

Nyheter inom kardiovaskulär genetik öppnar för nya terapimöjligheter

PETER M NILSSON, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper och Akutcentrum
peter.nilsson@med.lu.se
MARJU ORHO-MELANDER, professor, institutionen för kliniska vetenskaper

OLLE MELANDER, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper och Akutcentrum; samtliga Skånes universitetssjukhus, Malmö

Det är ett välkänt faktum att det finns familjära ansamlingar av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, med olika typer av riskmönster för kardiovaskulära händelser beskrivna mellan generationerna [1]. Detta talar för betydelsen av genetiska faktorer, vilka dock inte ensamma kan helt förklara familjära ansamlingar eftersom även bakgrundsfaktorer inom livsstil, kultur och socialt liv kan bidra till den ökade risken.

Landvinningar inom genetik har under senare år inneburit stora framsteg i förståelsen av genesen till några av våra stora folksjukdomar, bl a hjärt-kärlsjukdomarna och underliggande riskfaktorer (lipidrubning, diabetes, hypertoni). I en översikt i *Läkartidningen* för tio år sedan summerades vad som vid den tiden framkommit om familjär ansamling av kardiovaskulär risk samt några av de genetiska markörer som då hade undersökts [2].

Det banbrytande med GWAS-strategin

Numera finns det helt andra möjligheter att med nya tekniker få fram en mycket mer fullständig bild, framför allt genom jämförelse av 500 000–2 000 000 genetiska variationer över hela genomet, sk genome-wide association-studier (GWAS). Detta görs bl a genom att jämföra fall och kontrollpersoner och genom att relatera sådan genetisk variation till kontinuerlig variation av riskfaktorer, såsom blodtryck, lipider, antropometriska mått, men även proteiner och metaboliter i olika kroppsvätskor. Utöver sekvensering av människans arvsmasa, kartläggning av en stor del av vanligt förekommande sekvensvariationer och den snabba tekniska utvecklingen har identifiering av betydelsefulla genvariationer möjliggjorts genom användning av mycket stora populationsbaserade mate-

»Utveckling av nya farmaka baserad på denna strategi är av största betydelse, inte minst inom det kardiovaskulära området ...«

rial, flera replikationssteg och höga krav på skarpt statistisk signifikans.

Det banbrytande med GWAS-strategin, särskilt med de efterföljande stegen gällande identifiering och karakterisering av kausala varianter i de associerade kromosomområdena, är att den kartlägger grundläggande biologiska sjukdomsmekanismer av relevans för människan. Detta är centralt, dels då resultat som emanerar från studier av modellorganismer (försöksdjur) ibland tyvärr saknar relevans för den humana patofysiologin, dels då GWAS-strategin kan identifiera tidigare helt okända mekanismer. Efter att de kausala varianterna identifierats är det centralt att med hjälp av molekylärbiologiska metoder och humanfysiologiska experiment kartlägga de biologiska mekanismer och system som påverkas. Man kan sedan på basen av en sådan kunskap starta sökandet efter farmakologiska substanser som kan modifiera de aktuella mekanismerna.

Nya läkemedel och genetisk prediktion

Utveckling av nya farmaka baserad på denna strategi är av största betydelse, inte minst inom det kardiovaskulära området eftersom det för närvarande förefaller finnas en kris vad gäller framtagande av nya läkemedel inom detta för folkhälсан så betydelsefulla område. Stora läkemedelsföretag har deklarerat att de inte är beredda att satsa betydande ekonomiska medel på framtagande av nya substanser eftersom detta är en dyrbar och mödosam väg om inte helt nya mekanismer av relevans för hjärt-kärlsjukdomarna beskrivs. Just här, vilket belyses nedan, kan hjärt-kärlgenetiken besitta en stor potential för framtiden.

Andra och i framtiden viktiga användningsområden för denna nya kunskap är inom genetisk prediktion, då sjukdomsrisik hos enskilda eller i befolkningar kan bedömas baserad på genetiska riskmarkörer. GWAS-identifiering av riskmarkörer har även öppnat för nya möjligheter att studera – och därmed så småningom förstå – det komplexa samspelet mellan olika genvarianter av betydelse för hjärt-kärlrisken samt omgivningsfaktorer såsom kost, fysisk aktivitet och rökning m m.

Lipider och lipoproteiner

Över 50 procent av lipidnivåerna i blodet (LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider) styrs av ärftliga faktorer, och redan före GWAS-eran fanns ett antal viktiga genetiska faktorer beskrivna. Mest känd är sannolikt ApoE4, som är av betydelse för såväl aterosklerosutvecklingen som risken att insjukna i demens av alzheimer-typ. Därför är det inte överraskande att framgångarna med GWAS inom lipidgenetiken varit särskilt omfattande [3, 4]. Över 100 lipidassocierade genregio-

■ sammanfattat

Den nya kardiovaskulära genetik har på kort tid dramatiskt ökat kunskaperna om genetiska riskmarkörer för kardiovaskulära händelser som hjärtinfarkt och dess bakomliggande riskfaktorer samt stroke.

Mot denna bakgrund finns nu unika möjligheter att gå vidare för att kartlägga mönster av proteiner och metaboliter som kan spegla oli-

ka reglersystem då vissa gener är aktiverade/inaktiverade.

En utmaning är att finna måltavlor för nya farmakologiska behandlingsalternativ men också att testa vad en stratifiering på basen av individuell genetisk kardiovaskulär risk kan betyda för framgångar med såväl livsstilsintervention som riktad läkemedelsterapi.

»Man kan även använda lipidgenetiska varianter för att predicera risken för kardiovaskulära händelser.»

ner är i dag identifierade, och sammantaget förklarar dessa 10–12 procent av befolkningsvariationen av LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider [4], dvs en högre förklaringsgrad än någon miljöfaktor hittills visats ha för lipidnivåer. Kanske kommer just lipidfenotyperna att vara de som man i framtiden kommer att kunna kartlägga genetiskt i sin helhet [5].

Trots att effekten av varje enskild genetisk variant oftast är liten har lipid-GWAS identifierat en lång rad nya måltavlor för potentiella läkemedel som vid farmakologisk manipulation teoretiskt skulle kunna ha stor betydelse för att reducera den kardiovaskulära risken. Bästa exemplet hittills är associationen mellan en genvariant i HMGCR-genen (HMG-CoA-reduktas) och nivåerna av LDL-kolesterol. Varianten i HMGCR förklarar bara 0,1 procent av LDL-variansen, men en farmakologisk blockering av HMGCR med statiner har som bekant visats sänka LDL-kolesterolen med 20–50 procent och utgör en av de i dag existerande effektivaste primärpreventiva läkemedelsklasserna för att förebygga kardiovaskulär sjukdom [6]. Det är därför inte osannolikt att några av de övriga ca 100 genetiska varianter associerade med lipider som nu identifierats [4] representerar mekanismer som genom farmakologisk blockering eller stimulering gynnsamt påverkar blodfettsnivån och därmed reducerar risken för kardiovaskulär sjukdom, i synnerhet som ett flertal av de lipidhöjande generna visats öka risken för koronar hjärtsjukdom [4].

Att GWAS leder till beskrivning av nya mekanismer bakom kardiovaskulär sjukdom belyses av fynd relaterade till den LDL- och hjärtinfarktassocierade genregion nära SORT1-genen där vi tillsammans med ett amerikanskt forskarlag nyligen i Nature visade hur variation i icke-kodande DNA skapar ett nytt regulatoriskt element som starkt ökar SORT1-gens uttryck i lever och därmed leder till minskad LDL-koncentration i plasma och mindre risk för hjärtinfarkt [7].

Lipidassocierade gener och riskprediktion

Man kan även använda lipidgenetiska varianter för att predicera risken för kardiovaskulära händelser. Det har tidigare visats att ett ökande antal riskvarianter i nio kända lipidassocierade gener predicerade framtida kardiovaskulära händelser i populationsstudien Malmö Kost Cancer (MKC) [8]. Denna riskprediktion är, intressant nog, oberoende av andra mera traditionella kardiovaskulära riskfaktorer, så även av LDL- och HDL-kolesterolnivåer i serum. Ju fler genetiska markörer som fanns representerade hos en och samma individ, desto högre var den samlade prospektiva kardiovaskulära risken – vilken sålunda kan beräknas med hjälp av en genetisk riskskala inom lipidområdet [8].

I ett samarbete mellan svenska och finska forskare har man använt 13 i GWAS identifierade genvarianter associerade med hjärt-kärlsjukdom för att predicera den kardiovaskulära risken i nordiska populationer. Med denna genetiska riskpanel kunde vi identifiera den andel (20 procent) av individer som löper ca 70 procent ökad risk för hjärt-kärlsjukdom [9]. Intressant i sammanhanget är också att när individer med höga LDL-kolesterol- och triglyceridnivåer jämfördes med individer med låga nivåer med avseende på alla de i dag kända lipidassocierade varianterna hade den högsta kvartilen av riskal-

lelbärare hela 13 gånger högre risk för förhöjt LDL-kolesterol och 40 gånger högre risk för hypertriglyceridemi [4]. Dessa tidiga varianter av riskskalor kan nu kompletteras med ett stort antal nya lipidgenetiska och hjärt-kärlgenetiska markörer och med markörer för andra patofysiologiska riskmekanismer, t ex diabetes, för att därmed uppnå ökad prediktionsförmåga.

Högt blodtryck

Under våren 2009 publicerades två viktiga studier som via analys av befolkningskohorter belyser genetiken bakom förhöjt blodtryck och hypertoni [10, 11]. Den första publikationen i Nature Genetics exemplifierar hur genetiken kan vara av klinisk betydelse genom att reda ut komplicerade kausalsamband [11]. Genom att natriuretiska peptider (ANP, BNP) har natriuretiska och vasodilaterande effekter ses de kompensatoriskt stiga vid högt blodtryck, och ökande nivåer predicerar framtida hjärt-kärlhändelser i befolkningen [12]. Detta förhållande har omöjliggjort för den traditionella epidemiologin att reda ut om det finns ett kausalsamband mellan sänkt produktion av natriuretiska peptider och hypertoniutveckling.

Genom att i ett flertal stora befolkningsbaserade material identifiera genetisk variation i generna för ANP och BNP som styr den nedärvda basalproduktionen av natriuretiska peptider kunde man i Malmökohorterna, liksom i Framinghamstudien, säkerställa ett samband mellan låg genetiskt nedärvd ANP-produktion och högt blodtryck [10]. Detta kan ha klinisk betydelse för hur man i framtiden tolkar resultaten av ANP- och BNP-analyser, exempelvis i samband med hjärtsviktsdiagnostik och kardiovaskulär riskbedömning eftersom den genetiskt styrda basalproduktionen, för vilken ökade nivåer är tecken på en gynnsam situation (lägre risk), då kan skiljas från den kompensatoriskt medierade frisättningen, som signalerar ökad risk [10].

I nästa publikation 2009 i samma tidskrift kunde ett internationellt konsortium av forskare presentera en genkarta av betydelse för blodtrycksstegring med hjälp av GWAS-strategin, med data från Malmökohorterna [11]. Eftersom det sedan länge är känt att ovanliga, monogena hypertoniformer orsakas av ökad renal natriumreabsorption var det intressant att konstatera att även de starkaste genetiska associationerna med essentiell hypertoni innefattade gener vars produkter kontrollerar renal natriumreabsorption. Vidare forskning syftar till att använda studiegrupper där större kontrasteffekter föreligger, t ex hos patienter med uttalad hypertoni under längre tid respektive »superkontroller«, dvs friska individer som lyckats behålla ett lågt blodtryck till övre medelåldern och som även löper låg kardiovaskulär risk totalt sett. Genom att använda sådana superkontroller kan en mer distinkt bild skapas av genetiska mekanismer bakom manifest hypertoni, ett tillstånd som omfattar 1,8 miljoner svenskar, enligt en SBU-rapport 2004 [13]. Ett omfattande forskarnätverk över Europa (InGenious Hypercare-projektet) söker för närvarande genetiska mönster bakom hypertoniutveckling, bl a inom vissa familjer där högt blodtryck är vanligt [14].

Typ 2-diabetes

Sedan genombrottet 2007, då man för första gången kunde publicera data baserade på GWAS-analyser för de stora folksjukdomarna [15], har utvecklingen varit sprängartad. För typ 2-diabetes och associerade fenotyper, såsom fenotyper för faste glukos och insulin, har nu ett drygt 40-tal viktiga genetiska markörer identifierats, varav de flesta verkar ha samband med β -cellsfunction och där TCF7L2 utgör den starkaste signalen [16, 17]. Nyligen publicerades dock fyndet att basparsva-

»Nu väntar det spännande arbetet att förstå hur dessa genvariationer leder till sjukdom.«

riation nära IRS-1-genen är associerad med typ 2-diabetes, insulinresistens och hyperinsulinemi [18]. Det är intressant att samma lokus tidigare har associerats med hjärtinfarkt i GWAS [19]. Inte mycket är dock ännu känt om typ 2-diabetesassocierade markörers betydelse för de kardiovaskulära komplikationerna vid diabetes – ett vanligt kliniskt problem av stor betydelse [20]. Sannolikt uttrycker de rena diabetesmarkörerna inte någon ökad risk för dessa komplikationer, varför sökandet fortsätter.

Koronar hjärtsjukdom, hjärtinfarkt och stroke

Redan 2007 kunde man konstatera att genetiska riskmarkörer för koronar hjärtsjukdom finns lokaliserade till kromosom 9, belägna inte långt ifrån men helt oberoende av motsvarande markörer för typ 2-diabetes, lokaliserade på samma del av kromosomen [21]. Dessa genvariationer ökar inte bara risken för hjärtinfarkt utan också risken för ischemisk stroke. Våren 2009 kunde ett internationellt forskarkonsortium kartlägga ett stort antal hjärtinfarktgener baserat på GWAS-tekniken [22].

Dessa studier är kanske det bästa exemplet på GWAS-teknikens potential att identifiera nya mekanismer bakom hjärtinfarktinsjuknande hos människa. Flertalet av identifierade genvariationer uppvisade ett samband med hjärtinfarkt som var helt oberoende av samtliga kardiovaskulära riskfaktorer men saknade samband med markörer för inflammation. Den starkaste associationen med hjärtinfarkt och koronar hjärtsjukdom ligger på kromosom 9p21 i närheten av de två tumör-suppressorgenerna CDKN2A/CDKN2B.

Även om svårigheten i att gå från genidentifiering till mekanism och vidare till läkemedelsutveckling inte ska underskattas representerar genprodukterna av de hjärtinfarktassocierade generna och deras nätverk av interagerande proteiner bland de mest intressanta målmolekylerna för utveckling av nya hjärt-kärlpreventiva läkemedel som finns i dag. Anledningen till detta är dels att de är oberoende av hittills kända riskfaktorer, dels att de är kopplade till grundläggande patofysiologiska mekanismer för hjärt-kärlsjukdom hos människa. De skulle därför potentiellt kunna vara påverkbara med läkemedel redan mycket tidigt i livet. Fynden kring SORT1, som beskrivits ovan, visar att GWAS verkligen kan leda till identifiering av helt nya grundläggande mekanismer bakom kardiovaskulär sjukdom hos människa.

Att identifiera generna bakom stroke har visat sig vara betydligt mer komplext än att göra det med avseende på koronar

hjärtsjukdom. Hittills är genloket på kromosom 9, som initialt identifierades för hjärtinfarkt, det enda robusta och reproducerbara fyndet för stroke. Allteftersom den strokegenetiska och blodtrycksgenetiska forskningen framskrider förväntas dock fler reproducerbara resultat även för stroke.

Konklusion

Den nya kardiovaskulärt inriktade genetiken har under de senaste tre åren frambragt banbrytande resultat, framför allt vad gäller förståelsen av ökad kardiovaskulär risk associerad med rubbningar i lipidmetabolism och högt blodtryck samt genom identifiering av helt nya hjärtinfarktgener som synes operera oberoende av i dag kända mekanismer och mätbara riskfaktorer [21, 22]. Detta gäller även för stroke [23-26], där dock forskningsläget ännu är mera oklart än för hjärtinfarkt.

Ännu har ingen samlad genetisk riskskala kommit till bred klinisk användning, men eftersom bestämning av dessa genetiska riskmarkörer förväntas bli billigare inom en nära framtid ligger det nära hands att samla tillgänglig information i en sådan genetisk riskskala. Den kan sedan användas tillsammans med information från såväl klassiska riskfaktorer som biomarkörer och klinisk information från anamnes (inklusive familjehistoria) och status. Den sistnämnda informationen har i en svensk studie visat sig fungera lika väl för riskprediktion av framtida kardiovaskulära händelser som den i dag allmänt rekommenderade SCORE-algoritmen [27].

GWAS har initierat en ny era i förståelsen av multifaktoriella sjukdomar. För att överföra denna information om sjukdomsassocierade genregioner till kliniska applikationer och samhällsnytta behövs omfattande forskning så att man närmare kan studera och förstå de fysiologiska och patofysiologiska mekanismerna, som t ex effekter på genreglering, proteinsyntes och metaboliter, liksom forskning kring gen-miljö- och gen-geninteraktioner samt epigenetiska mekanismer. Det kan vara av värde att vidare utforska hur ovanliga mutationer (»rare alleles«) i ett flertal olika gener samverkar för sjukdomsutveckling. Det inger en förhoppning om att vi i framtiden ska kunna förbättra prediktionsinstrumenten men också kunna skraddarsy behandling inom det kardiovaskulära området till patientens genetiska profil, både för en förväntat bättre effekt och för att minimera biverkningarna.

Den nya genetiken (genomiken) har nu fullföljt ett av sina huvudlöften: att identifiera genetisk variation som representerar bakomliggande orsakssamband med vanliga sjukdomar hos människa. Nu väntar det spännande arbetet att förstå hur dessa genvariationer leder till sjukdom. Detta arbete har redan börjat bära frukt [7] och kan förhoppningsvis leda till utveckling av nya och mer effektiva läkemedel mot de grundläggande mekanismerna bakom kardiovaskulär sjukdom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Nilsson P. Utvecklingslinjer inom den nya kardiovaskulära genetiken. Inom räckhåll ligger läkemedel anpassade till patientens genetiska profil. *Läkartidningen*. 2000;97:3348-51.
- Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burt NP, Rieder MJ, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet*. 2008;40:189-97.
- Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010;466:707-13.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
- Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. 2010;466:714-9.
- Kathiresan S, Melander O, Anevski D, Guiducci C, Burt NP, Roos C, et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1240-9.
- Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet*. 2010;376:1393-400.
- Newton-Cheh C, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Bloch KD, Surti A, et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet*. 2009;41:348-53.
- Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M, Coin L, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Ge-*

- net. 2009;41:666-76.
12. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engström G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA*. 2009;302:49-57.
 15. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007; 447:661-78.
 16. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burtt NP, de Bakker PI, Chen H, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316:1331-6.
 17. Lyssenko V, Jonsson A, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P, Groop L. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:2220-32.
 18. Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A, Shen L, Rocheleau G, Cavalcanti-Proença C, et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet*. 2009;41:1110-5.
 19. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, et al; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genome-wide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357:443-53.
 21. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*. 2007;316:1488-91.
 22. Myocardial Infarction Genetics Consortium, Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, Musunuru K, Ardissino D, Mannucci PM, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet*. 2009;41:334-41.
 23. Smith JG, Melander O, Lökvist H, Hedblad B, Engström G, Nilsson P, et al. Common genetic variants on chromosome 9p21 confers risk of ischemic stroke: a large-scale genetic association study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:159-64.
 24. Gschwendtner A, Bevan S, Cole JW, Plourde A, Matarin M, Ross-Adams H, et al; International Stroke Genetics Consortium. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke. *Ann Neurol*. 2009;65: 531-9.
 27. Petersson U, Östgren CJ, Brudin L, Nilsson PM. A consultation-based method is equal to SCORE and an extensive laboratory-based method in predicting risk of future cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16: 536-40.

Prenumerera!

Skaffa dig ett eget exemplar av Läkartidningen. Fyll i denna talong eller gå in på Lakartidningen.se

Ja, jag vill prenumerera på Läkartidningen under 12 månader

- | | | | |
|---|--------|--|----------|
| <input type="checkbox"/> LÄKARE, ej medlem i SLF | 975 kr | <input type="checkbox"/> MEDICINE STUD, medlem i MSF | 150 kr |
| <input type="checkbox"/> MEDICINE STUD, ej medlem i MSF | 600 kr | <input type="checkbox"/> ÖVRIGA | 1 692 kr |

Porto till utlandet tillkommer med max 700 kr/år.

- Ja, tack! Jag vill även ha Läkartidningens nyhetsbrev till min e-postadress helt kostnadsfritt

Läkartidningen
SVERIGE
PORTO
BETALT
PORT PAYÉ

Namn _____
 Adress _____
 Postadress _____
 E-postadress _____
 Pren/Personnummer _____

LÄKARTIDNINGEN

SVARSPOST
110 555 202
110 26 STOCKHOLM

Klipp ut och posta!

All kundinformation, såsom namn- och adressuppgifter m m, behandlas med hjälp av modern informationsteknik och lagras i Läkartidningen Förlag AB:s interna prenumerations- och kundregister. Prenumerationsregistret är integrerat i Sveriges läkarförbunds medlemsregister.

Utmanande saklig

Läkartidningen