

Genetisk testning av riskalleler för vanliga sjukdomar

Kritisk granskning av tillämpbarheten i kliniken



CAROLINE GRAFF, docent, specialitälkare, Klinisk genetik och geriatrika kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge; institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet caroline.graff@ki.se

MAGNUS NORDEN-SKJÖLD, professor, överläkare, Klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset Solna; institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet magnus.nordenskjold@ki.se

På senare tid har en rad samband mellan sjukdomar och genetiska normalvarianter rapporterats. Förhoppningen är att denna kunskap ska leda till bättre diagnostik och nya behandlingsstrategier. Samtidigt utvecklas billiga test för s k riskalleler, något som bör diskuteras ingående innan de används inom sjukvården. Genetiska test skiljer sig på ett principiellt sätt från flertalet andra laboratorietest, som i regel används för att förklara ett symtom, dvs ställa en diagnos. Genetiska test kan även användas för att fastställa om en frisk person har en medfödd risk för framtida sjukdom.

Denna prediktiva tillämpning av gentest har vi lärt oss att använda för monogent nedärvda sjukdomar, där vissa mutationer medför mycket hög risk. Vi har däremot begränsad erfarenhet av att tolka och använda testning av riskalleler för komplexa genetiska sjukdomar.

Risken med billiga och lättillgängliga test

Det är betydligt enklare och billigare att testa många individer för enstaka normalvarianter i DNA än att identifiera den sjukdomsframkallande mutationen i en enskild släkt med en monogent nedärvd sjukdom. Det finns därmed en risk att billiga och lättillgängliga genetiska test används i onödan och att resultaten misstolkas, vilket medför onödiga kostnader för samhället, till ingen nytta för den enskilda patienten.

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) har uppmärksammat denna utveckling och nyligen antagit nya riktlinjer för molekylärgenetisk testning [1]. Dessutom har U S Government Accountability Office (GAO) uppmärksammat den amerikanska senaten på att gentestning med påföljande tolkning och behandlingsrekommendation finns tillgängligt via diverse Internetföretag med tveksam legitimitet och att dessa sannolikt kommer att bli ännu fler i takt med att nya genetiska forskningsrön publiceras [2].

Vad är genetisk testning?

Alla test som kan fastställa en genetisk komponent vid en sjukdom är »genetiska test«. Man brukar dock begränsa begreppet genetiskt test till analyser utförda på vår arvs massa (kromosom- och DNA-analys) eller RNA. Genetiska test, till skillnad från övriga medicinska test, ger inte bara information om den testade patienten utan ofta också om personens nära anhöriga. Dessutom är ett genetiskt testresultat permanent, dvs en med-

född genetisk variant som bidrar till sjukdom kommer att finnas kvar under hela livet, varför förnyad testning av en person i regel inte är meningsfull.

Diagnostisk testning

Flertalet genetiska test utförs för att fastställa eller utesluta en misstänkt sjukdom, diagnostisk testning. Som exempel kan anges diagnostik av Huntingtons sjukdom på en vuxen individ med typiska neurologiska symtom eller diagnostik av fragil X-syndrom på en pojke med utvecklingsförsening. Diagnostiskt test utförs på ett prov taget på en sjuk person, men resultatet får även konsekvenser för resten av familjen/släkten.

Anlagstestning

Anlagstestning utförs på friska personer som tillhör en familj med en känd sjukdomsorsakande mutation i syfte att bedöma risken att insjukna respektive överföra sjukdomsanlaget till sina barn. Typiska anlagstest finns för monogena sjukdomar där det föreligger ett starkt samband mellan mutationen och sjukdomsrisken (hög penetrans). Som exempel kan återigen Huntingtons sjukdom användas, där vi med näst intill 100 procent säkerhet kan förutsäga att en person med >39 CAG-repetitioner i huntingtingenen kommer att insjukna, medan den som bär på <35 CAG-repetitioner inte har någon risk.

På liknande sätt kan vi betrakta anlagstestning för ärftlig bröstcancer och koloncancer. I ca 40 procent av fallen av ärftlig bröst- och ovarialcancer kan en mutation påvisas i någon av generna BRCA1 eller BRCA2. Kvinnliga anlagsbärare av mutationer i BRCA1/BRCA2 har förhöjd risk att utveckla bröst- och ovarialcancer. Risken ökar från den allmänna befolkningsrisken på knappt 10 procent för kvinnor upp till 80 procent. Många medlemmar i cancerfamiljer upplever ett stort värde av anlagstestning, eftersom utfallet av ett anlagstest kan ligga till grund för om patienten väljer att genomgå omfattande kontrollprogram och preventiva åtgärder för att minska risken för att cancer utvecklas.

Det finns ytterligare en rad exempel där genetisk anlagstestning för monogena sjukdomar är en naturlig del av modern sjukvård. Anlagsbärare för långt QT-syndrom erbjuds förebyg-

SAMMANFATTAT

En strid ström av forskningsrapporter redovisar samband mellan genetiska normalvarianter och risk för vanliga sjukdomar.

Därför finns ett behov av att kritiskt granska tillämpbarheten av genetisk testning för sådana »riskalleler« i klinisk vardag.

Vi menar att sådana test för vanliga sjukdomar ännu inte nått den mognad som man kan kräva av kliniska laboratorieanalyser.

Det fordras därför mer kunskap innan test för riskalleler kan användas i vården.

TABELL I. Livstidsrisken för Alzheimers sjukdom hos 65-åriga män och kvinnor varierar beroende på antalet kända $\epsilon 4$ -riskalleler i APOE. Modifiering efter Liddell et al [12].

APOE-genotyp	Män, procent	Kvinnor, procent
Okänd	6,3	12
Ingen $\epsilon 4$ -allel	4,6	9,3
En $\epsilon 4$ -allel	12	23
Två $\epsilon 4$ -alleler	35	53

gande medicinering eller pacemaker för att minska risken för hjärtrytmrubbningar och anlagsbärare för Marfans syndrom erbjuds särskilda kontrollprogram som förebygger eller upptäcker allvarliga sjukdomsmanifestationer. Om anlagsbärare för multipel endokrin neoplasia typ 2 (MEN2) genomgår förebyggande tyreoidectomi före 8–10 års ålder elimineras risken för medullär tyreoidectocancer. Kontrollprogram med anlagstestning för ärftlig koloncancer (HNPCC) reducerar morbiditet och mortalitet i koloncancer i familjer där sjukdomen tidigare var den vanligaste dödsorsaken.

Genetisk vägledning och information

Anlagstestning föregås av genetisk vägledning med syfte att informera patienten om de möjliga konsekvenserna av testet. Ofta omfattar genetisk vägledning flera samtal som kommunicerar kunskap avseende den misstänkta sjukdomens förlopp, nedärvning, behandlingsalternativ och prognos. Om patienten därefter beslutar sig för ett test erbjuds uppföljande samtal, där patienten får hjälp att tolka testresultatet och stöd i det fortsatta kliniska omhändertagandet. Kärnan i denna kommunikation är att inte vara styrande utan att låta patienten själv fatta ett informerat, autonomt beslut utifrån sina egna personliga förutsättningar. Bilden kompliceras emellertid av att de rent monogena sjukdomarna hör till ovanligheterna. I stället orsakas sjukdomarna av ett spektrum av genetiska komponenter från ovanliga högpenetranta mutationer som orsakar monogena sjukdomar till vanliga lågpenetranta genetiska varianter vid de vanliga folksjukdomarna.

Gentestning vid komplexa genetiska sjukdomar

På senare år har flera genetiska riskfaktorer för de vanliga folksjukdomarna identifierats. Det gäller bl a olika cancerformer, hjärt-kärlsjukdom, diabetes typ 2, Alzheimers sjukdom, reumatoid artrit, Crohns sjukdom, multipel skleros, obesitas och olika psykiatriska tillstånd. Gemensamt för dessa tillstånd är att både miljöfaktorer/livsstil och sannolikt flera olika lågpenetranta genetiska faktorer tillsammans bidrar till etiologin.

Det är fortfarande oklart om dessa tillstånd orsakas av mutationer med hög penetrans i någon av många olika gener, där varje gen utgör endast en liten andel av alla sjukdomsorsakande gener (common disease/rare variant) eller om de orsakas av ett litet antal gener, där vissa normalvarianter med lägre penetrans bidrar till sjukdomen (common disease/common variant) [3]. Vid komplexa sjukdomar är sambandet mellan de bakomliggande genetiska förändringarna och sjukdom svagare än vid de monogena sjukdomarna, och man kan anta att de flesta människor som bär på en sjukdomsframkallande genetisk riskvariant förblir friska. Dessa genetiska varianter kallas riskalleler (susceptibility genes).

Riskalleler

En av de starkaste associationer som finns rapporterad mellan en riskallel och sjukdom är för $\epsilon 4$ -allelen i apolipoprotein E

(APOE) och risken att insjukna i Alzheimers sjukdom [4]. Bärare av $\epsilon 4$ -allelen har en förhöjd risk för Alzheimers sjukdom (upp till tio gånger högre risk) och lägre debutålder jämfört med risken i den allmänna befolkningen. Associationen har bekräftats otaliga gånger och visar att ca 20 procent av all alzheimer kan härledas till APOE $\epsilon 4$.

En nyligen identifierad riskallel för åldersrelaterad makuladegeneration i CFH-genen (complement factor H) bidrar till ca 60 procent av sjukdomsfallen [5]. Det är dock endast i undantagsfall som riskallelen har så stor effekt som vid alzheimer och makuladegeneration. I stället är det vanligare att riskallelen endast utgör en mycket liten del av etiologin och därmed bidrar marginellt till den totala sjukdomsrisken. Under 2007 har flera stora helgenomstudier publicerats, där den mest omfattande påvisade riskalleler för flera folksjukdomar (bipolär sjukdom, Crohns sjukdom, reumatoid artrit, diabetes typ 1 och typ 2, koronarsjukdom och hypertoni) med en riskökningseffekt på endast 1,2–1,5 procent [6].

Kliniskt värde av anlagstestning

Vilket är då det kliniska värdet av genetisk testning för riskalleler? Det är en avsevärd skillnad mellan att bedöma risk för sjukdom hos enskilda individer för monogena sjukdomsorsakande mutationer och att bedöma riskalleler där det enbart finns populationsbaserade risksiffror. APOE-genen och risk för alzheimer är ett illustrativt exempel, och Tabell 1 visar hur livstidsrisken för alzheimer påverkas av APOE-genotyp.

Till skillnad från vid Huntingtons sjukdom, där man efter genetisk testning går från en 50-procentig till en 100- eller 0-procentig risk att insjukna, så finns det ingen APOE-genotyp som med bestämdhet kan utesluta framtida insjuknande vid Alzheimers sjukdom (hälften av alla patienter saknar en $\epsilon 4$ -allel) och ingen genotyp som med absolut visshet kan predicera insjuknande (livstidsrisken för alzheimer för bärare av två kopior av $\epsilon 4$ är mindre än 60 procent).

Risken för att insjukna är dessutom beroende av andra riskfaktorer, som kön, ålder och familjehistoria, varför riskbedömning enbart baserad på APOE-genotyp blir ofullständig och missvisande. I den nyligen publicerade SBU-rapporten för demenssjukdomar framkommer också att det saknas evidens för att APOE-genotypning skulle bidra till att ställa diagnosen alzheimer och att det inte finns evidens för genotypning i differentialdiagnostiskt eller prediktivt syfte [7].

Kännetecken för ett kliniskt värdefullt riskalleltest

Den snabba kunskapsutvecklingen till trots är det ännu för tidigt att använda testning för riskalleler för diagnostik eller prediktion av folksjukdomar. Det är möjligt att patienter i framtiden kan ha klinisk nytta av en genetisk riskprofilering, men där är vi inte i dag. Vi har också dålig kunskap om hur förändrad livsstil eller läkemedel påverkar risken för personer med en viss genetisk konstitution.

Det finns exempel på hur associationen av en riskallel till sjukdom påverkas av livsstil. Således tycks riskökningen för fetma vara betydligt större hos fysiskt inaktiva bärare än hos fysiskt aktiva bärare av samma riskallel [9]. Det är också troligt att olika riskallelers association till en sjukdom är beroende av

»Risken för att insjukna är dessutom beroende av andra riskfaktorer, som kön, ålder och familjehistoria, varför riskbedömning enbart baserad på APOE-genotyp blir ofullständig och missvisande.«

varandra, vilket gör att genotyp-fenotypkorrelationen får stor variation och blir svår att tillämpa på individnivå.

I vissa fall kan dock testning för riskalleler ha ett kliniskt värde. Hemokromatos kan orsakas av två kopior av mutationer i HFE-genen [8]. Således kan det finnas ett värde i att gentesta patienter med den kliniska diagnosen hemokromatos för att komma till klarhet i etiologin, särskilt i ett land som Sverige där en stor andel av hemokromatospatienterna bär på dessa mutationer. Ett positivt testresultat kan då också vara vägledande för övriga familjemedlemmar, eftersom anlagsbärare kan rekommenderas kontroller av serumferritin. Andra exempel är genetiskt betingad känslighet för vissa läkemedel. Testning av HIV-patienter som erhåller långvarig antiretroviral behandling används för att identifiera patienter som löper risk för biverkningar (toxicogenetics) [10].

Oavsett om anlagstestningen avser en monogen eller en komplex genetisk sjukdom ska skälet till testning vara att nytan är större än skadan. Idealfallet för anlagstestning på friska personer är om testet har ett starkt prediktivt värde, om sjukdomen som kan prediceras är allvarlig och om prevention kan leda till att sjukdomen helt hindras från att uppkomma [11]. Så är fallet vid vissa ärftliga tumörsjukdomar, där man kan erbjuda anlagsbärare effektiv förebyggande behandling samtidigt som de släktingar som inte bär släktens mutation kan få ett lugnande besked och slippa kontrollprogram.

En bärande tanke i de nyligen antagna riktlinjerna från OECD var att innan genetisk testning genomförs ska genetisk vägledning erbjudas för att informera om testets karaktär, begräns-

»Oavsett om anlagstestningen avser en monogen eller en komplex genetisk sjukdom ska skälet till testning vara att nytan är större än skadan.«

ningar och nytta för individen och dess släktingar [1]. För folksjukdomar är denna nytta ännu inte klarlagd. Vid Alzheimers sjukdom är sambandet mellan testresultat och faktisk risk låg, och dessutom finns ingen behandling att erbjuda de som har $\epsilon 4$ -allelen i APOE. Detta är bakgrunden till SBUs ställningstagande att testning av riskalleler vid Alzheimers sjukdom saknar kliniskt värde. Samma resonemang gäller för i stort sett alla nyligen påvisade samband mellan vanliga sjukdomar och riskalleler:

- Det prediktiva värdet är lågt för alla de samband som rapporterats.
- Inget genetiskt test är tillräckligt specifikt för att fungera som diagnostiskt hjälpmedel vid någon folksjukdom.
- Vi har ännu inga specifika och effektiva förebyggande åtgärder att erbjuda de personer som har en viss genetisk konstitution.

Innan dessa förhållanden ändras har testning för riskalleler vid folksjukdomar ingen plats i sjukvården. Vi ser dock med tillförsikt fram emot att vi i framtiden får möjlighet att tillämpa de nya forskningsfynden i klinisk vardag till att skraddars behandling och prevention.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing; 2007. <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>
2. Nutrigenetic testing: tests purchased from four web sites mislead consumers. 2006. GAO report number GAO-06-977T <http://www.gao.gov/new.items/d06977t.pdf>
3. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet.* 2001;17:502-10.
4. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993; 261:921-3.
5. Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006;15:2784-90.
6. 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.
7. Demenssjukdomar. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: SBU; 2006. http://www.sbu.se/Files/Content0/publikationer/1/Demens_sammanfattning.pdf
8. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996;13:399-408.
9. Andreassen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, et al. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes.* Epub 2007. doi: 10.2337/db07-0910 Oct 17
10. Tarr PE, Telenti A. Toxicogenetics of antiretroviral therapy: genetic factors that contribute to metabolic complications. *Antivir Ther.* 2007;12:999-1013.
11. Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ.* 2001;322:1052-6.
12. Liddell MB, Lovestone S, Owen MJ. Genetic risk of Alzheimer's disease: advising relatives. *Br J Psychiatry.* 2001;178:7-11.