

Utvecklingslinjer inom den kardiovaskulära genetiken

Inom räckhåll ligger läkemedel anpassade till patientens genetiska profil

Inför det nya millenniet har man i allmänhet knutit stora förhoppningar till vad ökad kunskap om det mänskliga genomet skall kunna medföra för att utveckla medicinsk kunskap och behandling. Kartläggning av genomet har gått med hög hastighet, och man räknar med att HUGO-projektet inom kort är helt avslutat. Dagens uppfattning är att sammanlagt ca 30 000–40 000 gener är aktiva hos människan; således färre än vad man tidigare trott.

Applicerat på den kardiovaskulära medicinen är det inom främst fyra områden som den nya kardiovaskulära genetiken kan få betydelse. Ämnet stod i fokus vid ett symposium i samband med det nationella kardiovaskulära vårmötet i Uppsala nyligen.

De fyra områdena är som följer:

1. Ökad kunskap om sjukdomspatiologi via genetisk kartläggning

Man anser allmänt att kardiovaskulär risk ökar vid en familjeanamnes på tidigt uppträdande kardiovaskulär sjukdom, i de flesta riktlinjer angivet till före 55 (män) eller 65 (kvinnor) års ålder [1]. Ett problem med begreppet familjär förekomst av sjukdom är att detta kan inkludera såväl genetiska komponenter som icke-genetiska bakgrundsförhållanden under barndom och uppväxt.

Dessutom kan vid anamnestagandet patientens ålder och kön påverka vilka svar som ges. Yngre patienter har som regel även relativt unga (medelålders) föräldrar hos vilka kardiovaskulär sjukdom i många fall inte hunnit uppträda.

Författare

PETER NILSSON
docent, avdelningen för medicin,
Universitetssjukhuset MAS,
Malmö.

e-post:

Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se

Sammanfattat

- Den nya kardiovaskulära genetiken arbetar med olika tekniker för att belysa de mestadeles polygena tillstånd som ryms bland hjärt–kärlsjukdomarna. Monogena sjukdomar är ovanliga, men förekommer, t ex vissa hypertoni-former.
- En ökad sjukdomsförståelse kan bli följden av genotypisk kartläggning i stället för den fenotypiska (kliniska) indelning som är förhärskande idag.
- Denna kunskap kan komma att användas för att rikta medikamentell behandling så att den svarar mot patientens genetiska profil.
- Riktad genterapi kan få betydelse bl a för att öka angiogenes i myokardiet, något som redan provats på svårt sjuka hjärtpatienter både i USA och i Sverige.

Det har även visat sig att kvinnor har bättre kunskaper om familjär ansamling av sjukdom än vad män har i motsvarande ålder.

Sammantaget innebär dessa faktorer att begreppet familjär förekomst av sjukdom belastas av en rad störande faktorer, och därför ofta ger en mindre fullständig bild av sanna överrisker i förhållande till hereditet. I studiebasen Malmö Förebyggande Medicin har vissa analyser gjorts som belyser det prediktiva värdet av familjeanamnes på hjärt–kärlsjukdom för mortalitet i nästa generation. Här undersöktes 22 444 män och 10 902 kvinnor (anslutning 75 procent) mellan 1974 och 1992 för bl a riskfaktorer avseende hjärt–kärlsjukdom och riskbruk av alkohol [2]. Deltagarna fick även besvara en omfattande enkät med frågor om familjär sjukdomsförekomst. En uppföljning av totalmortalitet hos de screenade individerna gjordes efter i medeltal 18 år.

I Tabell I och II redovisas preliminära data från denna långtidsuppföljning avseende total mortalitet. Ett liknande

mönster sågs för den kardiovaskulära mortaliteten.

Om man fokuserar på enbart sant genetiska riskfaktorer för hjärt–kärlsjukdom är det uppenbart att man måste lägga ett evolutionsmedicinskt perspektiv på problemet [3]. Alla dagens mänskliga anlag har uppstått under evolutionär selektion i förhållande till de tidvis (slumpmässigt) uppträdande mutationer som inträffat. Därför finns det också ett brett spektrum av polymorfismer för genetiska anlag, varav flera av betydande kardiovaskulärt intresse.

Traditionellt har man som exempel på genetiskt betingade tillstånd med

Tabell I. Andel screenade (procent) med släktingar som rapporterats ha haft hjärt–kärlsjukdom.

	Ingen	Fader	Moder	Båda
<i>Män</i>	71,4	17,2	8,1	3,3
Ålder, år	42,9	45,0	46,7	47,8
<i>Kvinnor</i>	67,5	17,8	10,4	4,3
Ålder, år	49,0	50,4	51,8	52,3

ökad kardiovaskulär risk angivit familjär hyperkolesterolemi, varav det finns ett flertal former och skiftande polymorfismer, bl a för hur LDL-kolesterolreceptorn fungerar [4].

Andra typer av polymorfism av stort intresse är de som finns kopplade till ACE-genen. Här har man undersökt betydelsen av s k I/D(insertion/deletion)-polymorfism i försök att predicera bl a hjärt-kärlsjukdom [5] och diabetisk nefropati [6].

En aktuell metaanalys, grundad på fall-kontrollstudier av 5 000 patienter med hjärtinfarkt och 6 000 matchade kontroller [7], kunde emellertid påvisa endast en mycket beskedlig överrisk hos individer med den potentiellt farliga DD-polymorfismen (med åtföljande högre angiotensin-II-nivåer i plasma), då den relativa risken beräknades till 1,10 (95 procents konfidensintervall; 1,00–1,21).

Slutsatsen blev att denna genetiska variant kunde predicera en lätt riskökning, dock inte någon extrem sådan, varför provtagning för bestämning av I/D-status hos riskpatienter i den kliniska praktiken för närvarande ter sig tveksam (se separat ruta).

En rad övriga genetiska polymorfismer har också tilldragit sig intresse som markörer för kardiovaskulär risk, bl a vad gäller antioxidativa effekter knutna till HDL-kolesterol [8], reglering av endotelialt kväveoxid(NO)-syntetas [9]

Genetiska tillstånd med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom

Familjär hyperkolesterolemi (homo- eller heterozygoti)

Genetiska varianter av hyperhomocysteinemi

Genetiska varianter av ACE-genen (I/D-polymorfism)

Genetiska varianter av anti-oxidativ kapacitet kopplad till HDL-kolesterol.

Tidigt uppträdande metabolt syndrom (bukfetma, insulinresistens)

Monogen hypertoni (t ex Liddles syndrom)

samt PAI-1-reglering med betydelse för tromboembolisk risk [10]. Framtiden får utvisa huruvida dessa genetiska markörer, ensamma eller i kombination, verkligen svarar upp emot klinikers och epidemiologers behov av selektionsinstrument för screening och behandling (om sådan kan erbjudas).

Det kan därför dröja innan den nya genetiken finner sin plats i den kliniska praktiken, även om många utvecklingslinjer förefaller lovande [11].

2. Bättre klassifikation av sjukdomar

Den nya genetiken kan förväntas få stor betydelse även för att bättre kunna avgränsa och klassificera olika sjukdomstillstånd på basis av genotyp och dess styrning av molekylärbiologiska processer snarare än på hur sjukdomarnas yttre kännetecken ter sig (fenotyp). Ett exempel på detta är hepatit, ett kliniskt tillstånd med ikterus och påverkat allmäntillstånd som kan bero på flera mycket olika mekanismer.

På motsvarande sätt kan nu typ 2-diabetes bättre kartläggas och klassificeras [12], i framtiden säkert också olika former av aterosklerotisk kärlsjukdom. Först när en sjukdoms »sanna väsen» blir känt kan en kausal terapi tas fram som behandlar inte bara sjukdomens yttre manifestationer (ikterus, hyperglykemi) utan också dess mest basala patofysiologiska mekanismer.

Vägen dit kan synas lång, men redan idag pågår ett intensivt kartläggningsarbete med hjälp av snabbare metoder för genetisk bestämning än vad som fanns tillgängliga för bara några år sedan.

Under senare år har mycket forskning inriktats på betydelsen av fetal tillväxthämning som riskfaktor för ökad sjuklighet i medelåldern, bl a i hypertoni, hjärt-kärlsjukdom samt typ 2-diabetes. Ett svårvärderat problem är huruvida en sådan fetal programmering är ett resultat av moderns kost, livsstil eller sociala bakgrund, dvs exogena faktorer, eller om en genetisk bakgrund hos modern kan predisponera för såväl reducerad placentafunktion (med fetal tillväxthämning som följd) som ökad morbiditet hos avkomman [13].

Ibland föreligger dock kombinerade effekter, där exogena stimuli kan påverka uttrycket (aktiviteten) av vissa skad-

Tabell II. Relativ risk (95 procents konfidensintervall) för totalmortalitet i förhållande till familjär förekomst av hjärt-kärlsjukdom efter justering för enbart ålder (*) samt för ålder plus riskfaktorer vid screening i form av kroppsmasseindex, blodtryck, rökning, lipider, fasteglukos, känd diabetes, blodtrycksbehandling, civilstånd, manuellt arbete (**).

	Ingen	Fader	Moder	Båda
<i>Män</i>	1,00	1,10* (1,0–1,15) 1,12** (1,02–1,24)	1,15 (1,01–1,31) 1,11 (0,97–1,26)	1,27 (1,07–1,51) 1,29 (1,08–1,53)
<i>Kvinnor</i>	1,00	0,98* (0,77–1,24) 1,00** (0,79–1,27)	0,94 (0,70–1,25) 0,93 (0,69–1,25)	1,21 (0,82–1,77) 1,09 (0,74–1,62)

liga gener som annars inte skulle vara aktiverade.

Allmänt sett anser man idag att mycket få medicinska tillstånd beror på skadligt inflytande av endast en gen, »single-gene disease». De flesta stora sjukdomsgrupper har en polygen bakgrund. Saken kompliceras ytterligare av att vissa gener kan »slås på» eller »slås av» efter inflytande av miljöfaktorer eller andra reglerande gener. Det är som ett piano med ett stort antal vita och svarta tangenter, där den åstadkomna tonen är en följd såväl av vilka tangenter som trycks ner som av hur länge dessa aktiveras.

3. Individualiserad läkemedelsbehandling med hjälp av gentyppning

En klinisk iakttagelse är att patienter kan svara mycket olika på en och samma läkemedelsbehandling. När det gäller t ex effekten av blodtryckssänkande läkemedel är det vanligen en liten grupp individer som svarar utmärkt, med en uttalad blodtryckssänkning, medan de flesta bara får en måttlig sådan. Dessutom finns det en mindre grupp som inte svarar alls, eller rent av i undantagsfall kan reagera paradoxalt, till och med med en viss blodtrycksstegring. Dessa mönster beror bl a på läkemedlets omsättning i kroppen och på influens av resorption, distribution och metabolism.

När det gäller såväl receptoraffinitet som metabolism kan olika genetiska »profiler» hos individen spela roll. Dessa kan bestå av några få eller flera gener, alternativt genetiska polymorfismer, som ger upphov till olika läkemedelsmedierade effekter. Ett klassiskt exempel är att skilja upp individer i snabba eller långsamma acetylerare, en egenskap av betydelse för omsättning av vissa specifika läkemedel.

Applicerat på det kardiovaskulära området pågår för närvarande en omfattande forskning för att finna genetiska profiler eller »signaturer» som kan tala

om huruvida en viss patient har nytta av en viss behandling eller ej. Sedan tidigare vet man att vissa etniska bakgrundsfaktorer kan spela roll; t ex har det visat sig att afroamerikaner ofta svarar blodtrycksmässigt bra på diuretika som antihypertensiv behandling, men mindre väl på betareceptorblockerare eller ACE-hämmare [14].

Svensk forskning har kartlagt genetiska signaturer inom renin-angiotensinsystemet. Hans Lithell, Uppsala, presenterade vid European Society of Hypertension-mötet i Milano 1999 några av sina resultat inom detta område. I framtiden kan man därför ha förhoppningar om att kunna skraddarsy antihypertensiv behandling, bl a vad gäller bruk av ACE-hämmare eller angiotensin-II-receptorblockerare.

Ett annat exempel är potentiellt bruk av tiaziddiuretika i förhållande till genetik för reglering av njurens saltomsättning, ett område som har studerats och nu presenteras i en aktuell svensk avhandling av Olle Melander i Malmö (Lunds universitet, 2000).

Det finns en rad kardiovaskulära läkemedel som sannolikt i framtiden kommer att kunna skraddarsys till patientens genetiska profil. Bland dessa finns även tämligen dyra läkemedel, bl a för trombolys, som sålunda förhoppningsvis skall kunna användas på ett mer rationellt och kostnadseffektivt sätt när kunskaperna ökat inom detta farmakogenetiska område.

Ett aktuellt exempel på appliceringen av farmakogenetik är arbetet med att utveckla nya läkemedel mot insulinresistens. Det måste ta sin utgångspunkt i kunskaper om hur Peroxisom Proliferator Activator Receptors (PPAR) fungerar i cellkärnan, och vilka genetiska effekter som blir följden av en agonistisk inverkan.

Dessutom måste man veta mer om de genetiska polymorfismer som föreligger för dessa PPAR-receptorer för att kunna bedöma individuella skillnader i effekter på exempelvis fria fettsyror, he-

modynamik och glukosmetabolism [15]. Ett exempel på PPAR-agonister är rosiglitazon, som nyligen godkänts av EU-kommissionen och som ersätter föregångaren troglitazon, som nu är in draget i USA. Flera andra glitazoner är under utveckling.

4. Vaskulär genterapi och angiogenes

Det sista området för den nya kardiovaskulära genetiken är när man direkt kan utnyttja kunskaper om genomet för att kunna påverka terapeutiska processer. Detta gäller bl a för angiogenestherapi, vilken hittills kommit till användning hos svårt sjuka patienter med ischemisk hjärtsjukdom [16-18]. Principen är att man försöker att med ett transportmedel (vektor) få in delar av den genetiska koden för angiogenesbefrämjande peptider i målceller i hjärtat. Bland dessa peptider märks »vascular endothelium growth factor» (VeGF) samt »fibroblast growth factor» (FGF).

I Sverige har denna forskning bedrivits främst av en forskargrupp knuten till Huddinge sjukhus, under ledning av Christer Sylvén. Hittills har lovande resultat framkommit i såväl djurstudier som patientförsök. Ett problem har varit att kunna välja rätt vektor, ofta ett virus, utan att utlösa negativa reaktioner och lokal inflammation. Ett annat problem har varit att få till stånd långtidseffekter utan att behöva upprepa genterapin alltför ofta.

Man bör betänka att genterapin ännu befinner sig i sin början, och att även en del negativa effekter har registrerats. Så har t ex amerikanska myndigheter varnat för vissa former av genterapeutiska försök efter ett uppmärksammat fall, där en ung manlig patient avled i en genetiskt betingad svår leversjukdom (således ej hjärt-kärlsjukdom).

Vad kan vi vänta oss i framtiden?

Många vill idag sätta sina förhoppningar till vad den nya kardiovaskulära

genetiken kan ge i form av såväl förbättrade kunskaper som bättre behandlingsmöjligheter. Sannolikt behöver man lära sig mycket mer inom detta expanderande fält innan terapeutiska alternativ kan komma in i den kliniska vardagen. Även etiska aspekter måste beaktas.

Det som förefaller ligga närmast tidsmässigt är kanske ändå landvinningar inom farmakogenetiken, med förhoppning att vi redan inom några få år skall kunna bättre skraddarsy en behandling utifrån patientens behov. Särskilt inom hypertoni ökar kunskaperna avseende kardiovaskulär genetik snabbt [19, 20]. Att endast de patienter får behandling som verkligen kan förutsägas ha god klinisk nytta av densamma kan på sikt innebära såväl en terapeutisk förenkling som hälsoekonomiska vinster.

Omfattande satsningar på genforskning

Stora pengar satsas idag på genforskning i Sverige, nu senast 800 miljoner från olika stiftelser till centra i västra (Lund, Göteborg) och östra (Uppsala, Stockholm m fl) Sverige. Om dessa centra ges vida ramar för sin verksamhet kan det ge vårt land en framträdande internationell roll inom medicinsk genetik forskning. Svensk forskning är redan i världsklass vad gäller kartläggning av polymorfismer för PAI-1- och tPA-generna (Stockholm, Göteborg), liksom för farmakogenetisk forskning (Uppsala, Göteborg), aterosklerosens genetik (Stockholm, Umeå, Malmö) samt genetiken för typ 2-diabetes med därtill förknippad hjärt-kärlsjukdom (Malmö).

Bakom genetiken finns emellertid en levande människa; inga nya läkemedel eller genterapier kommer att kunna ersätta det personliga mötet mellan läkare och patient. Dock, anden i flaskan har släppts ut och korken kan inte sättas tillbaka. Den nya genetiken är här för att stanna.

Referenser

1. Prevention of coronary risk in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Summary of recommendations. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
2. Berglund G, Nilsson P, Eriksson KF, Nilsson JÅ, Hedblad B, Kristensson H et al. Long-term outcome of the Malmö Preventive Project: Mortality and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2000; 247: 19-29.
3. Nilsson P, Haglund O. Evolutionsbiologiska rön kan öka förståelsen av hjärt-kärlsjukdom. Kan bidra till mer realistiska preventiva strategier. *Läkartidningen* 1999; 96: 5630-2.
4. Lind S, Eriksson M, Rystedt E, Wiklund O, Angelin B, Eggertsen G. Low frequency of the common Norwegian and Finnish LDL-receptor mutations in Swedish patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1998; 244: 19-25.
5. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-4.
6. Schmidt S, Schone N, Ritz E. Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy? The Diabetic Nephropathy Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1176-81.
7. Keaveney B, McKenzie C, Parish S, Palmer A, Clark S, Youngman L et al. Large-scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5 000 cases and 6 000 controls. *Lancet* 2000; 355: 434-42.
8. Salonen JT, Malin R, Tuomainen TP, Nyysönen K, Lakka TA, Lehtimäki T. Polymorphism in high density lipoprotein paraoxonase gene and risk of acute myocardial infarction in men: prospective nested case-control study. *BMJ* 1999; 319: 487-9.
9. Wang XL, Sim AS, Badenhop RF, McCredie RM, Wilcken DE. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nat Med* 1996; 2: 41-5.
10. Panahloo A, Mohamed-Ali V, Lane A, Green F, Humphrie SE, Yudkin JS. Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator inhibitor 1 gene. *Diabetes* 1995; 44: 37-42.
11. Bell J. The new genetics in clinical practice. *BMJ* 1998; 316: 618-20.
12. Groop L. Ny diagnostik och klassifikation av diabetes. Ingenting är längre som förut – men varför? *Läkartidningen* 1998; 95: 5151-5.
13. Nilsson P. Increased weight and blood pressure in adolescent male offspring to mothers with pre-pregnancy diabetes – a genetic link? *J Hum Hypertens* 2000; 13: 793-5.
14. Moser M. Hypertension treatment in minority patients. *Am J Med* 1990; 88: 24-31S.
15. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355: 1008-10.
16. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TA, Parikh M, Bergman GW et al. Angiogenesis gene therapy. Phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 468-74.
17. Henry TD. Therapeutic angiogenesis. *BMJ* 1999; 318: 1536-9.
18. Ylä-Herttuala S, Martin JF. Cardiovascular gene therapy. *Lancet* 2000; 355: 213-22.
19. Pratt RE, Dzau VJ. Genomics and hypertension: concepts, potentials and opportunities. *Hypertension* 1999; 33(1 Pt 2): 238-47.
20. Dominiczak AF, Negrin DC, Clark JS, Brosnan MJ, McBride MW, Alexander MY. Genes and hypertension: from gene mapping in experimental models to vascular gene transfer strategies. *Hypertension* 2000; 35(1 Pt 2): 164-72.

Inbjudan till skribenter

Läkartidningen kommer under hösten år 2000 och våren 2001 att publicera temanummer om smärta och smärtbehandling samt genusperspektiv i medicinen. Om du har material som du tror kan vara lämpligt för något av dessa temanummer skicka in en kort sammanfattning på ca 250 ord av ditt tilltänkta bidrag till:

Josef Milerad, *Läkartidningen*, Box 5603, 114 86 Stockholm
eller per e-post till
redaktionen@lakartidningen.se

Ange på kuvertet eller e-postmeddelandet att det rör sig om bidrag till temanumren.

docent, medicinsk chefredaktör