

Statusartikel

Klinisk anvendelse af polygene risikoscorer

Thorkild Terkelsen¹, Thomas Folkmann Hansen², Morten Krogh Herlin¹, Malene Djursby³, Mette Nyegaard⁴, Inge Søkilde Pedersen⁵, Dorte Launholt Lildballe⁶, Søren Lejsted Færgeman¹, Lone Sunde⁷ & Mads Engel Hauberg⁸

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Brunak Group, Københavns Universitet, 3) Klinisk Genetisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet, 5) Afsnit for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital, 6) Molekylær Medicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 7) Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 8) Hormon- og Knoglesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V04230258

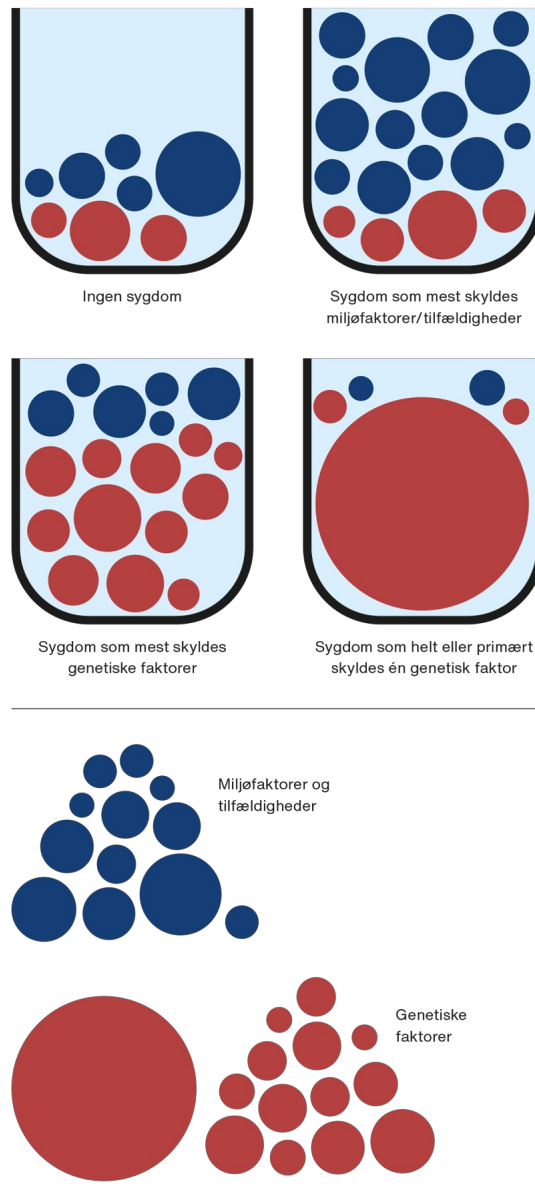
HOVEDBUDSKABER

- Folkesygdomme skyldes ofte en kombination af miljøfaktorer og den samlede effekt af mange genetiske faktorer, der hver især bidrager lidt.
- Vha. polygene risikoscorer (PRS) kan man estimere den arvelige disposition, og PRS kan herved bruges til estimering af risiko for sygdom samt bidrage til diagnose, behandling og forebyggelse.
- PRS må forventes på sigt at få en fremtrædende plads inden for genetisk udredning og personlig medicin.

Anamnese, objektiv undersøgelse, blodprøver og billeddiagnostik er nogle af elementerne i sundhedspersonalets allerede store værktøjskasse. Den polygene risikoscore (PRS) er et nyt og principielt anderledes redskab på vej til at gøre dem følge til brug ved risikoestimering, diagnostik og prædiktion af behandlingssucces på tværs af de store folkesygdomme.

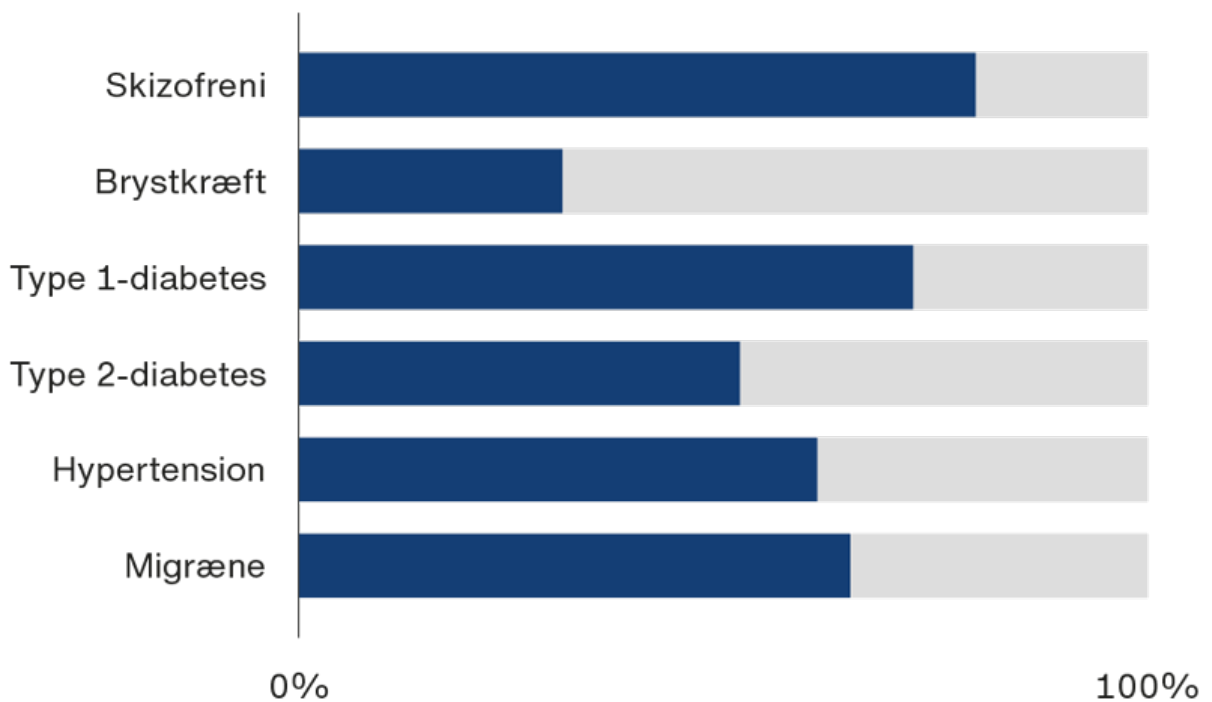
En PRS er en genetisk undersøgelse, der estimerer et individs anlæg for en given sygdom. For at forstå PRS kan man betragte en sygdom som resultatet af både arv og miljø (**Figur 1**). For nogle sygdomme spiller den arvelige komponent kun en begrænset rolle, mens den for andre vil være dominerende, altså ved sygdomme med hhv. lav og høj heritabilitet (**Figur 2**) [1-5]. I nogle tilfælde er én genetisk faktor, en såkaldt højpenetrant variant, i sig selv nok til at udløse sygdom; man omtaler dette som monogen ætiologi. For folkesygdomme er ætiologien dog ofte multifaktoriel, idet en kombination af flere genetiske faktorer, altså flere lavpenetrante varianter, som hver især kun bidrager marginalt, udløser sygdommen i samspil med ikkegenetiske faktorer [6]. Med PRS kan man estimere den samlede effekt af sådanne lavpenetrante varianter i en individuel risikoprofil (**Figur 3**). PRS er således et værktøj til personlig medicin, og i artiklen her beskriver vi den kliniske anvendelse af PRS med afsæt i nye nationale anbefalinger for dens anvendelse [7].

FIGUR 1 Man kan forestille sig, at sygdom kan opstå pga. den samlede effekt af miljøfaktorer, tilfældigheder og genetiske faktorer, som tilsammen udløser sygdom, hvis »bægeret flyder over«. Nogle sygdomme har kun en lille heritabilitet, og her bidrager genetiske faktorer sjældent ret meget. Ved sygdomme med stor heritabilitet vil genetiske faktorer omvendt bidrage mere hos de fleste personer. I sjældne tilfælde kan sygdom helt eller primært tilskrives én genetisk faktor, en såkaldt højpenetrant variant.

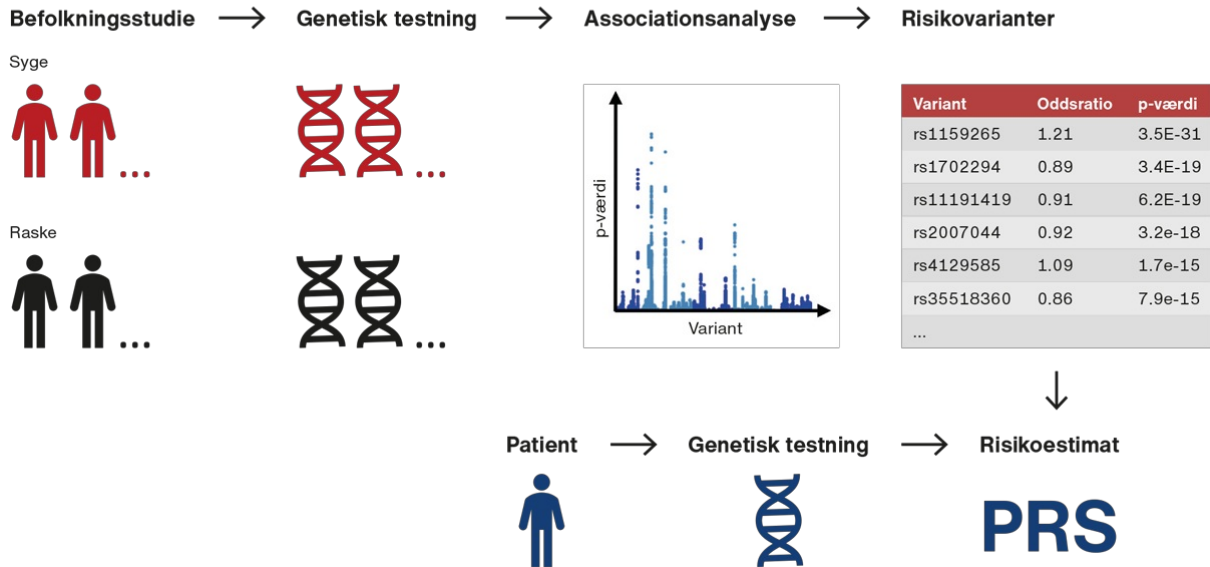


Brug af beholdere til at vise risikoen for multifaktorielle sygdomme er tidligere foreslået af *Peay & Austin* [8].”

FIGUR 2 Heritabiliteten af udvalgte sygdomme estimeret ud fra tvillingestudier. Ved en heritabilitet på 100% skyldes sygdommen udelukkende arvelige faktorer.



FIGUR 3 I et befolkningsstudie med personer med og uden en given sygdom undersøges forekomsten af varianter hos hvert individ. Typisk undersøges titusindvis af personer, og herefter bestemmes, hvor hyppigt varianterne forekommer hos syge og raske. En statistisk association beregnes derefter for hver variant som i et case-kontrol-studie. Oddsratioer for de sygdomsassocierede varianter kan derefter anvendes til at prædikere et individs risiko for en given sygdom. Det er forskelligt fra sygdom til sygdom, hvor mange risikovarianter der kræves for at opnå en effektiv polygen risikoscore (PRS), fra dusinvis til tusindvis. Før risikovarianterne anvendes, vil man dog oftest validere dem via yderligere befolkningsdata (ikke illustreret).



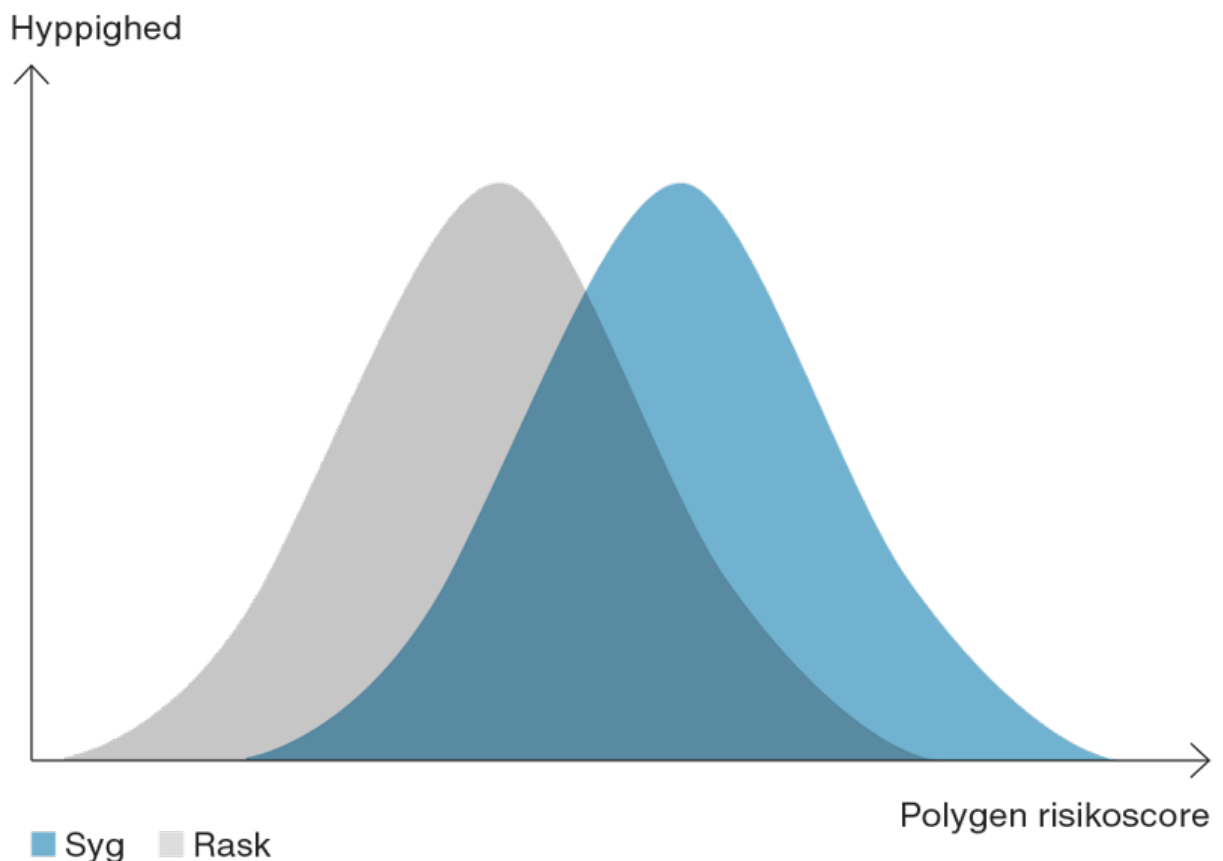
Det kan bemærkes, at der fra sygdom til sygdom er betydelig variation i, hvor store befolkningsstudier der kræves for at identificere risikovarianter, og i hvor mange risikovarianter en nyttig PRS kræver, hvilket skyldes mere end blot sygdommens arvelighed. Man ved desuden sjældent, om en given risikovariant er den egentlig sygdomsfremkaldende, eller om risikoen i stedet skal tilskrives en eller flere nærtliggende varianter, som nedarves sammen med førstnævnte. Dette er dog uden betydning for PRS's anvendelighed til at forudsige sygdom.

BEREGNING AF POLYGENE RISIKOSCORER

Matematisk beregnes en PRS for en given sygdom ud fra et individs genetiske varianter vægtet med disses effekt på risikoen for at udvikle sygdommen. En PRS vil således omfatte information fra både varianter, som øger risikoen for den givne sygdom, og varianter, der nedsætter risikoen. På den måde bliver en PRS et estimat af et individs genetiske risikoprofil for en given sygdom.

PRS'er for hhv. syge og raske er tilnærmelsesvis normalfordelte, hvor de syge i gennemsnit vil have en højere score end de raske (Figur 4). Jo mere disse to kurver adskiller sig fra hinanden, des bedre kan man vha. scoren skelne raske fra syge. Det gælder sygdomme med høj heritabilitet, hvor der fra befolkningsstudier er opnået omfattende kendskab til de sygdomsassocierede varianter. Her giver PRS et spænd af risikoestimer, hvor enkelte individer med en meget høj score vil have en høj risiko for sygdom, mange individer vil have blot let øget eller nedsat risiko, mens enkelte individer med en meget lav score vil have en betydelig nedsat risiko for sygdom.

FIGUR 4 For både raske og syge følger den polygene risikoscore (PRS) tilnærmelsesvis en normalfordeling, men vil i gennemsnit være højere for syge end for raske. I hvilken grad scorer for raske og syge adskiller sig fra hinanden, afhænger af sygdommens heritabilitet og vores viden om, hvilke varianter der påvirker sygdomsrisikoen. Ud fra et individs PRS, altså hvor på grafen personens risikoscore befinder sig, i kombination med hyppigheden af sygdommen i befolkningen, kan man estimere sygdomsrisikoen for pågældende.



DIAGNOSTISKE METODER

Single nucleotide polymorphism (SNP)-arrays er én laboratoriemetode til bestemmelse af PRS. Her undersøger man hundredtusindvis af forudbestemte områder i genomet, hvor der hyppigt forekommer varianter i befolkningen. Dette omfatter både varianter associeret med sygdom og varianter uden en sådan association. Hvilke områder der undersøges, afhænger af SNP-arrayen. Der findes således arrays, der undersøger genomet bredt, og arrays, der blot undersøger specifikke varianter associeret med en given sygdom.

En anden tilgang er helgenomsekventering, som er en omfattende analyse, hvor hyppige såvel som sjældne

genetiske varianter identificeres i genomet. Som hovedregel er det dog kun de hyppige varianter, som indgår i beregningen af en PRS. Helgenomsekventering koster stadig flere tusinde kroner, mens en SNP-array koster nogle få hundrede kroner.

Ved anvendelse af helgenomsekventering og SNP-arrays, der ikke er skræddersyede til en given sygdom, kan man ud fra én genetisk undersøgelse vha. PRS udtale sig om individets arveligt betingede risiko for en bred vifte af sygdomme som f.eks. diabetes, hypertension og brystkræft. Hvis fremtidige studier skulle identificere nye risikovarianter, eller hvis man skulle ønske at undersøge dispositioner for yderligere sygdomme, er det tilsvarende muligt at (gen)beregne en PRS ud fra individets allerede foreliggende genetiske data, altså uden behov for nye laboratorieanalyser eller blodprøver.

KLINISK ANVENDELSE

PRS er i skrivende stund endnu ikke implementeret som et klinisk tilbud her i landet, men da metoden er billig, kan den finde anvendelse til befolkningsscreening. I et studium agter man f.eks. at inkludere 25.000 individer, som vil blive undersøgt med PRS for 11 forskellige sygdomme, hvorefter en risikorapport sendes til deltageren såvel som dennes almenpraktiserende læge, og hvor højrisikoindivider tilbydes rådgivning ved specialuddannet personale [9]. Et andet studium fokuserer på potentiel anvendelse i almen praksis inden for hjerte-kar-sygdom [10].

Man kan også forestille sig teknikken brugt mere selektivt til individer med en særlig høj a priori-sygdomsrisiko, f.eks. på sygehuse/genetiske afdelinger. Her vil PRS kunne bidrage til bedre målretning af behandlingstilbud.

Generelt kan PRS anvendes enten enkeltstående eller i kombination med undersøgelse af andre faktorer af betydning for sygdomsrisiko såsom biokemiske markører, symptomer, ekspositioner, patientens egen anamnese, familieranamnese samt test for sjældne, højpenetrante varianter [11, 12]. Det er værd at bemærke, at PRS og familieranamnesen i høj grad bidrager komplementært til risikoestimatet, og man kan således bedre prædiktere sygdom ved at inddrage begge elementer i beregningen [13]. Af den megen litteratur om PRS kan nedenstående klinisk relevante anvendelsesområder fremhæves.

Et diagnostisk værktøj

PRS kan i visse tilfælde bidrage til diagnostik. For eksempel kan type 1- og type 2-diabetes være svære at skelne på diagnosetidspunktet, men anvendelse af PRS bidrog i et studium væsentligt til at differentiere sygdommene [14]. Tilsvarende har et studium vist lovende resultater af PRS som et alternativ til invasive undersøgelser for cøliaki [15].

Estimering af sygdomsrisiko

Flere studier har vist, at man vha. PRS kan identificere patienter med så høj sygdomsrisiko, at denne er sammenlignelig med risikoen hos bærere af højpenetrante genvarianter, altså de sjældne, monogene former af sygdommen [16-18]. F.eks. havde de 8% af befolkningen med den højeste PRS for iskæmisk hjertesygdom samme risiko som individer med familiær hyperkolesterolæmi, der er en monogen sygdom [16]. Personer med en så høj PRS er tyve gange hyppigere i befolkningen end personer med en monogen disposition til hyperkolesterolæmi.

For de 10% af individerne med lavest hhv. højest brystkræft-PRS var den kumulerede risiko for sygdommen ved 70 år hhv. 9% og 32%, og i en tilsvarende opgørelse for en prostatakræft-PRS var tallene hhv. 9% og 35% [17]. For brystkræft findes der værktøjer, hvormed man ved at integrere PRS med viden om øvrige faktorer af betydning for risikoen kan estimere risikoen med endnu højere præcision [12].

Primær forebyggelse

Kendskab til egen polygene risikoprofil kan potentielt medføre positive livsstilsændringer, hvilket underbygges af et studium af bl.a. vægttab og rygestop hos patienter med en høj PRS for iskæmisk hjertesygdom [19], men den bredere effekt på primær forebyggelse er ufuldstændigt belyst.

Sekundær forebyggelse

Kendskab til egen PRS for en given sygdom kan potentielt føre til højere tilslutning til befolkningsscreening for højrisikoindivider, men på samme tid kan man også vælge at tilpasse screeningsprogrammer til individets PRS. F.eks. pågår der et studie af PRS i relation til brystkræftscreening [20], og PRS har vist sig anvendelige i forhold til at skræddersy screening for knogleskørhed [21]. Desuden kan PRS anvendes til vejledning i valg af forebyggende behandling ved f.eks. at prædiktere behandlingsresponsen af statiner [22]. En migræne-PRS kan tilsvarende prædiktere effekten af triptaner [23].

Et tillæg til undersøgelse for mellem- og højpenetrante varianter

En række studier har vist, at effekten af de lavpenetrante varianter, som fanges med en PRS, i udtalt grad modificerer risikoen for sygdomme, der traditionelt opfattes som monogene. F.eks. har personer, der bærer patogene varianter i generne kodende for koagulationsfaktor 2 og koagulationsfaktor 5, og som samtidigt har en PRS, der er blandt de 10% laveste, ikke en øget risiko for venøs tromboemboli i forhold til baggrundsbefolkningen [18]. Ser man igen på brystkræft, har bærere af patogene varianter i generne *ATM*, *CHEK2* eller *PALB2*, der samtidigt har en PRS blandt de 10% laveste, en kumuleret risiko for sygdommen ved 70 år på 20%, mens kvinder med en PRS i den højeste tiendedel har en kumuleret risiko på 48%. For kvinder med patogene varianter i generne *BRCA1* eller *BRCA2* er tallene 51% og 74% for individer med en brystkræft-PRS blandt de laveste hhv. højeste 10% [17].

BEGRÆNSNINGER OG ETISKE DILEMMAER

Selv om PRS spår et stort potentiale på tværs af faglige specialer, er det væsentligt at have øje for de faldgruber og begrænsninger, som er knyttet til teknikken [24]. Klinisk anvendelse fordrer en nøgtern vurdering af de tilgrundliggende data, herunder specifikt PRS'ernes validitet i den danske befolkning [25]. For sygdomme med lav heritabilitet og sygdomme, hvor der fra befolkningsstudier er et begrænset kendskab til, hvilke varianter der er associerede med hhv. en øget eller nedsat risiko for sygdommen, vil PRS ikke bidrage meningsfuldt til et risikoestimat. Derudover vil pålideligheden af risikoestimatet påvirkes af forskelle mellem etniciteten af patienten og af deltagerne i befolkningsstudiet, hvori risikovarianterne for sygdommen er identificeret. Anvender man f.eks. resultaterne fra et befolkningsstudie af genetiske varianter betydning for brystkræft hos kaukasider til at beregne brystkræftsriskoen hos et individ af afrikansk afstamning, vil dette risikoestimat som udgangspunkt være misvisende [26]. Dette kan adresseres ved at beregne scoren ud fra data fra et befolkningsstudie, som er udført på individer med samme etnicitet som personen, for hvem scoren beregnes, hvis et sådant studie er tilgængeligt. Alternativt kan man anvende en korrektionsfaktor for uoverensstemmelsen mellem etniciteter. Det vil dog medføre, at PRS'ens prædiktive styrke nedsættes, da et befolkningsstudie af en sygdom i én etnicitet ikke fuldt ud kan identificere risikovarianterne for samme sygdom i en anden etnicitet.

Det er desuden nødvendigt, at sundhedsprofessionelle, der rådgiver patienter om PRS, har blik for forskellen på en PRS og på undersøgelser for sjældne, højpenetrante varianter, og at forskellen formidles til patienterne. Der findes allerede online-redskaber, som ikkefaglærte kan anvende til udregning af PRS for et bredt spektrum af sygdomme ud fra kommercielle gentest, og udfordringerne ved forbrugergenetik er tidligere beskrevet i Ugeskrift for Læger [27].

Som med andre former for screening må anvendelsen af PRS forventes at medføre sygeliggørelse, stigmatisering eller omvendt en falsk sikkerhedsfølelse hos nogle personer. Disse problemer er dog ufuldstændigt belyst [28].

Endelig findes der eksempler fra udlandet, hvor PRS har været anvendt i forbindelse med kunstig befrugtning. Her blev en række embryoner testet, hvorefter man anvendte det med de mest favorable PRS for en række karaktertræk [29, 30]. Ud over at det rejser en etisk diskussion, har man problematiseret, at det til dels er uvist, i hvilken grad en risikovariant for én sygdom har en beskyttende effekt mod en anden [29].

KONKLUSION

Vha. PRS kan man for flere sygdomme identificere personer med en sygdomsrisiko, som er sammenlignelig med den ved monogen disposition. På den måde kan PRS væsentligt komplementere traditionel genetisk udredning. PRS vil desuden kunne bidrage til mere nøjagtigt at kunne prædiktere risiko for sygdom hos personer, der bærer en monogen disposition, f.eks. risikoen for brystkræft hos bærere af en højpenetrant variant i *BRCA1* eller *BRCA2*. PRS har derudover vist lovende resultater inden for primær såvel som sekundær forebyggelse for flere af de store folkesygdomme. Teknikkens væsentligste begrænsninger er ressourceforbrug, risiko for misforståelser hos patienter og sundhedspersonale såvel som problemer med prædiktation på tværs af etniciteter, ufuldstændigt kendskab til sygdomsassocierede varianter og forskelle i sygdommes heritabilitet. Lykkes det at håndtere disse problemer, åbner PRS op for et paradigmeskift inden for personlig medicin.

Korrespondance Mads Engel Hauberg. E-mail: mahaub@rm.dk

Antaget 20. juli 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 25. september 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V04230258

SUMMARY

The clinical use of polygenic risk scores

Thorkild Terkelsen, Thomas Folkmann Hansen, Morten Krogh Herlin, Malene Djursby, Mette Nyegaard, Inge Søkilde Pedersen, Dorte Launholt Lildballe, Søren Lejsted Færgeman, Lone Sunde & Mads Engel Hauberg

2023;185:V04230258

Polygenic risk scores (PRS) identify at-risk individuals for many common diseases. A discussion of strengths and limitations is carried out in this review. PRS complement traditional genetic testing and have shown utility in establishing a proper diagnosis and guiding primary and secondary prevention. Some individuals with high PRS have risks similar to those with monogenic predisposition. Limitations include potential misinterpretations, problems with application across ancestries, and limited usefulness in low-heritability traits. Despite its shortcomings PRS are predicted to play major roles in the future of personal medicine and genetic testing.

REFERENCER

1. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow&and&arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet.* 2000;97(1):12-17.

2. Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ*. 1995;311(7010):913-917.
3. Avery AR, Duncan GE. Heritability of type 2 diabetes in the Washington State Twin Registry. *Twin Res Hum Genet*. 2019;22(2):95-98.
4. Kupper N, Willemssen G, Riese H et al. Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension*. 2005;45(1):80-85.
5. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO et al. The inheritance of migraine with aura estimated by means of structural equation modelling. *J Med Genet*. 1999;36(3):225-227.
6. Timpson NJ, Greenwood CM, Soranzo N et al. Genetic architecture: the shape of the genetic contribution to human traits and disease. *Nat Rev Genet*. 2018;19(2):110-124.
7. DSMG. Anbefalinger vedrørende klinisk anvendelse af polygene risikoscorer. <https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2023/01/Anbefalinger-vedroerende-klinisk-anvendelse-af-polygene-risikoscorer.pdf> (28. okt 2022).
8. Peay HL, Austin JC. How to talk with families about genetics and psychiatric illness. New York, 1st ed. WW Norton & Co, 2011.
9. Linder JE, Allworth A, Bland ST et al. Returning integrated genomic risk and clinical recommendations: the eMERGE study. *Genet Med*. 2023;25(4):100006.
10. Fuat A, Adlen E, Monane M et al. A polygenic risk score added to a QRISK2 cardiovascular risk calculator demonstrated robust clinical acceptance in the primary care setting. *Circulation*. 2022;146(Suppl 1):A10947-A10947.
11. Hujoel ML, Loh P-R, Neale BM, Price AL. Incorporating family history of disease improves polygenic risk scores in diverse populations. *Cell Genom*. 2022;2(7):100152.
12. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med*. 2019;21(8):1708-1718.
13. Mars N, Lindbohm JV, della Briotta Parolo P et al. Systematic comparison of family history and polygenic risk across 24 common diseases. *Am J Hum Genet*. 2022;109(12):2152-2162.
14. Oram RA, Patel K, Hill A et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care*. 2016;39(3):337-344.
15. Sharp SA, Jones SE, Kimmitt RA et al. A single nucleotide polymorphism genetic risk score to aid diagnosis of coeliac disease: a pilot study in clinical care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(7):1165-1173.
16. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50(9):1219-1224.
17. Hassanin E, May P, Aldisi R et al. Breast and prostate cancer risk: the interplay of polygenic risk, high-impact monogenic variants, and family history. *Genet Med*. 2022;24(3):576-585.
18. Ghouse J, Tragante V, Ahlberg G et al. Genome-wide meta-analysis identifies 93 risk loci and enables risk prediction equivalent to monogenic forms of venous thromboembolism. *Nat Genet*. 2023;55(3):399-409.
19. Widén E, Junna N, Ruotsalainen S et al. How communicating polygenic and clinical risk for atherosclerotic cardiovascular disease impacts health behavior: an observational follow-up study. *Circ Genom Precis Med*. 2022;15(2):e003459.
20. Eklund M, Broglio K, Yau C et al. The WISDOM personalized breast cancer screening trial: simulation study to assess potential bias and analytic approaches. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pky067.
21. Forgetta V, Keller-Baruch J, Forest M et al. Development of a polygenic risk score to improve screening for fracture risk: a genetic risk prediction study. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003152.
22. Natarajan P, Young R, Stitzel NO et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation*. 2017;135(22):2091-2101.
23. Kogelman LJ, Esserlind A-L, Christensen AF et al. Migraine polygenic risk score associates with efficacy of migraine-specific drugs. *Neurol Genet*. 2019;5(6):e364.
24. Sud A, Horton RH, Hingorani AD et al. Realistic expectations are key to realising the benefits of polygenic scores. *BMJ*. 2023;380:e073149.
25. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R2):R133-R142.
26. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y et al. Clinical use of current polygenic scores will risk exacerbating health disparities. *Nat Genet*. 2019;51(4):584.

27. Christiansen CW, Gerdes A-MA. Fordele og ulemper ved forbrugergenetik. Ugeskr Læger. 2017;179:V12160896.
28. Collins RE, Wright AJ, Marteau TM. Impact of communicating personalized genetic risk information on perceived control over the risk: a systematic review. Genet Med. 2011;13(4):273-277.
29. Forzano F, Antonova O, Clarke A et al. The use of polygenic risk scores in pre-implantation genetic testing: an unproven, unethical practice. Eur J Hum Genet. 2022;30(5):493-495.
30. Widen E, Lello L, Raben TG et al. Polygenic health index, general health, and pleiotropy: sibling analysis and disease risk reduction. Sci Rep. 2022;12(1):18173.