



Elisabeth Widén ja Samuli Ripatti

## Sepelvaltimotautiriskin arviointi genomitietoa hyödyntämällä

Viime vuosien tieteellisen kehityksen ansiosta on tullut mahdolliseksi suunnitella sairauksien ehkäisy ja hoito yksilöllisesti ihmisen koko perimästä saatavan tiedon perusteella. Esimerkiksi sepelvaltimotaudin osalta on tunnistettu kymmeniä sairastumisriskiin vaikuttavia perimän alueita. Sekä suomalaisten että kansainvälisten pitkittäistutkimusten perusteella sepelvaltimotautiriskin arviointi paranee merkittävästi, mikäli arvio perustuu sekä näihin vastikään tunnistettuihin perinnöllisiin että jo pitkään tunnettuihin tavanomaisiin riskitekijöihin, kuten ikään, sukupuoleen, tupakointiin, verenpaineeseen ja seerumin lipidipitoisuuksiin. Esittelemme viimeaikaista tutkimusta genomitiedon tuomista vanhojen riskitekijöiden rinnalle kansantautien riskien arvioinnissa ja käytämme esimerkkinä sepelvaltimotautia. Esittelemme myös kehittämämme työkalun KardioKompassin, joka hyödyntää laajamittaisesti yksilön perinnöllisiä ominaisuuksia sepelvaltimotautiriskin arvioimiseksi yhdistämällä niitä tavanomaiseen terveystietoon. Pohdimme myös sitä, miten seuraavan sukupolven yksilöllistetyt riskimittarit voivat edistää terveyttä.

Vuosittain noin 23 000 suomalaista sairastuu sydäninfarktiin, ja heistä jopa 6 000 kuolee ennen hoitoon pääsyä (1,2). Vaikka sairastumisriskiä voidaan pienentää lääkinnällisin keinoin ja elintapamuutoksin, yli puolelle potilaista sydänkohtaus tulee yllätyksenä, koska nykyiset riskimittarit ovat puutteellisia ja epätarkkoja. Uusien ja tarkempien riskimittarien tarve on suuri.

Yksittäisten suurivaikutteisten geneettisten varianttien testaaminen on ollut terveydenhoidon arkipäivää jo pitkään. Silloin kun yksittäiseen testattavaan varianttiin liittyy suuri riski ja penetranssi sekä kiistaton näyttö tautia aiheuttavasta vaikutuksesta, on testin tulkinta yksinkertaista ja hoitopäätöksen tekeminen helppoa. Sen sijaan monitekijäisten kansantautien ehkäisyssä genomitiedon rooli on ollut vähäinen. Terveystarkastuksissa on keskitytty elintapojen, lihavuusmittarien sekä lipidi- tai verenpaine- arvojen käyttämiseen tautiriskien arvioinnissa. Tavanomaiset riskimittarit, esimerkiksi FINRISKI-laskuri tai HeartScore-laskuri, perustuvat tyyppillisesti iän, sukupuo-

len, sukuhistorian, tupakoinnin, verenpaineen ja dyslipidemian tuomaan yhteisriskiin (3,4). Kuitenkin sepelvaltimotaudin ja monen muun kansantaudin riskinvaihtelusta vain osan selittävät perinteiset riskitekijät, ja huomattava osa erityisesti nuorista suuren riskin henkilöistä jää tunnistamatta. Lisäksi kokonaisriski on osittain perinnöllisten tekijöiden määräämä, kuten tavanomaiset riskitekijätkin. Kun puolet sairastumisriskin vaihtelusta johtuu perimän eroista ja sairastumisriskiin liittyvä perinnöllinen rakenne on alkanut selvitä, avautuu genomi-variaatioiden määrittämisen kautta uusia mahdollisuuksia rakentaa tehokkaampia ehkäisevän molekyyli- lääketieteen toimintatapoja sairauden ehkäisyyn tukemiseksi (5).

Monitekijäisten tautien genetiikka otti aimo harppauksen, kun reilut kymmenen vuotta sitten mikrosiruteknologia mahdollisti satojentuhansien geenimerkkien samanaikaisen määrittämisen edullisesti ja tarkasti. Edullinen hinta mahdollisti suurten potilas- ja väestöaineistojen geneettisen profiloinnin ja riittävän tilastollisen voiman tautiriskiä suurentavien tai

pienentävien alleelien tunnistamiseen. Nopeassa tahdissa tunnistettiin tuhansia tautiriskejä muokkaavia perimän alueita, löydettiin uusia biologisia reittejä perimästä taudin ilmaantumiseen ja opittiin uutta monien tautien ja ominaisuuksien yhteisistä geneettisistä alttiuksista. Uudet laajat eksomi- ja koko genomien sekvensointiprojektit ovat lisänneet tietämystä myös harvinaisempien variaatioiden roolista monitekijäisissä sairauksissa.

Reilun kymmenen viime vuoden aikana on genomilaajuisin assosiaatiotutkimuksin tunnistettu valtava määrä tautiriskeihin yhdistyviä perimän alueita. Esimerkiksi tällaisia sepelvaltimotautiin liittyviä alueita tunnetaan jo monia kymmeniä ja lipidipitoisuuksiin liittyviä liki parisataa (6,7,8). Vaikka genomien alueet yksittäin selittävät tautirisken vaihtelusta vain pienen osan, yhdessä nämä lukuisat alueet ja niillä sijaitsevat DNA:n variaatiot selittävät jo monen taudin riskin vaihtelusta merkittävän osan. Tämä on motivoinut tutkimusryhmiä kehittämään tilastollisia malleja, joilla genomista mitattua riskiä voitaisiin tuoda laajamittaisesti tavanomaisten terveystarkastuksissa mitattavien riskitekijöiden rinnalle ja avuksi tunnistamaan henkilöitä, joiden sepelvaltimotautiriski on suuri ja joiden riskiä voitaisiin eri toimin pienentää.

## Sepelvaltimotautiriskiin vaikuttavat genomivariantit ja riskialgoritmit

Monitekijäisen sairauden riski muodostuu jopa tuhansista DNA-variaatioista. Riskin mittaamisen ja merkityksen tulkitsemisen edellytyksiä ovatkin valmius laajamittaisiin koko genomien kattaviin laboratoriomäärityksiin, tilastolliset mallit perinnöllisen riskin vaikutuksen arvioimiseksi yhdessä elintapojen aiheuttamien riskitekijöiden kanssa sekä joustavat sähköiset palvelut riskitulosten visualisoimiseksi ja riskituloksista kommunikoinnin helpottamiseksi. Tämän lisäksi keskeinen edellytys luonnollisesti on, että terveydenhuollon ammattihenkilöstöllä on riittävät ja ajantasaiset tiedot genomitiedosta ja sen hyödyntämisen mahdollisuuksista. Sepelvaltimotauti on ensimmäisiä kansantauteja, jossa tähän mennessä tunnistettujen riskivariant-

tien tuoma lisätieto mahdollistaa merkittävästi tarkemman arvion yksilön sairastumisriskistä kuin nykyiset riskimittarit. Käynnissä olevassa GeneRISK-tutkimushankkeessa pyritään rakentamaan ja testaamaan esimerkkejä genomitietoa hyödyntävistä toimintamalleista sepelvaltimotaudin kokonaisriskin määrittämiseksi ja sairauden ehkäisemiseksi (9).

Toistaiseksi on tunnistettu kuutisenkymmentä sepelvaltimotaudin riskiä muokkaavaa genomia aluetta. Näiden perimän alueiden käyttöä tautirisken ennustamisessa on testattu sekä erikseen että geenitestipaneelin muodossa. Geenitestipaneelit on tyypillisesti rakennettu siten, että kustakin genomien lokuksesta on poimittu tautiriskiin vahvimmin liittyvä geenimerkki ja kullekin henkilölle summataan hänen kantamiensa riskivarianttien määrä niin, että painotetaan kutakin varianttia sen riskivaikutuksen koolla. Toisin sanoen, henkilön ”i” riskipistemäärä lasketaan tyypillisesti käyttämällä kaavaa

$$R_i = \log(OR_1) \times g_{i1} + \log(OR_2) \times g_{i2} + \log(OR_3) \times g_{i3} + \dots + \log(OR_k) \times g_{ik}$$

jossa  $g_{ki}$  on riskialleelien lukumäärä (0, 1 tai 2 kpl) geenimerkki  $g_k$ :ssa henkilöllä i ja  $\log(OR_k)$  on geenimerkki  $g_k$ :n logaritmuunnettu kerroinsuhde (OR).

Tällaisten geneettisten riskipistemäärien on osoitettu ennustavan taudin ilmaantumista ja tuovan lisäinformaatiota riskiarvioihin myös tavanomaisten riskitekijämittausten, kuten verenpaineen ja kolesterolimittausten rinnalle (10,11). Esimerkiksi FINRISKI-tutkimuksessa osoitettiin, että riskipistemääräjakauman ylimässä viidenneksessä olevilla henkilöillä on yli 4,5-kertainen riski sairastua sepelvaltimotautiin verrattuna alimpaan viidennekseen riippumatta siitä, kuinka vakavat henkilön tavanomaiset sepelvaltimotaudin riskitekijät olivat (3).

Uusimpiin, genomista laskettaviin riskipistemääriin lasketaan kymmentuhansien geenimerkkien vaikutus, ja ne ovat tuntuvasti aiempia geneettisiä riskipistemääriä tarkempia (12). Sairauden ehkäisyn näkökulmasta niiden kenties tärkein anti on kyky tunnistaa henkilöitä, joiden riski on suuri, mutta sitä ei nykyisillä mittareilla havaita. Käytännössä yksilön ris-



**KUVA 1.** KardioKompassi on internetpohjainen genomitietoa hyödyntävä riskilaskuri, jolla arvioidaan yksilön riskiä sairastua iskeemiseen valtimotautiin. Yksilön sairastumisriskiä esitetään laskurissa usealla eri tavalla. Siinä näytetään kokonaisriski sairastua sepelvaltimotautiin tai saada aivohalvaus, sekä sepelvaltimotautiriskin kehityksen funktiona. Tämän lisäksi käyttäjä voi muuttaa riskitekijöiden arvoja ja siten testata, miten hänen riskinsä kehittyisi elintapamuutosten vaikutuksesta.

kin arvioiminen tapahtuu riskilaskurin avulla, joka mahdollistaa kokonaisriskin visualisoinnin helposti ymmärrettävällä tavalla. Yhdessä Sitran kanssa olemme pilotoineet internetpohjaisen genomitietoa hyödyntävän laskurin KardioKompassin, jonka avulla yksilön sepelvaltimotautiriski arvioidaan sekä tavanomaisten että perinnöllisten riskitekijöiden perusteella (KUVA 1) (13). KardioKompassi mahdollistaa genomitiedon palauttamisen helposti ymmärrettävässä muodossa kansalaisille tai terveydenhoidon ammattilaisille. GeneRISK-tutkimuksessa testataan sen avulla genomitietoon perustuvan riskiarvion palauttamista tavanomaisen riskiarvion rinnalla 10 000 tutkittavalle (9).

Dyslipidemioiden Käypä hoito -suositus ohjeistaa aloittamaan ateroskleroosin ja siitä joh-

tuvien valtimotautien ehkäisevän hoidon, mikäli potilaan sairastumisriski todetaan suureksi (14). Ensisijaisesti suositellaan elintapahoitoa. Lääkehoitoa suositellaan, mikäli kokonaisriski jää suureksi elintapamuutosten toteuttamisen jälkeen. Mielenkiintoinen kysymys onkin, voidaanko elintapamuutoksella tai statiinilääkityksellä vaikuttaa riskiin, jos perinnöllinen riskipistemäärä on suurentunut. Asiaa on toistaiseksi tutkittu melko vähän, mutta julkaistut raportit viittaavat siihen, että sekä elintapojen että statiinilääkityksen sairastumisriskiä pienentävä vaikutus saavutetaan myös silloin, kun potilaan perinnöllinen alttius on suuri. Etenevien satunnaistettujen tutkimusten avulla on myös osoitettu statiinilääkityksen vähentävän sepelvaltimotautitapahtumia tehokkaimmin, jos pe-

rinnöllinen riski on suuri (15). Vielä tuoreemmassa julkaisussa selvitettiin, miten elintavat vaikuttavat potilaiden sairastumisriskiin, kun perinnöllinen riski on suuri (16). Tutkimuksessa osoitettiin, että terveellisillä elintavoilla oli mahdollista vähentää riskiä 50 % huolimatta voimakkaasta perinnöllisestä alttiudesta. Näiden tutkimusten valossa näyttäisi siltä, että sepelvaltimotaudin perinnöllisen riskiprofilin määrittämisestä todellakin on välitöntä hyötyä potilaalle. Ensinnäkin genomitieto mahdollistaa täsmällisen riskinarvioinnin, ja toiseksi jo käytössä olevilla ehkäisevillä hoidoilla on mahdollista pienentää kaikkien potilaiden sairastumisriskiä.

## Familiaalinen hyperkolesterolemia

Vaikka yksilön riski sairastua sepelvaltimotautiin yleensä onkin monen pienen tekijän summa, on tilanteita, joissa yksittäisten riskitekijöiden painoarvo yksinään on huomattava. Esimerkiksi familiaalisen hyperkolesterolemian (FH) yhteydessä potilaiden LDL-kolesteroli-pitoisuudet ovat suurentuneet jo varhaislapsuudesta alkaen. Hoitamattomien potilaiden riski sairastua sepelvaltimotautiin nuorena saattaa olla jopa 13-kertainen muuhun väestöön verrattuna (17). FH:n diagnoosi on kliininen, ja se pyritään varmistamaan DNA-testien avulla. Nämä kattavat yleensä vähintään kolme kandidaattigeeniä (*LDLR*, *APOB* ja *PCSK9*). Sairautta aiheuttava geenimuutos löytyy tavallisimmin *LDLR*-geenistä, jossa on kuvattu yli 1 200 FH:hon liittyvää vallitsevasti periytyvää mutaatiota. Suomeen on rikastunut viisi FH:ta aiheuttavaa LDL-reseptorin valtamutaatiota, joiden arvioitu esiintyvyys on noin 1/500 (18,19).

Näyttäisi kuitenkin siltä, että FH:n molekyylogeneettinen tausta on luultua monimuotoisempi ja taudin esiintyvyys aiempia arvioita suurempi, jopa 1/200 (20). Tämä tarkoittaa sitä, että Suomessa saattaa olla 27 000 FH-potilasta yhtäaikaan, kun LDL-reseptorin valtamutaatioiden kantajia on vain 10 000. Liki 60 %:lla Suomen FH-potilaista taudin molekyylogeneettinen tausta näyttäisi siis olevan tuntematon. Myös kansainvälisten tutkimusten mukaan noin puolelta FH-potilaista ei löydy sairautta

## Ydinasiat

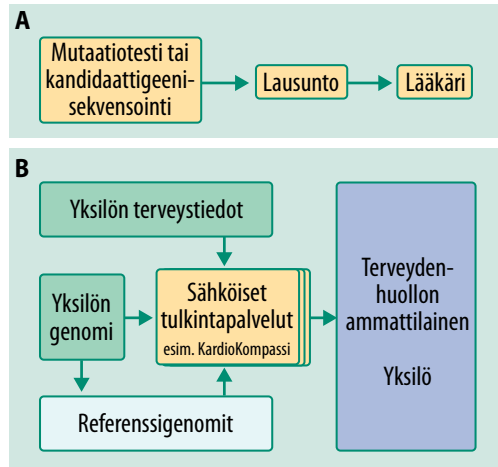
- ▶ Yli puolelle potilaista sydänkohtaus tulee yllättäen, koska nykyisin käytössä olevat riskimittarit ovat puutteellisia.
- ▶ Yksilön genomivaihtelun huomioiminen sepelvaltimotaudin tavanomaisten riskien lisäksi parantaa sairastumisriskin arviointia merkittävästi.
- ▶ KardioKompassi-sovellus hyödyntää laajasti yksilön perinnöllistä profiilia ja yhdistää sitä tavanomaiseen terveystietoon sekä helpottaa tiedon välittämistä potilaalle ja lääkärille.
- ▶ Osan sepelvaltimotaudin perinnöllisistä riskitekijöistä, kuten familiaalista hyperkolesterolemiaa aiheuttavien mutaatioiden, vaikutus on suuri, jolloin kantaja altistuu varhain puhkeavalle sepelvaltimotaudille.
- ▶ Genomitieto auttaisi merkittävästi näiden potilaiden tunnistamisessa sekä heidän ja lähisukulaistensa sepelvaltimotaudin ehkäisyssä.

selittävää mutaatiota (20). Osalla saattaa olla vaikutukseltaan suuria mutaatioita toistaiseksi tunnistamattomissa aiheuttajageeneissä. Toisaalta osa mutaationegatiivisista FH-potilaista kantaa suurta määrää suuren kolesteroli-pitoisuuteen liittyviä vaikutukseltaan pieniä genomivariantteja (21). Siksi FH:n kliinisen taudinkuvan taustalla saattaa olla myös polygeeninen alttius.

Sepelvaltimotaudin riskin arvioinnissa on syytä pyrkiä tunnistamaan kaikki FH:ta sairastavat potilaat. Koska FH-potilaiden LDL-kolesteroli-pitoisuus on perinnöllisen alttiuden vuoksi varhaislapsuudesta alkaen suurentunut, heidän sepelvaltimotauriskinsä on suurempi kuin muun väestön, jonka LDL-kolesteroli-pitoisuus on vastaava (22). Tämä johtuu siitä, että väestössä hyperkolesterolemia ilmaantuu tyypillisesti keski-ikässä, jolloin elinaikainen altistus suurelle LDL-kolesteroli-pitoisuudelle

on heillä vähäisempi. Mikäli FH-potilaan sepelvaltimotauririskiä arvioidaan sellaisen laskurin avulla, joka ei huomioi FH-diagnoosia, on selvää, ettei riskiarvio ole tällöin luotettava. Haasteena kuitenkin on, että FH-potilaiden tunnistaminen on vaikeaa ja heidän LDL-kolesterolipitoisuutensa saattaa vaihdella huomattavasti. Hiljattain julkaistussa laajassa yhdysvaltalaisutkimuksessa FH-diagnosi varmennettiin eksomisekvensoinnin avulla, ja vain neljännes FH-mutaation kantajista täytti taudin kliiniset kriteerit (23). Vaikka mutaation kantajien sepelvaltimotaudin riski olikin merkittävästi suurentunut, vain 55 %:lla heistä oli vaikea hyperlipidemia (LDL-kolesterolipitoisuus yli 5 mmol/l). Myös omat alustavat tutkimuksemme GenerISK-hankkeessa viittaavat siihen, ettei FH:ta tunnisteta. Olemme tutkineet 4 570 keski-ikäistä henkilöä, ja vain yhdellä heistä oli aikaisemmin diagnosoitu FH, vaikka esiintyvyyssarvioiden mukaan FH olisi pitänyt olla 23:lla. Noin 5 % tutkimuskohortista sairastaa vakavaa hyperkolesterolemiaa (LDL-kolesterolipitoisuus yli 5 mmol/l), ja heistä joka neljännellä on varhaista sepelvaltimotautia sairastava sukulainen. Mutaatiotestausta on tähän mennessä tehty noin sadalle vakavaa hyperkolesterolemiaa sairastavalle tutkimushenkilölle. Heidän joukostaan ei ole löytynyt yhtään LDL-reseptorin valtamutaation kantajaa.

FH on hyvä esimerkki siitä, että tarvitaan paitsi tutkimusta perinnöllisten sairauksien molekyyliastausta selvittämiseksi, myös joustavia käytäntöjä tutkimuksen ja kliinisen työn integroimiseksi. Suomalaisen väestön geneettisen vaihtelun kattavat referenssitietokannat ovat genomivariaation tulkinnan tukipylväs, ja uusien mutaatioiden kliinisen merkityksen selvittämiseksi tarvitaan potilas- ja genomitietoja yhdistäviä kansallisia rekistereitä. Suomessa on erittäin hyvät lähtökohdat rakentaa FH:n molekyyliastausta selvittämistä ja FH:ta sairastavien tehokasta tunnistamista tukeva tietoverkko, ja olemmekin käynnistäneet ensimmäiset tähän tähtäävät pilottihankkeet. Suomalaista genomivariaatiota kuvaava SISu-tietokanta, biopankit sekä suunnitteilla oleva kansallinen genomikeskus luovat tällekin kehitykselle kantavan perustan (24,25).



KUVA 2. Vanha (A) ja uusi tapa (B) hyödyntää genomitietoa terveydenhuollossa.

## Lopuksi

Sydän- ja verisuonitautien ehkäisyssä Suomi on ollut johtava esimerkki Pohjois-Karjala-projektista lähtien. Tässä sairauksien ehkäisemistyössä riskitekijöiden mittaaminen ja suuriin riskitekijäarvoihin puuttuminen erityisesti elintapamuutoksin on ollut menestyksen takana. Terveiden elintapojen edistäminen koko väestön tasolla on ollut tärkeitä, mutta myös FINRISKI-laskurin ja muiden riskinarviointityökalujen kehittäminen kaikille avoimiksi verkkotyökaluiksi on tuonut riskinarvioinnin kaikkien saataville ja osaksi Käypä hoito -suosituksia.

Uuden genomitiedon integroiminen mukaan sairauksien ehkäisytyöhön edellyttää sekä palveluiden kehittämistä genomitiedon tuottamiseksi että seuraavan sukupolven riskilaskureiden liittämistä osaksi terveydenhoidon rutiineja (KUVA 2). On kuitenkin vielä epäselvää, miten hyvin sepelvaltimotaudin ehkäisyyn kehitetyt riskilaskenta-algoritmit soveltuvat muiden kansantautien riskien arviointiin. Tiedon ja osaamisen karttuessa genomitieto saadaan vaiheittain paitsi osaksi suomalaisen terveydenhoidon arkea, myös yhdeksi mahdolliseksi kansainväliseksi kasvu- ja ventialaksi. ■

## KIRJALLISUUTTA

1. Sydäninfarktin diagnostiikka. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 3.1.2014]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
2. Sydän- ja verisuonitautirekisteri [verkkotietokanta]. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen verkkotietokanta. [www.thl.fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautirekisteri](http://www.thl.fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautirekisteri).
3. Kansallinen FINRISKI-tutkimus [verkkotietokanta]. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tutkimus. [www.thl.fi/fi/tutkimus-ja-asiantuntijatyo/vaestotutkimukset/finriski-tutkimus](http://www.thl.fi/fi/tutkimus-ja-asiantuntijatyo/vaestotutkimukset/finriski-tutkimus).
4. HeartScore: the interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke [verkkotietokanta]. [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org).
5. Wienke A, Holm NV, Skytthe A, Yashin AI. The heritability of mortality due to heart diseases: a correlated frailty model applied to Danish twins. *Twin Res* 2001;4: 266–74.
6. Nikpay M, Goel A, Won HL, ym. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;47: 1121–30.
7. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, ym. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466:707–13.
8. Surakka I, Horikoshi M, Mägi R, ym. The impact of low-frequency and rare variants on lipid levels. *Nat Genet* 2015;47:589–97.
9. GeneRISK: Genomeista terveyttä -hanke [verkkodokumentti]. [www.generisk.fi](http://www.generisk.fi).
10. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, ym. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010; 376:1393–400.
11. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, ym. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:2261–6.
12. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, ym. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2016;37:3267–78.
13. Ripatti S, Widén E. Kardiokompassi yhdistää perimän ja perinteiset riskitekijät sepelvaltimotautiin ehkäisyssä. *Duodecim* 2016;132:897–9.
14. Dyslipidemia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 8.4.2013]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
15. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, ym. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;385:2264–71.
16. Khera AV, Emdin CA, Drake I, ym. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med* 2016;375: 2349–58.
17. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, ym. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–90.
18. Lahtinen AM, Havulinna AS, Jula A, ym. Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. *Atherosclerosis* 2015;238:64–9.
19. Vuorio AF, Aalto-Setälä K, Koivisto UM, ym. Familial hypercholesterolaemia in Finland: common, rare and mild mutations of the LDL receptor and their clinical consequences. Finnish FH-group. *Ann Med* 2001;33:410–21.
20. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3956–64.
21. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, ym. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013;381:1293–301.
22. Khera AV, Won H-H, Pelolos GM, ym. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2578–89.
23. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, ym. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science* 2016;354. DOI 10.1126/science.aaf7000.
24. Sequencing Initiative Suomi (SISu) [verkkotietokanta]. [www.sisuproject.fi](http://www.sisuproject.fi).
25. Parempaa terveyttä genomitiedon avulla: kansallinen genomistrategia. Työryhmän ehdotus. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 24/2015.

## ELISABETH WIDÉN, LT, dosentti

Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM)

## SAMULI RIPATTI, FT, professori

Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM)  
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

## SIDONNAISUUKSET

Elisabeth Widén: Ei sidonnaisuuksia

Samuli Ripatti: Ei sidonnaisuuksia

## SUMMARY

### Assessment of multifactorial coronary artery disease by utilizing genomic data

The scientific advances in the past few years have enabled individualized prevention and treatment of diseases on the basis of genome-wide information. For example, dozens of genomic regions affecting the risk for coronary artery disease have been identified. Both Finnish and international longitudinal studies show that the risk assessment of coronary artery disease can be significantly improved if the estimate is based both on the newly discovered hereditary risk factors and the long-recognized traditional risk factors, e.g. age, gender, smoking, blood pressure, and serum lipid levels. In this review, by using coronary artery disease as an example, we present recent research aiming at enhancing the use of genome information in combination with traditional risk factors for the assessment of the risk for common disease of public health importance. We introduce the Kardiokompassi tool, developed by us, which comprehensively utilizes the genetic profile of an individual in combination with conventional health information to assess the risk for coronary artery disease. We also discuss the prospects and opportunities provided by the newly developed next-generation risk prediction tools to promote health.”