

---

# Vad duger polygena riskestimat och sällsynta mutationer till?

JUHA KERE OCH JUHANI KNUUTI

---

Det har blivit kostnadseffektivt att analysera genetisk variation i människans genom på två kompletterande sätt. En metod är baserad på mikrochipp som kan analysera varianter av enbaspolymorfi (SNP) på miljontals positioner i genomet. Metoden har möjliggjort så kallade helgenomtäckande associationsstudier (GWAS). Den andra metoden är baserad på DNA-sekvensering, och med den får man information även om sällsynta mutationer. För tillfället är många forskningsprojekt inriktade på att förstå vilken medicinsk nytta båda typerna av studier kan ge. GWAS-studier motiveras med att de hjälper till att förstå sjukdomsmekanismer för vanliga, komplexa sjukdomar. Tanken är också tänkt att de SNP-associationer som man hittar kunde möjliggöra screening och riktad prevention i vården. GWAS-studier har hjälpt oss att bättre förstå den genetiska arkitekturen bakom genreglering, men de ger ungefär samma uppskattning av sjukdomsriskerna som de klassiska kliniska riskfaktorerna. Hela kroppen genomgår ständiga förändringar. Därför får man mera information om sjukdomar och deras utveckling genom att mäta det dynamiskt förändrande tillståndet i kroppen än genom att undersöka det stabila genomet. För detta ändamål utvecklas det nya mätningar som är baserade på noggranna analyser av metaboliter, proteiner och celldöd och dessutom på avancerade avbildningsmetoder. Individanpassad eller personlig precisionsmedicin kommer att bli verklighet, men med andra metoder än genetiken i den stora rollen som man i början tänkte.

Det har blivit mer kostnadseffektivt att analysera genetisk variation i människors genom på två olika, kompletterande sätt. En metod är baserad på mikrochipp som kan analysera varianter av enbaspolymorfi (single nucleotide polymorphism, SNP) på miljontals positioner i genomet. Den andra metoden är baserad på DNA-sekvensering. Med sekvenseringsmetoder får man information även om sådana, kanske sällsynta mutationer som kanske inte ens har varit kända tidigare. För tillfället är många forskningsprojekt inriktade på att

förstå vilken medicinsk nytta båda typer av studier kan ge.

## Helgenomtäckande associationsstudier

De två metoderna att studera genetisk variation har nyligen hittat olika tillämpningsområden. Mikrochipp används för helgenomtäckande associationsstudier (genome-wide association study, GWAS) som ända sedan 2007 har varit mycket populära med över 40 000 publicerade studier om associerade nukleotidvarianter (SNPs) för över 5 000 olika fenotyper eller sjukdomar. Studierna finns listade i en specifik GWAS-databas ([www.ebi.ac.uk/gwas](http://www.ebi.ac.uk/gwas), januari 2023) (1). Med mikrochipp får man dock information bara om de SNP-varianter som man har valt att inkludera när chippet har tillverkats.

Motivationen för GWAS-studierna har varit att förstå sjukdomsmekanismerna för vanliga, komplexa sjukdomar som har en viss ärftlig komponent men som inte bara beror på många gener utan även på miljöfaktorer och slump. Tanken har också varit att de

### SKRIBENTERNA

**Juha Kere**, MKD, professor  
Institutionen för bioteknik och näringslära,  
Karolinska Institutet, Huddinge, Sverige, Folkhälsans  
forskningscentrum, Helsingfors, och forskningspro-  
grammet STEMM, Helsingfors universitet.

**Juhani Knuuti**, MKD, professor, överläkare.  
Åbo universitet och Åbo universitetscentralsjukhus.

---

genetiska associationer som man har hittat kanske kunde möjliggöra screening och riktade preventiva åtgärder inom vården. Man har börjat räkna så kallade genetiska riskpoäng (polygenic risk score, PRS) baserade på tusentals SNP:ar som tillsammans bäst kan uppskatta genomets effekt på sjukdomsrisk. Ett antal publicerade, stora studier under de senaste åren har dock visat att PRS ger ungefär samma uppskattning av sjukdomsrisk i ett antal komplexa sjukdomar som de klassiska kliniska riskfaktorerna sammanlagt.

Ett bra exempel är kranskärlssjukdom (CAD), för vilken riskpoäng används rutinemässigt i klinisk praxis för att identifiera högriskpatienter där diagnostiska tester och terapi är motiverade. Vi bedömde den prediktiva kraften hos de fyra mest lovande etablerade PRS för att förutsäga koronar ateroskleros och obstruktiv CAD hos nästan 1 000 patienter, vars kranskärl var noggrant undersökta med avbildningsmetoder. Vi fann att alla testade PRS förutspådde koronar ateroskleros och obstruktiv CAD statistiskt signifikant, men att tillägg av PRS till konventionella riskfaktorer inte förbättrade den prediktiva noggrannheten kliniskt signifikant för vare sig koronar ateroskleros eller obstruktiv CAD. Detta tyder på att användning av PRS inte är motiverad i klinisk rutin för CAD.

### **Kännedom om genetisk risk och genetiskt beteende**

Man har även tänkt att informationen om den personliga genetiska risken skulle motivera människor för bättre levnadsvanor. Tyvärr har studier inte gett stöd för denna tanke, varken i utlandet eller i Finland.

Några studier har jämfört två grupper, sådana som inte har fått genetiska resultat och sådana som har fått information om sina genetiska risker, med hjälp av objektiva mätningar som speglar beteendet, och inte bara frågat om den genetiska informationen var till hjälp. Oberoende av genetisk riskinformation fanns det inga skillnader i en studie som omfattade personer med risk för att få typ 2-diabetes (2). Genetisk riskinformation kunde inte heller påvisas leda till mätbara skillnader i rekommenderat motionsbeteende hos patienter med kranskärlssjukdom (3).

I en metaanalys av Cochrane-typ ingick 18 studier från fem länder (inklusive en studie från Finland) som hade rapporterat om sju beteendemönster (rökning, kost, fysisk aktivitet, alkoholbruk, användning av solskydd,

deltagande i program för att förbättra riskbeteenden och användning av läkemedel). Frågeställningen var om information om genetisk risk skulle leda till en förbättring i livsstilen motsvarande den genetiska riskökningen. Resultaten visade att genetisk riskinformation inte ledde till någon förändring i beteendet för något av de sju beteendemönstren (4).

Det finska GeneRISK-materialet har nyligen också använts som bas för en studie gällande riskinformation om hjärt- och kärlsjukdomar. Resultaten visade att studien i stället för att motivera deltagare med förhöjd genetisk risk att förbättra sina livsstilsfaktorer fick dem att se riskfaktorerna mera som en förklaring till deras hälsotillstånd och stärkte dem i deras uppfattning om den personliga risken (5).

En intressant studie fokuserade på möjliga placebo- och noceboeffekter av genetisk information. I studien ingick 116 deltagare som fick resultatet för en genetisk variant som ökar risken för obesitas genom kardiorespiratorisk kapacitet (CREB1-gensens SNP-variant rs2253206). Deltagarna gjorde ett konditionstest på löpband, och deras fysiologi och uthållighet mättes både före och en vecka efter att gentestresultatet hade meddelats. Forskarna lurade dock deltagarna med att inte berätta det personliga resultatet helt rätt utan randomiserat. Resultatet i en upprepad omgång av löpbandstestet förändrades av den genetiska informationen jämfört med det första testet. De som fick veta att de har den sämre genvarianten fick också signifikant sämre resultat på löpbandet den andra gången, även för helt fysiologiska mått som CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>-gasutbyte, ventilatorisk kapacitet och löpsträckan. Gentest hade alltså signifikanta noceboeffekter. Däremot uppnådde de som fick ett uppmuntrande gentestresultat lite men inte signifikant bättre resultat (6).

Dessa studier är inte särskilt uppmuntrande med tanke på att det vore till fördel att utföra gentester och rapportera PRS-riskpoäng för vanliga komplexa sjukdomar till befolkningen i preventivt syfte i vården. Det är bra att tänka på att gentester enligt WHO:s kriterier ska förutse sjukdomsrisk bättre än klinisk information, att det finns specifika åtgärder eller läkemedel för att förbättra prognosen för personer med högre risk, att kriterierna fungerar bättre som riktade än som allmänna rekommendationer och att riskinformation leder till en förbättring av riskbeteende (7). Inget av dessa kriterier stämmer in på PRS-tester för vanliga, komplexa sjukdomar.

---

## Förstärkare i genreglering

Trots att PRS kanske inte blir kliniskt användbara, när en mycket enklare uppskattning av den personliga risken kan nås med kliniska frågor och enkla mätningar, har GWAS dock hjälpt oss att förstå den genetiska arkitekturen bakom genreglering. Ett antal studier har redan visat att de flesta sjukdomsassocierade GWAS-positioner inte finns i eller nära gener, utan oftast mellan gener i områden där inga funktionella element än så länge har varit kända. Nu har det visat sig att så kallade förstärkare (enhancer elements) befinner sig ofta på de positioner som GWAS har associerat med sjukdomsrisker.

Förstärkarna reglerar genuttrycket genom att de kommer i kontakt med de så kallade promotorerna som befinner sig direkt framför generna och som man länge har identifierat som viktiga för genregleringen. Dessa nya fynd tyder på att förstärkarna tillsammans med promotorerna reglerar genuttryck på ett mycket dynamiskt sätt. Det finns fler förstärkare än det finns gener, och många av dem kan reglera ett antal olika gener. Många förstärkare är dessutom mycket specifika för vissa celltyper eller för differentieringsstadier av celler. På så sätt bildar de ett nätverk som ger en mycket mera kontrollerad möjlighet till genreglering än man tidigare förstått.

## Sällsynta mutationer och nya läkemedel

Sällsynta mutationer associeras oftast till monogena, ärftliga sjukdomar som kan ge upphov till recessiva, dominanta eller X-kromosomala (könsbundna) nedärvningsmönster. GWAS-studier uppskattar typiskt nog inte sällsynta mutationer utan fokuserar ofta på SNP-varianter med populationsfrekvenser över en procent. Men genomsekvenser har visat att även mycket sällsynta genvarianter kan vara till stor nytta.

Genomsekvenser kan göras på två olika sätt: man kan antingen sekvensera hela genom (helgenomsekvenser) eller rikta sekvenseringen bara till exoner, det vill säga de uttryckta segmenten i genom (exomsekvenser). Än så länge har exomsekvenser varit lite mer kostnadseffektivt än helgenomsekvenser, men de nyaste sekvenseringsmetoderna jämnar ut skillnaden.

Vad kan sällsynta mutationer ge oss i vanliga, komplexa sjukdomar? För att förstå deras be-

tydelse behöver vi resultat av studier som har undersökt genernas effekt på tillväxten, det vill säga vuxen längd. Tusentals SNP-varianter har förknippats med vuxen längd, de flesta med mycket små effekter, med högst en millimeters skillnad i medellängden. Men det finns SNP:ar som påverkar längden i medeltal upp till två centimeter. Dessa SNP:ar med stor effekt är dock sällsynta: till exempel en variant i stanniocalcin 2-genen (STC2) har en variant med en populationsfrekvens på 0,1 procent, som ökar medellängden med två centimeter. En annan variant i androgenreceptorgen (AR) minskar medellängden med två centimeter och har en populationsfrekvens på 0,2 procent.

En annan studie fokuserade på kroppsvikten med BMI (body mass index; kroppsmasseindex) som mått. Studien hade över 640 000 deltagare och var baserad på exomsekvensering. Resultaten visade att det i 16 gener fanns sällsynta varianter som associerades med BMI. Två av generna hade tidigare förknippats med obesitas (melanocortin 4-receptorn, MC4R, och proproteinkonvertaset subtilisin/kexin typ 1, PCSK1). Två andra hade tidigare i GWAS-studier associerats med BMI (G-protein-kopplad receptor 151, GPR151, och gastrisk inhibitorisk polypeptidreceptor, GIPR). Fem av generna kodar för andra G-proteinrelaterade receptorer (GPR). Många av dessa gener uttrycks speciellt i hypotalamus som i hjärnan reglerar energibalansen genom neuroendokrina mekanismer.

Forskningen fortsatte med fokus på en av dessa gener, GPR75. Motsvarande gen i möss, GPR75, inaktiverades och knockoutmössen var helt normala. Men när knockoutmöss, heterozygota möss och vildtypmöss utsattes till högfettkost, mer än fördubblade vildtypmössen sin vikt. Däremot ökade knockoutmössen med mindre än 50 procent i vikt, och heterozygota låg däremellan.

Resultaten tycks tyda på att hämmare mot GPR75-receptorn kunde fungera som nya läkemedel mot fetma. När GPR75 uttrycks bara i hjärnan, beror mekanismen närmast på reglering av metabolismen och kanske på hunger. Läkemedelsutvecklingen är redan på gång i ett samarbete mellan Regeneron och Astra Zeneca (<https://pharmaphorum.com/news/regeneron-az-team-up-on-drugs-for-obesity-superpower-gene/>).

## Vad kommer härnäst?

Även om det finns visioner om att PRS i

---

framtiden kommer att spela en viss roll i att komplettera kliniska aspekter i prediktionen av vanliga, komplexa sjukdomar, så tror inte dessa författare att framtiden blir sådan. För det första är beteendet den enda faktor som kan påverkas, inte en individs genetiska riskprofil som består av tusentals varianter med små effekter överallt i genomet. Genomet är stabilt (förutom i cancerceller) och bestäms vid befruktningen.

Däremot genomgår hela kroppen ständiga förändringar, en del av dem naturligt miljöberoende, andra degenerativa, och metabolismen anpassar sig på olika sätt till utmaningar. Därför får man mer information om sjukdomar och deras utveckling genom att mäta det dynamiskt föränderliga tillståndet i kroppen än genom att undersöka det stabila genomet. För detta ändamål utvecklas det nya mätningar som är baserade på noggranna analyser av metaboliter, proteiner, celldöd och dessutom avancerade avbildningsmetoder. Dynamiska förändringar i olika molekyler kan enkelt mätas i blodet, som tvättar hela kroppen och samlar på det sättet information från alla vävnader.

Ett exempel är att man nyligen har korrelerat en djup proteomikprofil av blodprov för att hitta markörer för livslängden. I en isländsk studie gjordes känsliga proteomikmätningar för över 4 500 plasmaproteiner. I studien ingick nästan 23 000 deltagare som följdes upp i medeltal i över 13 år, och över 7 000 deltagare avled under den tiden. Plasmaproteinprofilen förbättrade prediktionsförmågan väsentligt jämfört med bara ålder och kön, och koncentrationen av growth/differentiation factor 15 (GDF15) identifierades som en stark prediktor för dödlighet (8). Proteinet har även tidigare konstaterats ha ett samband med förhöjd risk för hjärtinfarkt, och även i en musmodell av hjärtinfarkt var GDF15-proteinet förhöjt (9, 10).

Celler dör ständigt i kroppen och deras DNA-innehåll löser sig i blodet som små fragment. De är dock tillräckligt långa för att de ska kunna sekvenseras och deras vävnadsursprung kan bestämmas genom analys av DNA:s metyleringsprofil. Olika celltyper har i sina genom olika metyleringsmönster som speglar cellernas funktioner; onödiga gener i en cell är i typiska fall starkt metylerade. Genom analys av små mängder lösligt DNA i blodet, så kallat cellfritt DNA (cfDNA), kan man få information om olika slags destruktiva processer som cancer, inflammation, degene-

ration eller trauma och med metyleringsprofil bestämma i vilket organ celldestruktionen pågår.

Denna metod utforskas för tillfället aktivt som en tidig markör för cancer. Förutom metyleringsprofilen, som kan ge ursprungsorganen information om överskott av cfDNA, kan man även sekvensera för att ta reda på om det finns typiska cancerrelaterade mutationer med hög känslighet (till exempel 69–98 procent) och specificitet (över 95 procent) (11). Men förutom cancer kan även andra sjukdomar ge tidiga tecken i form av celldestruktion innan klinisk debut. Det har rapporterats förhöjda cfDNA-koncentrationer vid exempelvis Alzheimers sjukdom, hjärnskada, CP-skada hos nyfödda, fysisk stress, leverskada, hjärtmuskelskada, lungfibros och preeklampsi (12).

Det är också bra att notera att icke-invasiva avbildningsmetoder utvecklas snabbt och kommer att kunna upptäcka biologiska och fysiologiska funktioner snarare än bara anatomi och organstruktur. Denna så kallade molekylära avbildning gör det möjligt att på ett icke-invasivt sätt visualisera cellmetabolism och biokemiska förändringar i vävnader och till exempel receptoraktiviteter i hjärnan. Detta kommer att utöka användningen av avbildning för att förstå de biologiska förändringar som orsakas av sjukdomar och kan möjliggöra individanpassad medicin med dynamiska mätningar.

## Kommer vi att få individanpassad medicin?

För nästan 15 år sedan blev det möjligt att utföra allt större och mer kraftfulla genetiska associationsstudier. Det har dock blivit uppenbart att den genetiska uppsättning som uppstår vid fertiliseringen inte räcker till för att förutse komplexa sjukdomar senare i livet. Individanpassad eller personlig precisionsmedicin kommer att bli verklighet, men inte med bara genetiken i den stora roll som man i början tänkte.

**Juha Kere**  
juha.kere@ki.se

*Inga bindningar*

**Juhani Knuuti**  
juhani.knuuti@tyks.fi

*Inga bindningar*

---

## Referenser

1. Sollis E, Mosaku A, Abid A, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acid Res* 2023 Jan 6;51(D1):D977-D985. Doi: 10.1093/nar/gkac1010.
2. Job G, Godino JG, van Sluijs EMF, Marteau TM, Sutton S, Sharp SJ, Griffin SJ. 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 Medicine* 2016; 13:e1002185.
3. Silarova B, Sharp S, Usher-Smith JA, Lucas J, Payne RA, m. fl. 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.
4. Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, Prevost AT, Sutton S, King S, Marteau TM. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i1102.
5. Snell K, Helén I. 'Well, I knew this already' - explaining personal genetic risk information through narrative meaning-making. *Sociol Health Illn* 2020;42:496-509.
6. Turnwald BP, Goyer JP, Boles DZ., Silder A, Delp SL, Crum AJ. Learning one's genetic risk changes physiology independent of actual genetic risk. *Nat Hum Behav* 2019;3:48-56.
7. Hall WD, Mathews R, Morley KI. Being more realistic about the public health impact of genomic medicine. *PLoS Med* 2010;7:e1000347.
8. Eiriksdottir T, Ardal S, Jonsson BA, Lund SH, Ivarsdottir EV, Norland K, Ferkingstad E, Stefansson H, Jonsdottir I, Holm H, Rafnar T, Saemundsdottir J, Norddahl GL, Thorgeirsson G, Gudbjartsson DF, Sulem P, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Ulfarsson MO. Predicting the probability of death using proteomics. *Commun Biol* 2021;18:758.
9. Brown DA, Breit SN, Buring J, Fairlie WD, Bauskin AR, Liu T, Ridker PM. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. *Lancet* 2002;359:2159-63.
10. de Jager SCA, Bermudez B, Bot I, Koenen RR, Bot M, Kavelaars A, de Waard V, Heijnen CJ, Muriana FJG, Weber C, van Berkel TJC, Kuiper J, Lee S-J, Abia R, Biessen EAL. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis. *J Exp Med* 2011;208:217-25.
11. Cohen JD, Li L, Wang Y, m. fl. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926-30.
12. Kere J. Muuttuvan elimistön geenitestit. *Duodecim* 2021; 137:141-148.

---

## Summary

### ***What is the usefulness of polygenic risk estimates and rare mutations?***

*Human genetic variation can be analyzed by microchips in millions of positions, enabling genome-wide association studies (GWAS). Another method is DNA sequencing, revealing even rare mutations. GWAS have helped us understand the genetic architecture behind gene regulation, but similar estimates of disease risk are often obtained by clinical estimates. Measuring the dynamically changing state of the body yields more information on disease development, such as new assays based on metabolites, proteins, cell death and also advanced imaging methods. Personal or individual medicine will become a reality, but with other methods than genetics in the major role than that was originally thought.*