

Südame isheemiatõve riski ennustamine geneetiliste markerite abil

Aet Saar^{1,2}, Toomas Marandi^{1,2,3}, Maris Alver⁴, Tiia Ainla^{1,2}, Krista Fischer⁴, Jaan Eha^{1,5}

Eesti Arst 2015;
94(9):522–529

Saabunud toimetusse:
22.06.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
17.08.2015
Avaldatud internetis:
31.10.2015

¹ Tartu Ülikooli kardioloogia
kliinik,

² Põhja-Eesti
Regionaalhaigla
kardioloogiakeskus,

³ Põhja-Eesti
Regionaalhaigla
kvaliteediteenistus,

⁴ Tartu Ülikooli Eesti
geenivaramu,

⁵ Tartu Ülikooli Kliinikumi
südamekliinik

Kirjavahetajaautor:
Aet Saar
aetsaar@gmail.com

Võtmesõnad:
kardioloogia, geneetika,
müokardinfarkt, riskiskoor

Südame isheemiatõbi on komplekshaigus, mille avaldumises on roll keskkonnal, eluviisil, pärilikkusel ja nende koosmõjudel. Haiguse tekkeriski võimalikult varajane ja täpne hindamine on ennetava ravi määramise nurgakiviks. Kasutusel olevates riskiskoorides ei ole võetud arvesse pärilikkust, kuigi selle osakaalu südame isheemiatõve kujunemisel hinnatakse 40–60%-ni.

Uute meetodite jõudmine geneetiliste uuringute paletti on toonud kaasa enam kui 50 südame isheemiatõve avaldumise riskiga soetud geneetilise markeri tuvastamise. Leitud markerite kombineerimine võimaldab koostada polügeense riskiskoori, mis aitab seni klassikalistel riskiteguritel põhinenud riski hindamist ja ravi määramist oluliselt täpsemaks muuta. On ootuspärane, et lähitulevikus kuulub südame isheemiatõve tervikliku käsitluse hulka lisaks klassikalistele riskiteguritele ka geneetiliste markerite hindamine.

Vaatamata südame isheemiatõvest põhjustatud suremuse vähenemisele kuulub Eesti jätkuvalt sellest haigusest põhjustatud suurima surmariskiga riikide hulka maailmas (1). Arenenud maades on suremus südame isheemiatõve tagajärjel viimastel aastakümnetel järjepidevalt vähenenud, seda seostatakse eelkõige tõhusama ennetustöö ja sellest tuleneva riskitegurite vähenenud mõjuga, aga ka paranenud raviga (2). Tuleb märkida, et tulemusliku ja kulutõhusa ennetustegevuse eelduseks on täpne ning varane riskihinnang, mis võimaldab anda õigeaegseid elustiilisooitusi ja alustada vajaliku raviga õigel sihtrühmal.

RISKI HINDAMINE PRAEGUSEL AJAL

Framinghami ajaloolise kohortuuringu abil on kindlaks tehtud tegurid, mis südame isheemiatõve väljakujunemise riski suurendavad. Nendeks on meessugu, hüpertensioon, düslipideemia, suitsetamine ja diabeet (3). Nimetatud klassikaliste riskitegurite põhjal koostatud riskiskoorid võimaldavad hinnata isheemiatõve kliiniliste avaldumisvormide tekke või nende tagajärjel suremise riski. Euroopa Kardioloogide Selts on soovitanud kasutada SCORE (*Systematic CO*ronary

Risk Evaluation) riskiskoori, mis väljendab 10 aasta summaarset riski surra ateroskleroosist põhjustatud kardiovaskulaarhaiguse tagajärjel (4). Kuigi SCORE võimet ennustada surmariski peetakse heaks, on seda ka kritiseeritud. SCORE võib riski alahinnata noortel paljude riskiteguritega patsientidel ja ülehinnata vanemaealistel. Rõhutatud on näiteks, et SCORE abil hinnatud risk võib olla tegelikust väiksem, kui patsiendil on diabeet, krooniline neeruhaigus või perekondlik eelsoodumus kardiovaskulaarhaiguse kujunemiseks (5). Tuleb märkida, et riskiskooride aluseks olnud kohortuuringud on enamasti tehtud arenenud riikides, kus inimeste sissetulek on suurem. Seega võivad hinnangud riskile olla ebatäpsed kehvema sotsiaal-majandusliku taustaga maades, kus on erinev kardiovaskulaarhaiguste ja nende riskitegurite struktuur ning levimus (6). Riskihinnang mõjutab aga otseselt kliinilisi otsuseid. Näiteks sõltuvad LDL-kolesterooli eesmärkväärtused patsiendi riskist – mida suurem on 10 aasta kardiovaskulaarse suremuse risk, seda jõulisemalt peaks kolesterooli taset dieedi ja statiinide abil alandama (5).

Südame isheemiatõbi kulgeb sageli varjatu ja esimeseks avaldumisvormiks võib olla

äkksurm või müokardiinfarkt. Õigeaegse raviga on võimalik südame isheemiatõbe ära hoida või ägedat haigestumist vähemalt edasi lükata. Hiljuti avaldatud metaanalüüsi tulemuste kohaselt vähendab primaarne preventatsioon statiinidega koronaaratakkide suhtelist riski 20–40% võrra (absoluutse riski vähenemine 6,6%-lt 4,7%-ni) (7). Ka teiste riskitegurite, näiteks suitsetamise, vähese kehalise aktiivsuse, hüpertensiooni ja diabeedi mõjutamine vähendab südame isheemiatõve avaldumise riski, kuid tulenevalt uuringute heterogeensusest on mõju suurust raske kvantifitseerida (8). Vaatamata sellele, et klassikalised riskitegurid on hästi uuritud ja kasutusel olevate riskiskooride ennustusvõime hea, on leitud, et 15–20%-l müokardiinfarkti saanud patsientidest ei ole ühtegi teadaolevat riskitegurit ja SCORE järgi oleks nende riski hinnatud väikseks (9). Võttes arvesse haiglaeelseid surmasid, on müokardiinfarktjärgse 30 päeva suremuse suuruseks hinnatud 50% (10). Ka pikaajaline prognoos pärast müokardiinfarkti ei ole hea: umbes 20% haigetest sureb 5 aasta jooksul. Samuti on sage korduv hospitaliseerimine, müokardiinfarkt ja insult (11). Seega, õigeaegse ennetustegevuse alustamise seisukohalt oleks vaja olemasolevaid riskiskoores täiustada.

Pärilikkus mängib südame isheemiatõve patogeneesis olulist rolli – kaksikutel tehtud uuringutes on geneetilise teguri mõju suuruseks hinnatud 40–60% (12, 13). Vanematel esinev ateroskleroosiline kardiovaskulaarhaigus (müokardiinfarkt, stenokardia, aterotrombootiline insult, vahelduv lonkamine või kardiovaskulaarne surm) suurendab oluliselt südame isheemiatõve kujunemise riski ja ennustab suuremat suremust järeltulevas põlvkonnas ka pärast kohandamist klassikalistele riskiteguritele (14). Seega on nimetatud haiguse positiivne perekonnaanamnees iseseisev südame isheemiatõve avaldumise riskitegur ja selle abil on võimalik riski hindamist täpsemaks muuta. Tänu geneetikas ja bioinformaatikas kasutusele võetud uutele meetoditele on õnnestunud viimaste aastate jooksul kindlaks teha mitmed südame isheemiatõve avaldumise suurema riskiga seotud geneetilised markerid (15) (vt tabel 1). Edu südame isheemiatõve geneetiliste põhjuste selgitamisel on oodatult tekitanud lootuse genotüüpiseerimise abil parandada kasutusel olevate riskiskooride ennustusvõimet.

SÜDAME ISHEEMIA TÕVE GENEETILISED ASPEKTID KUNI 21. SAJANDI ALGUSENI

Kuni 21. sajandi alguseni põhines südame isheemiatõve geneetiline analüüs peamiselt harva esinevate monogeensete haiguste uurimisel aheldatuse analüüsi (ingl *linkage analysis*) abil. Selle näiteks on perekondlik hüperkolesteroleemia – monogeenne LDL-retseptori defekt, mis viib väljendunud koronaarhaiguseni noores eas (16). Huvi-pakkuvad geenid olid enamasti seotud teadaolevate riskiteguritega ja uuritavateks olid perekonnad, kus südame isheemiatõbe sagedamini esines. Kuigi päriliku hüperkolesteroleemia kirjeldamisel rõhutati kolesterooli ainevahetuse olulisust ateroskleroosi arengus ning see andis tõuke uue ravimirühma väljaarendamiseks (statiinid), ei viinud see oluliselt lähemale südame isheemiatõve geneetiliste põhjuste kirjeldamisele. Põhjuseks on asjaolu, et erinevalt monogeensetest pärilikest hüperkolesteroleemiast on südame isheemiatõbe polügeenne komplekshaigus, mille kujunemisel on olulised paljud erinevad geenid, keskkond ja nende omavahelised mõjud (17).

SÜDAME ISHEEMIA TÕVE GENEETILISED ASPEKTID 21. SAJANDIL

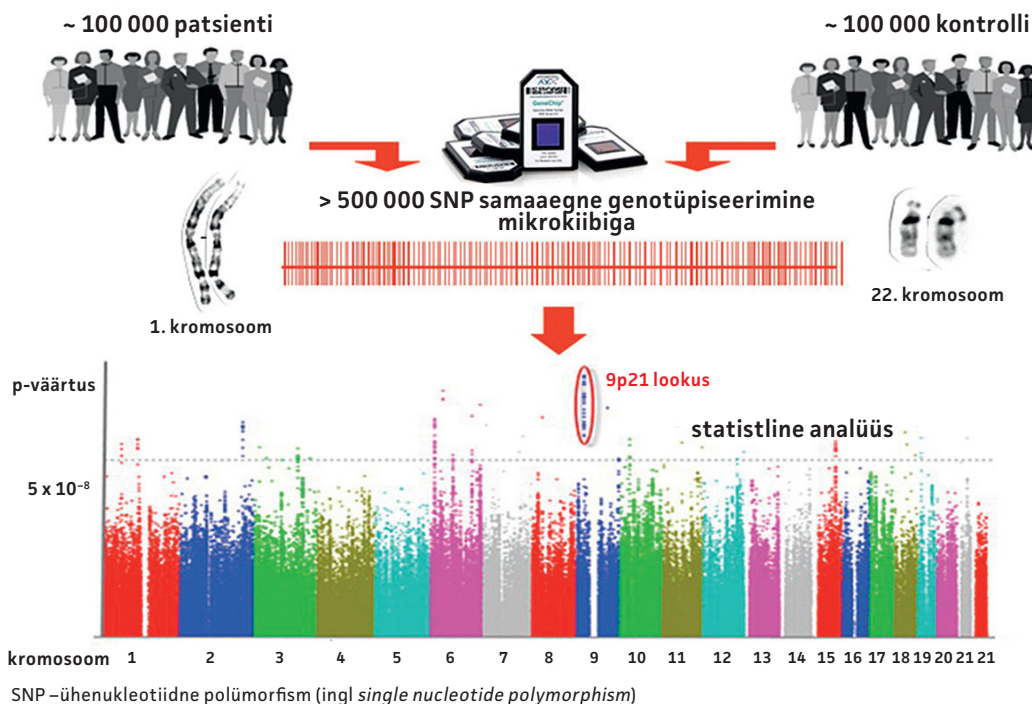
Edu polügeensete haiguste uurimisel saabus genoomiüleste assotsiatsiooniuringute (ingl *genome-wide association studies* – GWAS) kasutamisega (vt joonis 1). Genoomiüleste assotsiatsiooniuringud kasvasid välja kandidaatgeenide uuringutest, kus vaadeldi mutatsioonide esinemist geenides, mis teadaolevalt on seotud südame isheemiatõve avaldumisega (nt lipiidide ainevahetuse või põletiku regulatsiooniga seotud geenid). Kandidaatgeenide uuringute abil kirjeldati mitmeid geenivariante ehk allele, millel arvati olevat seos südame isheemiatõvega (18), kuid tulemused olid raskesti korratavad ja enamiku leitud variantide seost haigusega ei õnnestunud järgnevates uuringutes korrata. Selle üheks põhjuseks peetakse valimi ebapiisavat suurust ja sellest tulenevalt valepositiivsete tulemuste suurt osatähtsust (19).

Oluline edasimineku toimus genoomis esinevate ühenukleotiidsete polümorfismide (ingl *single nucleotide polymorphism* – SNP) kaardistamise (20) ja nende üheaegset määramist võimaldavate mikrokiipide kasutusele võtmisega (21, 22). SNP on DNA

järjestuse varieeruvus, mis väljendub ühe nukleotiidi muutumisel genoomis. Ühes SNPs saab tavaliselt esineda kaks erinevat nukleotiidi neljast võimalikust – A, G, C või T, millest kumbki on päritud ühelt vanemalt. Harvem esinevat nukleotiidi nimetatakse minoorseks alleeliks. SNPd paiknevad 3 miljardist aluspaarist koosnevas genoomis keskmiselt iga 300 aluspaari järel (23). GWAS ei vaja eelnevat hüpoteesi ja võimaldab otsida südame isheemiatõvega seotud geenivariante ka nendest piirkondadest, mis ei ole seotud teadaolevate riskiteguritega. GWAS on oma olemuselt juhtkontrolluuring, kus võrreldakse erinevate genotüüpide esinemissagedust kõigi määratud SNPde puhul juhtude (südame isheemiatõvega patsiendid) ja kontrollrühma isikute (terved) hulgas. Kuna assotsiatsiooniuuring ei eelda uuritavate omavahelist sugulust, on võimalik võimsuse suurendamise eesmärgil kasutada kümnetesse ja sadadesse tuhandetesse ulatuvaid valimeid. Iga SNP, mille harvem esineva alleeli sagedus erineb juhtude ja kontrollide hulgas oluliselt, viitab südame isheemiatõvega seotud DNA regioonile (21). GWAS-metoodikaga on võimalik üles leida küll haigusseoselised genoomipiirkonnad, kuid mitte selgitada otseselt mehhanisme,

mille kaudu lookus haiguse riski mõjutab. Seega on GWASi abil lookuse määramine alles esimeseks sammuks, millele järgneb leitud piirkonnas asuvate geenide ja nende rolli selgitamine (24).

Järgnevatel aastatel õnnestus seostada mitmeid geenivariante südame isheemiatõve suurema riskiga (25, 26). Viimase suuremahulise GWAS-metaanalüüsi abil on näidatud enam kui 50 geenilookuse olulist seost haiguse avaldumisega (27). Lisaks on kirjeldatud veel tuhandeid riskivariante, mis ei ületa genoomiülestes uuringutes kehtivat olulisuse nivood ($p < 5 \times 10^{-8}$), kuid mis tõenäoliselt mängivad rolli haigusrisi modifitseerimisel. Mõnevõrra ootamatult on ainult üksikuid geenivariante seostatud klassikaliste riskiteguritega: 7 LDL-kolesterooli, 1 HDL-kolesterooli ja 1 triglütseriidide tasemega ning 4 hüpertensiooni ja 1 tromboosiga (27). Järelikult toimivad ülejäänud riskivariandid seni teadmata bioloogiliste radade kaudu, mille iseloomustamine võimaldaks leida uusi biomarkereid südame isheemiatõve kliinilise avaldumise riski hindamiseks. Vaatamata täieliku bioloogilise pildi puudumisele on geneetilisi riskimarkereid võimalik juba praegu määrata ja seeläbi riski hindamisel kasutada.



Joonis 1. Genoomiülese assotsiatsiooniuuringu (GWAS) skeem. (Muudetud autori loal, Schunkert jt, 2010 (50)).
 GWASi tulemused kujutatakse Manhattani joonisel. X-teljel on toodud kromosoomi number ning y-teljel p-väärtuse kümnendlogaritm. Genoomiülese statistilise olulisuse nivooks peetakse 5×10^{-8} . Statistiliselt olulised tulemused tuleb taaskorrata sõltumatu kohordil.

Lisaks võimalusele muuta riski hindamist täpsemaks on kirjeldatud riskivariandid uute ravimite võimalikeks sihtmärkideks. Näitena võib tuua 1. kromosoomis asuva lookuse 1p32.3, kus asub PCSK9 (subtiliisiini ja keksiini sarnane prooteiini konverteas 9, ingl *proproteine convertase subtilisin/kexin type 9*) geen (28). Osa harva esinevaid mutatsioone PCSK9 geenis on seostatud vastava valgu tootmise suurendamisega ning seeläbi LDL-retseptorite kiirema lagundamisega (29). Kuna LDL-kolesterooli eemaldatakse verest peamiselt LDL-retseptorite kaudu, tõstab retseptorite arvu vähenemine LDL-kolesterooli taset ja kiirendab seetõttu ateroskleroosi kulgu (30). Seevastu mutatsioonid PCSK9 geenis, millega kaasneb nimetatud valgu tootmise vähenemine ja seeläbi LDL-retseptorite lagundamise aeglustumine, on seotud LDL-kolesterooli taseme langusega veres (31). Selle seose põhjal töötati välja monokloonne antikeha, mis kinnitub PCSK9-le ja takistab seeläbi valgu kinnitumist LDL-retseptorile. I ja II faasi kliinilised uuringud on juba näidanud, et PCSK9 inhibeerimine toimib sünergistlikult statiinidega ja toob kaasa täiendava 50–60%-lise LDL-kolesterooli taseme languse, võrreldes statiinide kasutamisega (30). Käimasolevate III faasi uuringute abil selgitatakse kolme monokloonne antikeha – alirokumaabi, evolokumaabi ja bokotsizumaabi – pikaajalist ohutust ja tõhusust ateroskleroosist põhjustatud kardiovaskulaarsete atakkide ja surmade ennetamisel (32). Seega, PCSK9 inhibiitorite areng on heaks näiteks, kuidas südame isheemiatõve riski suurendava geenivariandi kirjeldamine võib lisaks riski hindamise täpsustamisele luua uusi ravisihtmärke.

Genoomiüleste assotsiatsiooniuuringutega on õnnestunud jõuda oluliselt lähemale südame isheemiatõve geneetiliste põhjuste selgitamiseni. Siiski on esmane entusiasm, et selle meetodika abil õnnestub seletada kogu haiguse geneetilist struktuuri, praeguseks vaibunud. On hinnatud, et kirjeldatud riski mõjutavad geenivariandid seletavad koos ainult ligikaudu 10% pärilikkusest (27). Järelikult ei ole ligikaudu 90% geneetilistest seostest jätkuvalt teada. On pakutud, et teatud osa südame isheemiatõve avaldumist soodustavatest markeritest esinevad liiga harva, et GWASiga neid tuvastada ning nende leidmiseks tuleks kasutada kogu genoomi või selle valku kodeeriva osa ehk eksoomi järjestamist ja esinemissageduse võrdlemist juhtude-kontrollide hulgas (33).

Esimesed katsed kasutada eksoomi järjestamisel põhinevat meetodikat on andnud häid tulemusi. Nimelt on leitud kaks harva esinevat mutatsiooni (LDL-retseptorite ja APOA5 valku kodeerivates geenides), mis suurendavad müokardiinfarkti riski (34). Tõenäoliselt on isheemiatõve pärilikkuse seletamisel oma roll ka epigeneetilistel ehk DNA järjestusest sõltumatu geenide avaldumise regulatsiooniga seotud mehhanismidel (35), mida assotsiatsiooniuuringute meetodikas ei ole arvesse võetud.

Märkimisväärset potentsiaali südame isheemiatõve geneetiliste aspektide uurimisel nähakse inimgenoomi funktsiooni ja regulatsiooni detailsemas ja põhjalikumas selgitamises, sealjuures reguleerivate ja mittekodeerivate genoomipiirkondade (nt mikro-RNA-d, pikad mittekodeerivad RNAd) ning kromatiini struktuuri iseloomustamises. Uute ja täpsemate bioinformaatiliste ja molekulaarsete võtete rakendamine ning olemasoleva info ühendamine lubab selles vallas olulist edasiarengut. Samuti peetakse paljulubavaks mitmete molekulaarsete tasandite lõimitud analüüsi, sh geenide avaldumise ning valkude ja metaboliitide talitlemise mehhanismide süsteemset käsitlemist. Mitmetasandiline lähenemine võimaldaks detailsemalt kirjeldada haigust põhjustavaid molekulaarseid radu, geeni-geeni, geeni-valgu ja geeni-keskkonna vastasmõjusid (36).

RISKIALLEELIDE KASUTAMINE KLIINILISES PRAKTIKAS

GWASiga saavutatud läbimurdele järgnesid katsed rakendada teadmisi südame isheemiatõve geneetikast kliinilises praktikas. Kombineerides riski suurendavate variantide individuaalsed tagasihoidlikud mõjud omavahel, on võimalik koostada polügeenne riskiskoor, mis parandab klassikalistel riskiteguritel ja perekonnaanamesil põhinevat riski hindamist ning aitab paremini sihtida ennetavat ravi. Paraku jäi esimeste genotüpiseerimisel põhinevate riskiskooride ennustusvõime tagasihoidlikuks (37, 38). Kõigis nimetatud artiklites õnnestus näidata statistiliselt olulist seost geneetiliste markerite abil hinnatud riski ja haigestumuse vahel, kuid seos ei jäänud püsima pärast kohandamist klassikaliste riskiteguritele ja perekonnaanamesile. Selline riskiskoor ei lisaks infot praegu kasutusel olevatele riski hindamise meetoditele. Ebaõnnestumise võimalike põhjus-

tena pakuti eelkõige uuringute piiratud võimsust, mille põhjuseks on liiga vähene efekt (kasutatud geneetiliste markerite arv ja nende individuaalne riski suurendav mõju) ning valimi ebapiisav suurus (39).

Uute riskivariantide lisandumisel oli võimalik riskiskoores täiustada. Näiteks koostati Soome kohortide põhjal 24 geneetilisest markerist koosnev polügeenne riskiskoor, mis muudab oluliselt täpsemaks klassikalistel riskiteguritel ja perekonna anamneesil põhineva riski hindamise (40). Autorid illustreerisid tulemusi arvutusega, kus riskiskoori abil hinnati südame isheemiatõve geneetilist riski 100 000 inimesest koosneval standarddrahvastikul, kelle risk oli klassikalistel meetodite abil hinnatud keskmiseks. Genotüüpiseerimise järel sai 12% ehk 2144 neist ümber klassifitseerida suure riskiga patsientideks. Rakendades neile ennetavat ravi statiinidega, oli võimalik ära hoida 135 ägeda koronaarsündroomi juhtu 14 aasta jooksul (40). Märkimisväärset tulemust on kirjeldatud 2015. aastal ajakirjas *The Lancet* avaldatud artiklis, kus uuritavad jaotati geneetilise riskiskoori abil rühmadesse ja võrreldi statiinide efektiivsust koronaaratakkide ennetamisel (41). Autorid näitasid,

et suurema geneetilise riski rühmas on ravi statiinidega oluliselt tõhusam nii primaarses kui ka sekundaarses preventioonis võrreldes rühmaga, kus geneetiline risk on väike. Oluline on märkida, et LDL-kolesterooli tase, millest tavaliselt lähtutakse statiinravi määramisel ja annuse valimisel, ei erinenud oluliselt suure ja väikse geneetilise riskiga rühmades (41). Geneetilistel markeritel põhineva polügeense riskiskoori head ennustusvõimet õnnestus näidata veel mitmetes uuringutes (42–45).

GENEETILISE RISKISKOORI TUGEVD KÜLJED

Kuigi praeguseks väljatöötatud meetodid geneetilise riski hindamiseks on tekitanud vastakaid seisukohti nende kliinilises praktikas kasutatavuse suhtes, annavad mainitud uuringud lootust, et riskihinnangut on võimalik oluliselt täpsemaks muuta. Polügeensete riskiskooride suurt potentsiaali rõhutab asjaolu, et praeguseks kindlaks tehtud geneetilised variandid seletavad ainult ligikaudu 10% kogu isheemiatõvega seotud geneetilisest taustast. Seega on võimalik, et genoomiülestes assotsiatsiooniuuringutes kasutatavate valimite

Tabel 1. Südame isheemiatõve avaldumise riski suurendavad geneetilised variandid (tõlgitud inglise keelest autori loal, Roberts, 2015 (15))

Ühenukleotiidne polümorfism (SNP)	Asukoht kromosoomis	Lähedal asuvad geenid	Riski suurendava geneetilise variandi sagedus rahvastikus (%)	Šansside suhe*
LDL-kolesterooliga seotud riskivariandid				
rs3798220	6q25.3	LPA	1	1,92
rs515135	2p24.1	APOB	2	1,03
rs599839	1p13.3	SORT1	83	1,29
rs1122608	19p13.2	LDLR	78	1,14
rs2075650	19q13.32	APOE	77	1,14
rs6544713	2p21	ABCG5-ABCG8	14	1,07
rs11206510	1p32.3	PCSK9	29	1,15
HDL-kolesterooliga seotud riskivariandid				
rs12205331	6p21.31	ANKS1A	81	1,04
Triglütseriididega seotud riskivariandid				
rs10808546	8q24.13	TRIB1	65	1,08
rs964184	11q23.3	ZNF259, APOA5-A4-C3-A1	13	1,13
Hüpertensiooniga seotud riskivariandid				
rs3184504	12q24.12	SH2B3	44	1,13
rs12413409	10q24.32	CYP17A1, CNNM2, NT5C2	89	1,12
rs7692387	4q31.1	GUCYA3	81	1,13
rs17514846	15q26.1	FURIN-FES	44	1,04
Tromboosi ja müokardiinfarktiga seotud riskivariandid				
rs579459	9q34.2	ABO	21	1,10

suurendamine või kogu genoomi järjestamise meetodi rakendamine võimaldab kindlaks teha suurema osa haiguse teket põhjustavaid geneetilisi variante ja parandada nii riskiskooride ennustusvõimet (46). On teada, et GWASi abil leitud alleelid on üldjuhul rahvastikus laialt levinud ja igapähe neist on eraldivoetuna suhteliselt väike riski suurendav mõju (vt tabel 1).

Järjest tõhusamate statistiliste analüüsi-meetodite kasutamine GWASis ja eksoomi järjestamisel põhinevates uuringutes aitab leida suurema individuaalse mõjuga harva esinevaid variante (46), mis geneetilise riskiskoori ennustusvõimet parandaks.

Geneetilise riskihindamise oluline eelis on võimalus anda hinnang riskile väga varakult. Erinevalt alles vananedes välja

Ühenukleotiidne polümorfism (SNP)	Asukoht kromosoomis	Lähedal asuvad geenid	Riski suurendava geneetilise variandi sagedus rahvastikus (%)	Šansside suhe*
Teadmata mehhanismiga riskivariandid				
rs4977574	9p21.3	CDKN2A, CDKN2B	46	1,25–1,37
rs17465637	1q41	MIA3	74	1,20
rs1746048	10q11.21	CXCL12	87	1,33
rs6725887	2q33.1	WDR12	15	1,16
rs12526453	6p24.1	PHACTR1	67	1,13
rs9982601	21q22.11	MRPS6	15	1,19
rs2306374	3q22.3	MRAS	18	1,15
rs2505083	10p11.23	KIAA1462	42	1,07
rs17114036	1p32.2	PAP2B	91	1,17
rs2706399	5q31.1	IL5	48	1,02
rs12190287	6q23.2	TCF21	62	1,08
rs10953541	7q22.3	BCAP29	75	1,08
rs11556924	7q32.2	ZC3HC1	62	1,09
rs1412444	10q23.31	LIPA	34	1,09
rs974819	11q22.3	PDGF	29	1,07
rs4773144	13q34	COL4A1, COL4A2	44	1,07
rs2895811	14q32.2	HHIPL1	43	1,07
rs3825807	15q25.1	ADAMTS7	57	1,08
rs216172	17p13.3	SMG6, SRR	37	1,07
rs12936587	17p11.2	RASD1, SMCR3, PEMT	56	1,07
rs46522	17q21.32	UBE2Z, GIP, ATP5G1, SNF8	53	1,06
rs11748327	5p13.3	IRX, ADAMTS16	76	1,25
rs6929846	6p22.1	BTN2A1	6	1,51
rs6903956	6p24.1	C6orf105	7	1,65
rs3869109	6p21.3	HCG27, HLA-C	60	1,15
rs4845625	1q21	IL6R	47	1,09
rs1878406	4	EDNRA	15	1,09
rs2023938	7p21.1	HDAC9	10	1,13
rs1561198	2p11.2	VAMP5-VAMP8	45	1,07
rs2252641	2	ZEB2-AC074093.1	45	1
rs273909	5	SLC22A4-SLC22A5	14	1,11
rs10947789	6p21	KCNK5	76	1,01
rs4252120	6q26	PLG	73	1,07
rs264	8p22	LPL	86	1,06
rs9319428	13q12	FLT1	32	1,1

* Šansside suhe (ingl *odds ratio* ehk OR) näitab, kui mitu korda suureneb šanss südame isheemiatõve kliiniliseks avaldumiseks ühe riskivariandi lisandumisel.

kujunevatest klassikalistest riskiteguritest ei muutu geneetiline riskiskoor elu jooksul. Suure kardiovaskulaarse riskiga inimeste kindlakstegevamine annab võimaluse alustada ennetustegevust ja ravi juba enne südame isheemiatõve kliinilist avaldumist. Kuigi teoreetiliselt on selline käsitlusviis väga tõhus, on võimalikku kasu vaja hinnata hästi läbi mõeldud kliiniliste uuringute abil (47).

Riski hindamisel on alati oluline tähele panna, kui pika ajavahemiku jooksul sündmuse juhtumise tõenäosust hinnatakse. Sõltuvalt uuringu jälgimisperioodi pikkusest antakse hinnang tavaliselt 10 kuni 20 aasta riskile. Vähe on uuringuid, mis annavad klassikalistele riskiteguritele tuginedes hinnangu eluaegsele riskile (48). Piisava aja möödudes on võimalik praegu genotüüpiseeritud andmetele tuginedes hinnata südame isheemiatõve avaldumise pikaajalist riski. See on oluline eelkõige noorte patsientide puhul, kelle lühiajaline (10 või 20 aastat) absoluutne risk võib olla väike, kuid suhteline risk võrreldes eakaaslastega vastupidi väga suur (47).

GENEETILISE RISKISKOORI PUUDUSED

Kindlasti on vaja tähelepanu pöörata geneetilise testimisega seotud eetilistele aspektidele. Psühholoogilisi mõjusid, mida riski hindamine noores eas endaga kaasa toob, on vähe uuritud (49). Ei ole selget tõendust, et keskmisest suurema geneetilise riskiga inimesed käituksid ratsionaalsemalt ja prooviksid tervislike eluviiside abil summaarset riski vähendada (33). Siinkohal on oluline rõhutada nõustamise tähtsust riski hindamise tulemustest teavitamisel.

Geneetiliste riskiskooride puhul peab märkima, et kuigi genoomiüledest assotsiatsiooniuuringutest saadud riski suurendavad lookused on kinnitatud kordusuuringutes mitmetes iseseisvates kohortides üle maailma, on rahvastik neis geneetiliselt erinev. Ehk teisisõnu, riskiskoor, mis töötab edukalt ühes rahvastikus, ei pruugi seda teha mujal. Seega peavad riskiskoori rakendamisele kliinilises praktikas eelnema uuringud kohalikul rahvastikul. Sellest tulenevalt on plaanis koostada südame isheemiatõve riski hindamiseks sobiv riskiskoor ja uurida selle efektiivsust Eesti inimestel, kasutades Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu kohorti, et efektiivsema ennetuse abil vähendada südame isheemiatõvest põhjustatud haigestumust ja suremust.

KOKKUVÕTE

Uute meetodite abil on õnnestunud oluliselt täiustada südame isheemiatõve geneetiliste põhjuste selgitamist. Vaatamata suurele hulgale avaldatud artiklitele on nüüdseks kirjeldatud geenivariantide mõju südame isheemiatõve kujunemisele ainult umbes 10%, mis tähendab, et 90% geneetilisest mehhanismidest ei ole veel teada. Seni veel üsna vähestele teadaolevale infole tuginedes on koostatud geneetilisi riskiskooore, mis võimaldavad haiguse kliinilise avaldumise riski ennustamist täpsemaks muuta, võrreldes ainult klassikalistel riskiteguritel põhinevate skooridega.

Arvestades geneetiliste riskiskooride suurt potentsiaali, genotüüpiseerimise ja sekveneerimise järjest kättesaadavamaks muutumist ning uute täpsemate ja efektiivsemate bioinformaatiliste võtete ja lahenduste kaasamist, on tõenäoline, et geneetilise riski analüüsimine kuulub südame isheemiatõve avaldumise riski hindamise juurde juba lähitulevikus. Kuna südame isheemiatõbi on geenide, keskkonna ja eluviisi koosmõjul arenev komplekshaigus, peab mitmekülgne käsitlus hõlmama lisaks klassikalistele riskiteguritele ka geneetilise riski hindamist.

TÄNUAVALDUS

Täname professor Andres Metspalu käsikirja lugemise ja nõuannete eest.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Coronary artery disease risk prediction using genetic markers

Aet Saar^{1,2}, Toomas Marandi^{1,2,3}, Maris Alver⁴, Tiia Ainla^{1,2}, Krista Fischer⁴, Jaan Eha^{1,5}

Coronary artery disease (CAD) is a complex disease caused by a combination of genetic, environmental and lifestyle factors. Identifying individuals who are at high risk of developing CAD is crucial in planning timely preventive treatment. Although heritable factors account for 40–60% of development of the disease, currently used risk scores do not take genetic factors into account.

Recent developments in genetics have led to the discovery of more than 50 genetic risk

¹ Department of Cardiology, University of Tartu, Tartu, Estonia,

² Centre of Cardiology, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,

³ Quality Department, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,

⁴ Estonian Genome Centre, University of Tartu, Tartu, Estonia,

⁵ Heart Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Aet Saar
aetsaar@gmail.com

Keywords:
cardiology, genetics,
myocardial infarction, risk
score

variants associated with CAD. Combining markers into polygenic risk score would help to identify patients who are at the highest risk for developing myocardial infarction and who would achieve the greatest benefit from preventive therapy.

A more detailed understanding of the human genome and the genetic architecture of CAD would pave the way for incorporation of genetic risk factors in clinical practice. We are of the opinion that comprehensive management of CAD will require evaluation of conventional as well as genetic risk factors in the near future.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: The global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:1483–92.
2. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ* 2012;344:d8059.
3. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six-year follow-up experience the framingham study. *Ann Intern Med* 1961;55:33–50.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
5. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
6. Zhao D, Liu J, Xie W, Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:301–11.
7. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
8. Goldfarb M, Slobod D, Dufresne L, et al. Screening strategies and primary prevention interventions in relatives of people with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31:649–57.
9. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898–904.
10. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999;353:1547–57.
11. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: The late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755–64.
12. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994;330:1041–6.
13. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, et al. Heritability of death from coronary heart disease: A 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *J Intern Med* 2002;252:247–54.
14. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204–11.
15. Roberts R. A genetic basis for coronary artery disease. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:171–8.
16. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: a genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *N Engl J Med* 1976;294:1386–90.
17. Lanktree MB, Hegele RA. Gene-gene and gene-environment interactions: new insights into the prevention, detection and management of coronary artery disease. *Genome Med* 2009;1:28.
18. Anand SS, Xie C, Paré G, et al. Genetic variants associated with myocardial infarction risk factors in over 8000 individuals from five ethnic groups the INTERHEART genetics study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:16–25.
19. Zeller T, Blankenberg S, Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease—an update 2011. *Clin Chem* 2012;58:92–103.
20. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003;426:789–96.
21. Roberts R. Personalized medicine: an idea whose time is approaching. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2007;1:3–7.
22. Roberts R, Stewart AFR. Genes and coronary artery disease: Where are we? *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1715–21.
23. Ke X, Taylor MS, Cardon LR. Singleton SNPs in the human genome and implications for genome-wide association studies. *Eur J Hum Genet* 2008;16:506–15.
24. Dandona S, Roberts R. The role of genetic risk factors in coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:479.
25. Coronary Artery Disease (CAD) Genetics Consortium. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;43:339–44.
26. IBC 50K CAD Consortium. Large-scale gene-centric analysis identifies novel variants for coronary artery disease. *PLoS Genet* 2011;7:e1002260.
27. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, et al. (CARDIoGRAMplusC4D Consortium). Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:25–33.
28. Varret M, Rabès JP, Saint-Jore B, et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet* 1999;64:1378–87.
29. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–6.
30. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:563–75.
31. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–72.
32. Ferdinand KC, Nasser SA. PCSK9 inhibition: discovery, current evidence, and potential effects on LDL-C and Lp(a). *Cardiovasc Drugs Ther* 2015 in press.
33. Joyner MJ, Prendergast FG. Chasing Mendel: five questions for personalized medicine. *J Physiol* 2014;592:2381–8.
34. Do R, Stitzel NO, Won H-H, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature* 2014;518:102–6.
35. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747–53.
36. Abraham G, Bhalala OG, De Bakker PIW, et al. Towards a molecular systems model of coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:488.
37. Junyent M, Tucker KL, Shen J, et al. A composite scoring of genotypes discriminates coronary heart disease risk beyond conventional risk factors in the Boston Puerto Rican Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:157–64.
38. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, et al. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium the framingham heart study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:113–21.
39. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet* 2013, DOI: 10.1371/journal.pgen.1003348.
40. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2261–6.
41. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;6736:1–8.
42. Bolton JL, Stewart MCW, Wilson JF, et al. Improvement in Prediction of coronary heart disease risk over conventional risk factors using SNPs identified in genome-wide association studies. *PLoS One* 2013;8:e57310.
43. Carreras-Torres R, Kundu S, Zanetti D, et al. Genetic risk score of NOS gene variants associated with myocardial infarction correlates with coronary incidence across Europe. *PLoS One* 2014;9:e96504.
44. Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, et al. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: The MORGAM prospective cohorts. *PLoS One* 2012;7:e40922.
45. Ganna A, Magnusson PKE, Pedersen NL, et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2267–72.
46. Chatterjee N, Wheeler B, Sampson J, et al. Projecting the performance of risk prediction based on polygenic analyses of genome-wide association studies. *Nat Genet* 2013;45:400–5.
47. Thanassoulis G, Peloso GM, O'Donnell CJ. Genomic medicine for improved prediction and primordial prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2049–50.
48. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321–9.
49. Heshka JT, Palleschi C, Howley H, et al. A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing. *Genet Med* 2008;10:19–32.
50. Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: A progress report. *Eur Heart J* 2010;31:918–25.