiriöiden jakama yhteinen geneettinen komponentti selittää 20-40% päihdehäiriöiden riskistä

Mitkä geenit?

Genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset (GWAS):

- Satoja genomia kohtia yhdistetty alkoholinkäyttöön ja tupakointiin
- Kymmeniä genomia kohtia yhdistetty alkoholiongelmiin
- Vasta muutama yhteys esim. kannabishäiriöihin
- Näyttää yhteisestä geneettisestä taustasta muiden psykiatristen häiriöiden kanssa

NATURE NEUROSCIENCE | VOL 23 | JULY 2020 | 809–818 | www.nature.com/natureneuroscience

Genome-wide meta-analysis of problematic alcohol use in 435,563 individuals yields insights into biology and relationships with other traits

Hang Zhou^{1,2}, Julia M. Sealock^{3,4}, Sandra Sanchez-Roige⁵, Toni-Kim Clarke⁶, Daniel F. Levey^{1,2}, Zhongshan Cheng^{1,2}, Boyang Li⁷, Renato Polimanti^{1,2}, Rachel L. Kember^{8,9}, Rachel Vickers Smith¹⁰, Johan H. Thygesen¹¹, Marsha Y. Morgan¹², Stephen R. Atkinson¹³, Mark R. Thursz¹³, Mette Nyegaard^{14,15,16,17}, Manuel Mattheisen^{14,18,19}, Anders D. Børglum^{14,15,16,17}, Emma C. Johnson^{20,21}, Amy C. Justice^{2,21,22}, Abraham A. Palmer^{5,23}, Andrew McQuillin¹¹, Lea K. Davis^{3,4,24}, Howard J. Edenberg^{25,26}, Arpana Agrawal²⁰, Henry R. Kranzler^{9,27} and Joel Gelernter^{1,2,28} 



Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use

Liu, Jiang, Wedow, ...Vrieze (2019)

Lancet Psychiatry 2020;
7: 1032–45

A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder

Emma C Johnson*, Ditte Demontis*, Thorgeir E Thorgeirsson*, Raymond K Walters, Renato Polimanti, Alexander S Hatoum, Sandra Sanchez-Roige, Sarah E Paul, Frank R Wendt, Toni-Kim Clarke, Dongbing Lai, Gunnar W Reginsson, Hang Zhou, June He, David A A Baranger, Daniel F Gudbjartsson, Robbee Wedow, Daniel E Adkins, Amy E Adkins, Jeffery Alexander, Silviu-Alin Bacanu, Tim B Bigdeli, Joseph Boden, Sandra A Brown, Kathleen K Bucholz, Jonas Bybjerg-Grauholm, Robin P Corley, Louisa Degenhardt, Danielle M Dick, Benjamin W Domingue, Louis Fox, Alison M Goate, Scott D Gordon, Laura M Hack, Dana B Hancock, Sarah M Hartz, Ian B Hickie, David M Hougaard, Kenneth Krauter, Penelope A Lind, Jeanette N McClintick, Matthew B McQueen, Jacquelyn L Meyers, Grant W Montgomery, Ole Mors, Preben B Mortensen, Merete Nordentoft, John F Pearson, Roseann E Peterson, Maureen D Reynolds, John P Rice, Valgerdur Runarsdottir, Nancy L Saccone, Richard Sherva, Judy L Silberg, Ralph E Tarter, Thorarinn Tyrfingsson, Tamara L Wall, Bradley T Webb, Thomas Werge, Leah Wetherill, Margaret J Wright, Stephanie Zellers, Mark J Adams, Laura J Bierut, Jason D Boardman, William E Copeland, Lindsay A Farrer, Tatiana M Foroud, Nathan A Gillespie, Richard A Grucza, Kathleen Mullan Harris, Andrew C Heath, Victor Hesselbrock, John K Hewitt, Christian J Hopfer, John Horwood, William G Iacono, Eric O Johnson, Kenneth S Kendler, Martin A Kennedy, Henry R Kranzler, Pamela A F Madden, Hermine H Maes, Brion S Maher, Nicholas G Martin, Matthew McGue, Andrew M McIntosh, Sarah E Medland, Elliot C Nelson, Bernice Porjesz, Brien P Riley, Michael C Stallings, Michael M Vanyukov, Scott Vrieze, the Psychiatric Genomics Consortium Substance Use Disorders Workgroup, Lea K Davis, Ryan Bogdan, Joel Gelernter†, Howard J Edenberg†, Kari Stefansson†, Anders D Børglum†, Arpana Agrawal†

Association of parental substance misuse with offspring substance misuse and criminality: a genetically informed register-based study

Antti Latvala^{1,2,*} , Ralf Kuja-Halkola^{2,*} , Brian M. D'Onofrio^{2,3} ,
Nitya Jayaram-Lindström⁴, Henrik Larsson^{2,5} and Paul Lichtenstein²

¹Institute of Criminology and Legal Policy, Faculty of Social Sciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland;

²Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ³Department of Psychological and Brain Sciences, Indiana University, Bloomington, IN, USA; ⁴Department of Clinical Neuroscience, Center for Psychiatry Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden and ⁵School of Medical Sciences, Örebro

Vanhempien päihdehäiriöiden yhteys lasten päihdehäiriöihin

Psychological Medicine

- Rekisteritutkimus: N=2,5 milj. v. 1958-1995 syntynyttä ruotsalaista linkattu vanhempiinsa ja isovanhempiinsa
- Sekä äidin että isän päihdeongelmat lisäsivät lasten päihdeongelman riskiä (HR=1.83-1.96)
- Geneettiset tekijät selittivät 42-46% vanhempien päihdehäiriöistä ja 39-44% lasten päihdehäiriöistä
- Geneettiset tekijät selittivät suurimman osan päihdeongelmien ylisukupolvisesta yhteydestä
- **Ydinperheeseen liittyvät ei-geneettiset tekijät selittivät kuitenkin osan (19-29%) ylisukupolvisuudesta, samoin laajempaan perheympäristöön ("extended family") liittyvät tekijät (13-17%)**
 - *Näiden tekijöiden osuus päihdehäiriön riskistä kokonaisuudessaan kuitenkin vähäinen (<10%)*
- Geneettiset tekijät selittivät myös vanhempien päihdeongelmien ja lasten rikollisuuden yhteyttä

Association of parental substance use disorder with offspring cognition: a population family-based study

Lotfi Khemiri¹ , Henrik Larsson², Ralf Kuja-Halkola², Brian M. D'Onofrio^{2,3}, Paul Lichtenstein², Nitya Jayaram-Lindström^{1*} & Antti Latvala^{2,4*}

Vanhempien päihdehäiriöiden yhteys lasten kognitiiviseen kehitykseen

(a) Maternal SUD

Within-family models

	Full population N = 2 517 030	Children of half siblings n = 60 816	Children of full siblings n = 387 988	Children of MZ twins n = 2736
Model 1 ^a	−0.55 (−0.56; −0.54)	−0.35 (−0.40; −0.31)	−0.31 (−0.33; −0.28)	−0.16 (−0.52; 0.21)
Model 2 ^b	−0.27 (−0.27; −0.26)	−0.17 (−0.22; −0.13)	−0.19 (−0.21; −0.16)	−0.11 (−0.49; 0.27)
Model 3 ^c	−0.26 (−0.27; −0.25)	−0.17 (−0.21; −0.12)	−0.18 (−0.20; −0.16)	−0.14 (−0.51; 0.24)

(b) Paternal SUD

Within-family models

	Full population N = 2 517 030	Children of half siblings n = 52 670	Children of full siblings n = 384 604	Children of MZ twins n = 1956
Model 1 ^a	−0.47 (−0.47; −0.46)	−0.36 (−0.39; −0.33)	−0.27 (−0.28; −0.25)	−0.06 (−0.28; 0.16)
Model 2 ^b	−0.28 (−0.28; −0.28)	−0.23 (−0.26; −0.20)	−0.19 (−0.21; −0.18)	0.02 (−0.19; 0.23)
Model 3 ^c	−0.27 (−0.28; −0.27)	−0.22 (−0.25; −0.19)	−0.19 (−0.20; −0.17)	0.02 (−0.19; 0.24)

Vanhemman päihdehäiriön yhteys lasten kouluarvosanoihin heikkeni kun huomioitiin jaettuja geneettisiä tekijöitä

Tulokset toistuivat pääosin kun tutkittiin miesten kutsunnoissa mitattua älykkyyttä

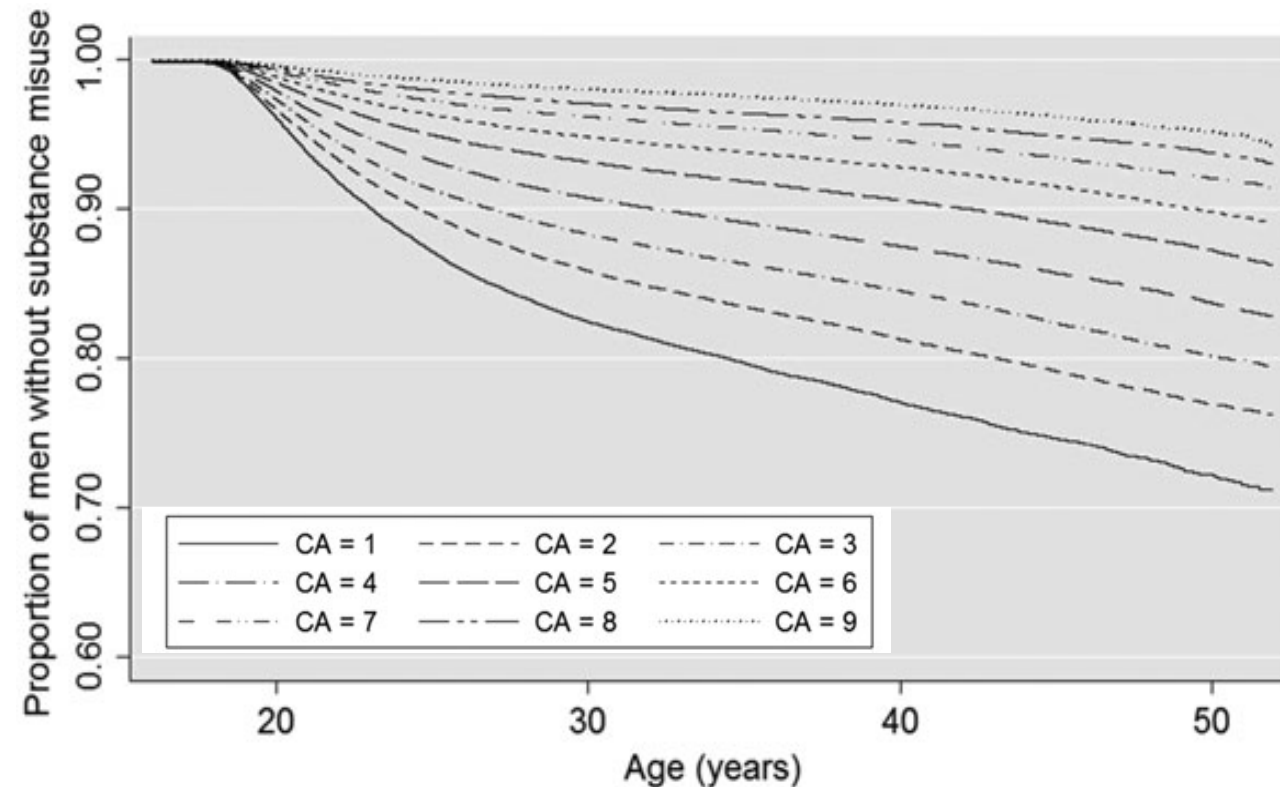
→ **“cognitive deficits may constitute a genetically transmitted risk factor in SUD”**

Heikot kognitiiviset kyvyt ja päihdehäiriön riski

Cognitive ability and risk for substance misuse in men: genetic and environmental correlations in a longitudinal nation-wide family study

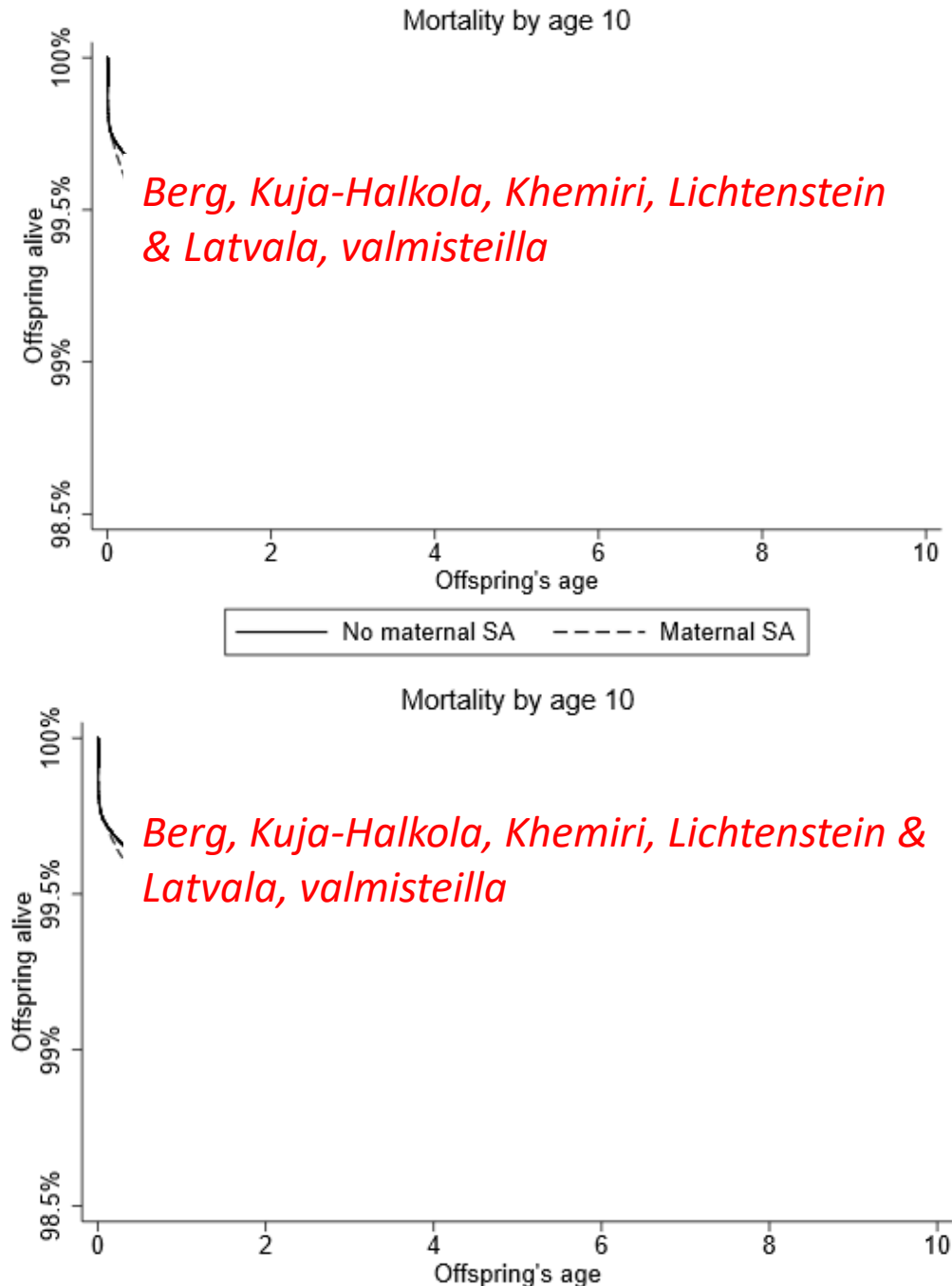
Addiction, 111, 1814–1822

Antti Latvala^{1,2}, Ralf Kuja-Halkola², Brian M. D'Onofrio³, Henrik Larsson^{2,4} & Paul Lichtenstein²



- Heikommat kognitiiviset kyvyt 18-vuotiaana ennustivat vahvasti päihdehäiriön riskiä myöhemmin elämässä
- Kognitiivisten kykyjen periytyvyysaste 60-70%
- Jaetut geneettiset tekijät selittivät kognition ja päihdehäiriön yhteyttä

→ Tulokset yhteneviä yhden sukupolven sisällä ja ylisukupolvisissa analyyseissä!



Vanhempien päihdehäiriö ja lasten kuolleisuus

Vanhempien päihdehäiriöt lisäsivät lapsen kuolleisuuden riskiä **ensimmäisen elinvuoden aikana**

Kohonnut kuolleisuus **myöhemmin lapsuudessa** (iät 1-9 v.):

- Äidin päihdehäiriö yhteydessä lasten infektioautikuolleisuuteen
- Sekä isän että äidin päihdehäiriöt yhteydessä lasten kuolemiin ei-luonnollisista syistä johtuen

Vanhempien päihdehäiriöt ennustavat myös lasten itsemurhia ja alkoholikuolleisuutta myöhemmin elämässä (ennen 20 v. ikää)

Yhteenvetoa

Päihdehäiriöiden riskistä n. puolet selittyy geneettisillä eroilla

Vanhempien päihdehäiriöt indikoivat kohonnutta riskiä lapsilla

Geneettinen riski tärkein päihdehäiriöiden ylisukupolvisuutta selittävä tekijä, mutta kasvuympäristölläkin on merkitystä

Päihdehäiriöiden hoidossa tulisi huomioida aina myös lapset

- Interventiotutkimukset: Vanhemmuuden tukeminen päihdehäiriön hoidon yhteydessä vähentää lasten päihdekäytön ja kaltoinkohtelun riskiä (Neger & Prinz 2015, Clin Psychol Rev)
- Pitkän ajan tuki ja seuranta sekä yhteistyö eri toimijoiden kesken olennaista

Geneettisen riskin toteutumiseen voidaan vaikuttaa muuttamalla ympäristöä!

Kiitos!

antti.latvala@helsinki.fi

Twitter: @AnttiLatvala



Antti Latvala 5.3.2021

Photo by [Thomas Picauly](#) on [Unsplash](#)