

Juhani Knuuti, Iida Kujala, Teemu Maaniitty, Antti Saraste ja Juha Kere

Monigeeniset riskipisteytykset sepelvaltimotautiriskin arvioinnissa

Ei merkittävää kliinistä hyötyä rintakipupotilaiden sepelvaltimotaudin todennäköisyyden arvioinnissa

Yleisten sairauksien kuten sepelvaltimotaudin periytyminen ei perustu yksittäisiin geeneihin. Siihen vaikuttaa suuri määrä väestössä tavallisia, vaihtelevia perimän kohtia, joilla kullakin on yksittäin vain häviävän pieni vaikutus sairausriskiin, vain prosentin murto-osan verran. Siksi on pyritty kehittämään monigeenisia riskipisteytyksiä (polygenic risk score, PRS), jotka perustuvat jopa miljooniin genomien emäsvaihteluihin suurissa väestötöissä (1–5). Näissä on havaittu, että PRS:llä voidaan tunnistaa henkilöt, joiden riski sairastua sepelvaltimotautiin on muita suurempi. PRS-arvon perusteella on esimerkiksi kyetty tunnistamaan väestöstä 8 %:n osuus, jonka joukossa sepelvaltimotaudin esiintyvyys on kolminkertainen muuhun väestöön verrattuna (1).

FinnGen-tutkimuksessa 135 300 suomalaiselle laskettiin PRS:t sepelvaltimotaudin, tyyppin 2 diabeteksen, eteisvärinän, rintasyövän ja eturauhassyövän riskin arviointiin (3). Suuren PRS-pistemäärän myötä tunnistettiin ryhmä ihmisiä, joiden riski sairastua kuhunkin sairautteen oli suurentunut.

Näillä perusteilla on ehdotettu, että koska PRS kykenee tunnistamaan sairauksien osalta suuren riskin henkilöt, PRS-määrittäminen voitaisiin ottaa kliiniseen käyttöön. PRS-määrittäystä ei kuitenkaan ole validoitu kliinisissä potilasryhmissä.

Oman tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää PRS:n merkitystä sepelvaltimoiden ateroskleroosin ja ahtauttavan sepelvaltimotaudin todennäköisyyden arvioinnissa (6). Tutki-

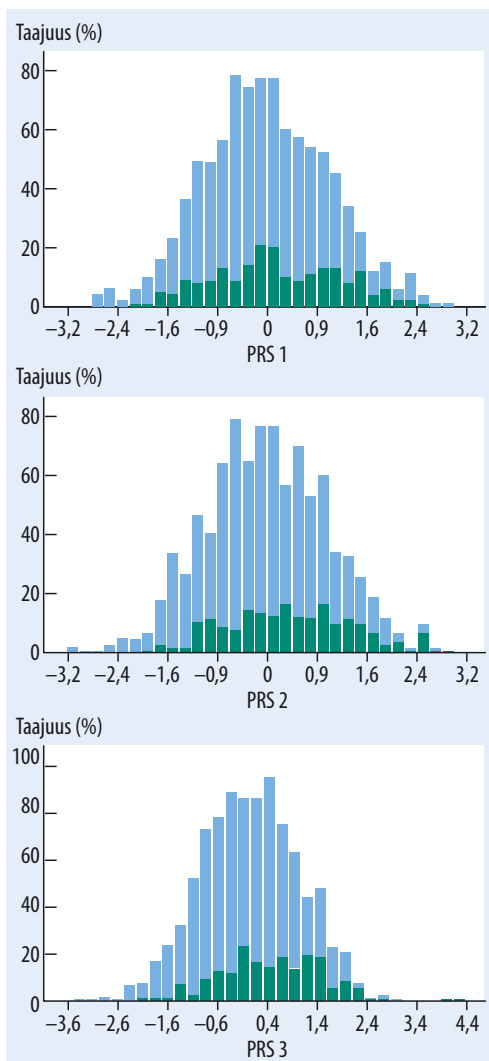
muksemme 943 potilaan oireiden aiheuttajaksi epäiltiin sepelvaltimotautia, ja heidän sepelvaltimoidensa tila määritettiin erityisen tarkasti hyödyntämällä anatomista (sepelvaltimoiden tietokonetomografia) ja toiminnallista sydänkuvantamista (sydämen verenkierron PET-kuvaus).

Määritimme potilaiden verinäytteistä kolme lupaavinta sepelvaltimotautiin liitettyä PRS:ää. Sellaisinaan kaikki kolme PRS:ää ennustivat sepelvaltimoiden ateroskleroosia ja myös ahtauttavaa sepelvaltimotautia tilastollisesti merkitsevästi, vaikkakin heikosti.

Monigeenisistä riskipisteytystä ei kuitenkaan käytettäisi taudin todennäköisyyden arvioinnissa yksinään vaan yhdistettynä muihin tunnettuihin riskitekijöihin ja potilaan oireisiin. Siksi on keskeistä arvioida, kuinka paljon geeniriski tarkentaisi sairauden todennäköisyyttä verrattuna tavanomaisiin riskitekijöihin. Tutkimuksemme PRS:ien ennustetarkkuus yhdistettynä kliinisten valtimotaudin riskitekijöiden ja oireiden perusteella tehtyyn arvioon oli kuitenkin hyvin samanlainen kuin pelkästään kliinisiä muuttujia sisältävän mallin – ne eivät parantaneet diagnostista osuvuutta kliinisesti merkittävällä tavalla.

Miksi PRS ei toimi käytännössä? Syy selviää **KUVASTA**. Sairastuneiden PRS-arvot sijoittuvat kuvassa enemmän oikealle eli ovat keskimäärin suurempia, mutta jakaumien päällekkäisyys on huomattava. Kun PRS-arvo on suuri, riski sairastua sepelvaltimotautiin on suhteellisesti suurempi, mutta valtaosa sairastuneista ei kuitenkaan kuulu suurten PRS-arvojen ryhmiin.

Miksi tehdä geenitesti, kun kysymällä lähisukulaisten sairauksista saa saman tuloksen?



KUVA. Kolmen tutkitun monigeenisen riskipisteetyksen (PRS 1–3) jakaumat tutkimusryhmässä. Ahtautavaan sepelvaltimotautiin sairastuneiden jakauma esitetään tummanvihreällä värillä ja niiden, joilla ei todettu ahtauttavaa sepelvaltimotautia, jakauma sinisellä.

Päätelmämme on, että PRS:ien lisääminen totunnaisiin kliinisiin riskitekijöihin ja oireisiin ei käytännössä paranna arviota sepelvaltimon ateroskleroosin tai ahtauttavan sepelvaltimotaudin todennäköisyydestä. Siten PRS:iä ei voida suositella kliiniseen käyttöön rintakipuisten potilaiden arvioinnissa.

Periaatteessa PRS:n suhteellinen merkitys saattaa suurentua, kun tavanomaisia riskitekijöitä sepelvaltimotaudille ei ole vielä syntynyt. Siksi on ehdotettu, että PRS-määrittystä kannat-

taisi käyttää seulonnan luonteisesti erityisesti nuorten ja oireettomien tutkimiseen – riskitieto on sama hedelmöityshetkellä saadussa genomissa. Havaitsemamme PRS-jakaumien huomattava päällekkäisyys sairastuneiden ja sairastumattomien osalta ei kuitenkaan tue niiden käyttöä nuoremmissakaan väestöryhmissä.

Tutkimuksessamme tarkastelimme myös erilaisia PRS-kynnysarvoja ahtauttavan sepelvaltimotaudin tunnistamisessa. Mikäli käyttäisimme kynnysarvona suurinta 10 %:n PRS-arvoa, eri PRS:ien herkkyys todeta sepelvaltimotauti olisi vain 16–19 %, eli valtaosa sairastuneista jäisi havaitsematta. Toisaalta niiden joukossa, jotka PRS:n perusteella kuuluvat suurimman geneettisen riskin kymmenykseen, sepelvaltimotauti todettaisiin vain 34–42 %:lla tutkimuskohorttimme ikäisistä, keskimäärin 64-vuotiaista henkilöistä. Löydökset korostavat sitä, että muilla kuin geneettisillä tekijöillä on suuri merkitys valtimotaudin syntymiselle.

Mielenkiintoinen havainto on myös se, että pelkästään perinnöllisestä riskistä kysyminen antoi FinnGen-tutkimuksen perusteella paremman arvion riskistä kuin PRS (3). Miksi tehdä geenitesti, kun kysymällä lähisukulaisten sairauksista saa saman tuloksen?

Sairauksien seulonta on hyödyllistä vain, jos se johtaa väestön riskitekijöiden vähentymiseen. On uskottu, että tieto geeniriskistä voisi saada aikaan riskiä vähentäviä myönteisiä elintapamuutoksia. Geenitestattujen haastatteluista FinnGen-tutkimuksessa onkin saatu myönteinen kuva testauksen vaikuttavuudesta elintapoihin, mutta tällainen subjektiivinen palaute ei kuitenkaan kerro elintapojen muuttumisesta pidemmällä aikavälillä.

Suureksi pettymykseksi toistaiseksi kaikkien kliinisten tutkimuksien tulokset ovat olleet kielteisiä. Esimerkiksi sepelvaltimotaudin ja diabeteksen osalta geenitestit eivät vaikuttaneet käyttäytymiseen (7,8). Satunnaistetussa tutkimuksessa kolorektaalisyövän geeniriskin arviointi ei lisännyt osallistumista paksusuolisyyden seulontaan (9). Systemoidussa Cochrane-katsauksessa tieto geneettisestä riskistä ei millään tavalla muuttanut terveiden ihmisten käyttäytymistä (10). Haasteena on siis edelleen riskitekijöiden hoidon toteutuminen. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, ym. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–24.
2. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, ym. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1883–93.
3. Mars N, Koskela JT, Ripatti P, ym. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med* 2020;26:549–57.
4. Agbaedeng TA, Noubiap JJ, Mofo Mato EP, ym. Polygenic risk score and coronary artery disease: a meta-analysis of 979,286 participant data. *Atherosclerosis* 2021;333:48–55.
5. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, ym. Predictive accuracy of a polygenic risk score-enhanced prediction model vs a clinical risk score for coronary artery disease. *JAMA* 2020;323:636–45.
6. Kujala I, Vangipurapu J, Maaniitty T, ym. Polygenic risk scores in predicting coronary artery disease in symptomatic patients. A validation study. *J Atheroscler Thromb* 2024;31:1058–71.
7. Silarova B, Sharp S, Usher-Smith JA, ym. Effect of communicating phenotypic and genetic risk of coronary heart disease alongside web-based lifestyle advice: the INFORM Randomised Controlled Trial. *Heart* 2019;105:982–9.
8. Godino JG, van Sluijs EM, Marteau TM, ym. Lifestyle advice combined with personalized estimates of genetic or phenotypic risk of type 2 diabetes, and objectively measured physical activity: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2016;13:e1002185.
9. Weinberg DS, Myers RE, Keenan E, ym. Genetic and environmental risk assessment and colorectal cancer screening in an average-risk population: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:537–45.
10. Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, ym. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i1102.



Kuva: Ronni Lehti

JUHANI KNUUTI, LT, professori, ylilääkäri, kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen erikoislääkäri, kardiiovaskulaarisen kuvantamisen professori

Valtakunnallinen PET-keskus ja Lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto ja Tyks, Turku

IIDA KUJALA, LL, tutkija

Valtakunnallinen PET-keskus, Turun yliopisto ja Tyks, Turku

TEEMU MAANIITTY, LT, kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen erikoislääkäri

Kliinisen fysiologian, isotooppi- ja PET-tutkimusten yksikkö, Tyks, Turku

ANTTI SARASTE, LT, professori, kardiologian erikoislääkäri

Sydänkeskus, Turun yliopisto ja Tyks, Turku

JUHA KERE, professori

Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsinki

SIDONNAISUUDET

Juhani Knuuti: Apuraha (Cleverly Inc), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (GE Healthcare, Synektik, Lundbeck, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Siemens healthineers), luottamustoimet (ESC Clinical Guidelines committee, Kulttuurirahaston apuraha-arviointi)

Iida Kujala: Ei sidonnaisuuksia

Teemu Maaniitty: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (iRad Molecular Imaging Oy), luottamustoimet (Lääketieteellisen radioisotooppiyhdistyksen rahastonhoitaja)

Antti Saraste: Apuraha (Astra Zeneca, Precordior, New Amsterdam Pharma), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbott, Astra Zeneca, BMS, Janssen, Pfizer), luottamustoimet (Sydäntutkimussäätiö, tieteellinen valiokunta; European Society of Cardiology, board; EANM cardiovascular committee; Journal of Nuclear Cardiology, associate editor)

Juha Kere: Ei sidonnaisuuksia