

نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک: فرصت‌ها و چالش‌ها

مینا نجفی پور^۱، ضحی کمالی^{۱،۲}، سعید احمد واعظ^{۱،۲}

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: از انجام نخستین مطالعه‌ی همبستگی سراسر ژنومی در سال ۲۰۰۷ میلادی تاکنون، محتوای ژنتیکی چندین میلیون نمونه‌ی انسانی بررسی و هزاران واریانت ژنتیکی دخیل در بروز بیماری‌های گوناگون شناسایی شده است. ترکیب واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با یک بیماری، تحت عنوان «نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک»، می‌تواند بیانگر بخشی از آمادگی ژنتیکی افراد برای ابتلا به بیماری‌ها باشد.

روش‌ها: در این مقاله سعی داریم با بررسی منابع علمی موجود با ژنومیکس بیماری و توسعه‌ی نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک از نتایج مطالعات ژنومی آغاز کرده و خلاصه‌ای از روند توسعه نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک، جایگاه کنونی آن در تحقیقات و فراتر از آن با ارائه‌ی مثال‌های واقعی، چالش‌ها و چشم‌انداز آینده این فناوری در کاربردهای بالینی و سلامت عمومی ارائه دهیم.

یافته‌ها: پیشرفت‌های مداوم در توسعه‌ی نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک، پتانسیل چشمگیری برای بهبود پیش‌بینی، غربالگری، تشخیص زودهنگام و پیش‌آگهی بیماری‌ها فراهم کرده و می‌تواند نقشی مؤثر در تحقق پزشکی شخص‌محور و بهینه‌سازی استراتژی‌های نظام سلامت ایفا کند. با این حال، چالش‌هایی مانند نیاز به داده‌های ژنوتیپی بزرگتر و درک عمیق‌تر ابعاد اخلاقی و اجتماعی وجود دارند. با ادامه‌ی تحقیقات و رفع این موانع، آینده این فناوری در پزشکی امیدوارکننده به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری: افزایش کمیت و کیفیت داده‌های ژنوتیپی و ارائه‌ی راه‌حل‌های نوآورانه می‌تواند به رفع چالش‌های فنی و اخلاقی - اجتماعی کمک کند. با رفع این موانع، نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک پتانسیل تبدیل شدن به روشی قابل اعتماد برای پیش‌بینی و پیشگیری از بیماری‌ها را دارد. امید است با پیشرفت‌های مستمر و بیشتر، نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک بتواند به ابزاری کارآمد و قابل اعتماد برای پیش‌بینی و در نتیجه پیشگیری از بیماری‌ها تبدیل شود.

واژگان کلیدی: استعداد ژنتیکی برای بیماری؛ مطالعات همبستگی سراسر ژنومی (GWAS)؛ نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک؛ پزشکی دقیق

ارجاع: نجفی پور مینا، کمالی ضحی، واعظ سعید احمد. نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک: فرصت‌ها و چالش‌ها. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۲۹): ۱۰۷۶-۱۰۸۷.

مقدمه

بینانه‌تری نسبت به پیچیدگی این دسته از بیماری‌ها ترسیم کنیم. سپس میزان تأثیر عوامل ژنتیکی را نسبت به کلیه عوامل تأثیرگذار بر این بیماری‌ها تحت عنوان میزان «وراثت‌پذیری» (Heritability) بیماری‌های پیچیده بررسی کرده و نمایی از نقش این عوامل را در ساختار ژنتیکی بیماری‌های مولتی‌فاکتوریال ترسیم می‌کنیم. در بخش بعدی با معرفی روش‌شناسی (Methodology) ابداع شده برای کشف ساختار ژنتیکی به نام «مطالعات همبستگی سراسر ژنومی» (Genome-Wide Association Studies) GWAS به یافته‌های این مطالعات در ارتباط با بیماری‌های مولتی‌فاکتوریال می‌پردازیم. در نهایت نیز با توصیف فناوری نمره خطر پلی‌ژنیک (Polygenic Risk Score) PRS، و با ارائه‌ی نمونه‌هایی از

بروز بیماری‌ها در افراد معمولاً ناشی از تأثیر تجمعی و متقابل حساسیت ژنتیکی و عوامل محیطی است که به طور کلی تحت عناوینی همچون سبک زندگی، رفتار، مواجهه‌ی شغلی یا محیطی و سایر شرایط بهداشتی تعریف می‌شوند. در این نوشتار بر نقش عوامل ژنتیکی در بروز بیماری‌ها تمرکز کرده و امکان پیش‌بینی (و در نتیجه پیشگیری از) بیماری‌ها را با بهره‌گیری از اطلاعات ژنتیکی فرد و روش‌های موجود بررسی می‌کنیم.

در این راستا، ابتدا ژنتیک «بیماری‌های پیچیده» یا به اصطلاح مولتی‌فاکتوریال را، با بیماری‌های ژنتیک مندلی مقایسه کرده تا دید واقع

۱- گروه بیوانفورماتیک، دانشکده‌ی فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- واحد ژنتیک اپیدمیولوژی و بیوانفورماتیک، گروه اپیدمیولوژی، مرکز پزشکی دانشگاهی گرونینگن، دانشگاه گرونینگن، گرونینگن، هلند.

نویسنده‌ی مسؤول: سعید احمد واعظ؛ گروه بیوانفورماتیک، دانشکده‌ی فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: ahmad.vaez@gmail.com

به‌طور تقریبی یک زن از هر هشت زن را در طول زندگی درگیر می‌کند (با شیوع ۱۲/۹ درصد). دو مورد از شناخته‌شده‌ترین جهش‌های ژنی با نفوذ (Penetrance) متوسط تا بالا، در ژن‌های *BRCA1* و *BRCA2* رخ می‌دهد. خطر مطلق ابتلا به سرطان پستان در افراد حامل جهش پاتوژنیک در ژن *BRCA1* بین ۵۵ تا ۸۵ درصد و در ژن *BRCA2* بین ۴۵ تا ۶۹ درصد برآورد شده است. این در حالی است که خطر مطلق این بیماری در جمعیت عمومی ۱۲/۹ درصد است. به بیان دیگر، افراد حامل جهش‌های پاتوژنیک در این دو ژن، ۷ تا ۱۰ برابر برای *BRCA1* و ۵ تا ۶ برابر برای *BRCA2* بیشتر در معرض ابتلا به سرطان پستان قرار دارند که افزایشی قابل توجه است (۳).

جدول ۱. میزان وراثت‌پذیری حاصل از مطالعات دوقلوها برای چند

بیماری و صفت شایع

| میزان وراثت‌پذیری (درصد) | صفت/بیماری |
|--------------------------|-------------------------------|
| ۸۷-۹۳ | قد (۳۳) |
| ۶۸-۹۰ | زنان |
| ۶۵-۸۴ | مردان |
| ۶۴-۷۹ | زنان |
| ۸۸ | دیابت (۳۵) |
| ۶۴ | دیابت (۳۶) |
| ۵۷ | بیماری عروق کرونر (۳۷) |
| ۶۵ | زنان |
| ۴۲ | سیستولی |
| ۴۰ | دیاستولی |
| ۵۰ | C-reactive protein (CRP) (۳۹) |
| ۴۸ | آلزایمر (۴۰) |
| ۳۴ | پارکینسون (۴۱) |
| ۷۱ | اختلالات طیف اوتیسم (۴۲) |
| ۳۷ | افسردگی ماژور (۴۳) |
| ۸۱ | اسکیزوفرنی (۱۴) |
| ۴۰-۷۰ | استئوآرتریت (۴۵) |
| ۶۰ | آرتریت روماتوئید (۴۶) |
| ۶۰ | آسم (۴۷) |
| ۷۶-۲۵ | بیماری MS |
| ۴۲ | سرطان پروستات (۴۸) |
| ۲۷ | سرطان پستان (در زنان) (۴۸) |
| ۳۵ | سرطان کولورکتال (۴۸) |

از سوی دیگر، تخمین زده می‌شود که ۱۵ تا ۳۰ درصد موارد سرطان پستان در جمعیت ارثی بوده (با به اصطلاح وراثت‌پذیری بیماری بین ۱۵ تا ۳۰ درصد است) و ناشی از انتقال عوامل ژنتیکی زمینه‌ای هستند. با این حال، مجموع افراد حامل جهش‌های پاتوژنیک

کاربرد آن در مدیریت بیماری‌های رایج کنونی، امکان و تأثیر به کارگیری آن در راستای پزشکی شخص-محور یا پزشکی دقیق را تحلیل می‌کنیم.

بیماری‌های مندلی در مقابل بیماری‌های پیچیده

در برخی از اختلالات پزشکی مانند زالی، آنمی داسی شکل و تالاسمی، فقط تغییر در یک ژن برای ابتلا به بیماری کافی است. در مقابل، بیماری‌ها و اختلالات شایع مانند پرفشاری خون، دیابت نوع ۲ و بیماری عروق کرونر قلب، به عنوان پلی ژنیک شناخته می‌شوند. به این معنا که صدها یا حتی هزاران ژن یا واریانت ژنتیکی در ابتلا به بیماری نقش ایفا می‌کنند. واریانت ژنتیکی در واقع تفاوت در ترتیب، تعداد، و نوع بازهای آلی (A, C, T, G) در یک مکان خاص از مولکول DNA در بین افراد است. حالت‌های مختلف یک واریانت بین افراد جمعیت به عنوان ال‌های واریانت شناخته می‌شوند (۱، ۲). این سؤال که عوامل ژنتیک چقدر در بروز یک بیماری پیچیده یا مولتی فاکتور یال نقش دارند را می‌توان با محاسبه «وراثت‌پذیری» (Heritability) بیماری در آن جمعیت تعیین کرد.

وراثت‌پذیری

در توزیع یک صفت یا بیماری در جمعیت، سهم نسبی عوامل ژنتیک، در مقایسه با عوامل محیطی، را می‌توان به عنوان «وراثت‌پذیری» تعریف کرد، که در حقیقت شاخصی از اهمیت عوامل ژنتیک در استعداد ابتلا به آن صفت یا بیماری خاص ارائه می‌کند. وراثت‌پذیری با سه روش رایج محاسبه می‌شود:

- ۱- مطالعات مبتنی بر دوقلوها (Twin-based heritability): در این روش میزان همبستگی صفت در جمعیت دوقلوهای یکسان و غیر یکسان بررسی می‌شود تا سهم عوامل ژنتیکی مشخص گردد.
- ۲- مطالعات مبتنی بر خانواده (Family-based heritability): در این روش میزان همبستگی صفت در خانواده‌های گوناگون بررسی می‌شود تا سهم عوامل ژنتیکی مشخص گردد.
- ۳- مطالعات مبتنی بر واریانت‌های ژنتیکی (SNP-based heritability): این روش با مقایسه‌ی همبستگی بین میزان شباهت ژنتیکی و شباهت صفت در جمعیت عادی غیرخویشاوند انجام می‌شود. میزان وراثت‌پذیری به دست آمده از مطالعات مبتنی بر دوقلوها برای چند بیماری و صفت شایع در جدول ۱ ارائه شده است.

باید توجه داشت که وراثت‌پذیری بیشتر به توضیح نقش عوامل ژنتیکی در توزیع خطر بیماری در سطح جمعیت مرتبط است و نباید آن را به اشتباه برای تعیین نقش عوامل ژنتیکی در بروز بیماری در هر فرد تفسیر کرد. برای روشن‌تر شدن این موضوع، به مثالی از وراثت‌پذیری سرطان پستان در زنان اشاره می‌کنیم.

سرطان پستان، شایع‌ترین نوع سرطان تشخیص داده‌شده و مهم‌ترین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان است. این بیماری

هنگامی که محققان اولین پیش‌نویس ژنوم انسان را در اوایل دهه‌ی ۲۰۰۰ تکمیل کردند، بسیاری تصور می‌کردند که توالی‌یابی ژنوم انسان نشانه شروع یک انقلاب پزشکی است. از این رو محققین ژنتیک شروع به جستجو برای مکان‌هایی در ژنوم کردند که ممکن بود دلیل بیماری‌های شایع مانند دیابت یا بیماری عروق کرونر قلب را توضیح دهد. ایده اولیه ساده بود: مقایسه گروهی از افراد مبتلا با گروه سالم و یافتن تفاوت در ژنوم افراد. این تغییرات عموماً به شکل تفاوت آلل در جایگاه‌های خاص ژنوم ظاهر می‌شود. به طور مثال اگر فرض کنیم در یک مکان خاص از DNA در ۸۰ درصد افراد سالم یک مطالعه، آلل A و در ۲۰ درصد موارد آلل G وجود داشته و در گروه بیمار فراوانی آلل G در همان مکان خاص از DNA به طور معنی‌داری بیشتر از گروه سالم باشد، می‌توان گفت آلل G در این مکان خاص DNA به نوعی مرتبط با بیماری است (۷).

گسترش این نوع مقایسه‌ها از بخش‌های خاص ژنوم به کل ژنوم باعث ایجاد روشی جدید با نام «مطالعات ارتباط گسترده ژنوم» (Genome-Wide Association Studies) GWAS شد. در این مطالعات عموماً مکان‌هایی از DNA که تفاوت در آلل آنها ارتباط معنی‌داری از لحاظ آماری با بیماری مورد مطالعه دارند ($P < 5 \times 10^{-8}$) شناسایی می‌شوند. این مکان‌های خاص با تنوعات آلی کوتاه در اصطلاح پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphisms) SNPs نامیده می‌شوند (۸).

انجام مطالعات همبستگی سراسر ژنومی در مقیاس وسیع با توسعه تراشه‌های نسبتاً ارزان ریزآرایه (SNP array) تسهیل شد. بتدریج دهه‌ها و بلکه صدها واریانت ژنتیکی در ارتباط با هر بیماری یا صفت شناسایی و ماهیت چندژنی بیماری‌های رایج رفته رفته مشخص شد. با وجود توفیق قابل توجه این روش‌مندی جدید در مطالعات ژنتیک، به علت تعداد زیاد و فراتر از تصورات رایج از واریانت‌های یافت شده‌ی مرتبط با هر بیماری و نیز اندازه اثر کوچک نسبت داده شده به آنها و در نتیجه توضیح مقدار کمی از وراثت‌پذیری بیماری، در ابتدا سودمندی این روش‌مندی تاحدی مورد تردید واقع شد. اما مجدداً به لطف مشارکت بسیاری از کوهورت‌ها و بیوبانک‌ها، حجم نمونه مطالعات همبستگی سراسر ژنومی برای برخی صفات و بیماری‌ها مانند قد (۹)، مصرف سیگار، پیشرفت تحصیلی (۱۰) و فشارخون (۱۱) از آستانه یک میلیون نفر فراتر رفته است. این حجم نمونه‌های بزرگ منجر به موفقیت‌های چشمگیری، همچون شناسایی ده هزار مکان ژنومی در ارتباط با قد شده که توانسته است وراثت‌پذیری تخمین‌زده شده برای این صفت را کاملاً توضیح دهد.

تلاش اکثر بیوبانک‌ها بر انتخاب منطقی زیرمجموعه‌ای از افراد به نمایندگی جمعیت مورد نظر است. از این نمونه، بیوبانک انگلستان

با نفوذ متوسط یا بالا در ژن‌های شناخته‌شده‌ای مانند *BRCA1*، *BRCA2*، *PALB2*، *ATM* و *CHEK2* تنها حدود ۴ تا ۵ درصد (معادل ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد ارثی) از کل زنان مبتلا به سرطان پستان را تشکیل می‌دهند (۴). بر این اساس در سرطان پستان و سایر بیماری‌های مولتی‌فاکتوریال، میان وراثت‌پذیری تخمین زده شده و مجموع وراثت‌پذیری که می‌توان از عوامل ژنتیکی شناخته شده توضیح داد، تفاوت وجود دارد. بخش بزرگتری از وراثت‌پذیری احتمالاً توسط تغییراتی در عوامل ژنتیکی ایجاد می‌شود که هنوز به طور کامل تعریف نشده‌اند و از آن به عنوان وراثت‌پذیری ناشناخته (Missing Heritability) ذکر می‌شود. پیش‌بینی خطر ژنتیکی بیماری وابسته به شناسایی ساختار ژنتیکی بیماری و همچنین میزان وراثت‌پذیری آن است (۱).

ساختار ژنتیکی بیماری‌های پیچیده

مطالعات ژنتیک چند دهه گذشته، علیرغم موفقیت در نقشه‌برداری جهش در ژن‌هایی که باعث ایجاد بیماری‌های مندلی می‌شوند، قادر به یافتن ارتباطات علی و تکرارپذیر برای بیماری‌ها و صفات پلی‌ژنیک نبودند. امروزه با بهره‌گیری از مطالعات ژنتیکی در مقیاس بزرگ و روش‌های تحلیلی پیشرفته، شناسایی معماری ژنتیکی بسیاری از بیماری‌های شایع امکان‌پذیر شده و پیشرفت‌های چشمگیری در این زمینه حاصل شده است (۵).

ساختار ژنتیکی یک بیماری به تعداد واریانت ژنتیکی که بر خطر ابتلا به بیماری تأثیر می‌گذارد، توزیع فراوانی آلی آن‌ها، توزیع اندازه‌ی اثر و نحوه‌ی اندرکنش آن‌ها با یکدیگر (افزایشی، غالب و یا تعاملی) اشاره دارد. به طور کلی ساختار ژنتیکی اغلب اختلالات رایج در بزرگسالی، طیف و وسیعی از واریانت‌های نادر تا شایع است که به طور تجمعی برای ایجاد ریسک کلی در هر فرد عمل می‌کند. شواهد موجود از مطالعات همبستگی سراسر ژنومی نشان می‌دهد که ساختار ژنتیکی بسیاری از بیماری‌های رایج در بزرگسالان ادغامی از دو نوع واریانت هستند:

۱. واریانت‌های شایع (با فراوانی بیشتر از ۱ درصد) با اندازه‌ی اثر کوچک،
 ۲. واریانت‌های نادر (با فراوانی کمتر از ۱ درصد) با اندازه‌ی اثر متوسط که سهم کمتری داشته و معمولاً در ژن‌های مرتبط با نوع خانوادگی بیماری یافت می‌شوند.
- فرضیه واریانت شایع بیماری رایج پیش‌بینی می‌کند که در حساسیت به بیماری‌های شایع در جمعیت، واریانت‌های رایج بیشتر از واریانت‌های نادر نقش دارند (۶).

شناسایی واریانت‌های شایع با کمک روش‌شناسی مطالعات همبستگی سراسر ژنومی (GWAS)

معادله ۱. مجموع وزنی اندازه اثر واریانت‌ها در یک بیماری. PRS: نمره‌ی خطر پلی ژنیک؛ d : تعداد آلل افزایش‌دهنده واریانت Δ ؛ e : اندازه‌ی اثر واریانت Δ ؛ n : تعداد کل واریانت‌های اثرگذار بر بیماری. دقت یک مدل نمره‌ی خطر پلی ژنیک به عوامل متعددی وابسته است، از جمله تعداد لحاظ شده، اندازه‌ی اثر Δ ‌ها و الگوهای عدم تعادل پیوستگی (LD) میان آن‌ها. با این حال، تعیین بهترین عملکرد برای مدل‌های مختلف نمره خطر پلی ژنیک در شرایط گوناگون (از جمله ساختار ژنتیکی بیماری، پارامترهای مدل و ساختار جمعیتی گروه هدف) همچنان به‌طور دقیق مشخص نیست.

گرچه بررسی تمام روش‌های محاسبه نمره خطر پلی ژنیک خارج از محدوده این مطالعه است، به برخی از مهم‌ترین آن‌ها اشاره می‌شود. مدل‌های نمره خطر پلی ژنیک در دو بعد کلیدی تفاوت دارند:

- ۱- تعداد پلی مورفیسم‌های مورد استفاده (از چند صد تا چند ده هزار یا حتی کل ژنوم)،
- ۲- نحوه وزن‌دهی آن‌ها که بر اساس نتایج مطالعات همبستگی سراسر ژنوم (GWAS) و الگوهای عدم تعادل پیوستگی در جمعیت تعیین می‌شود.

روش‌هایی مانند Clumping and Thresholding (C+T) با انتخاب واریانت‌هایی که از یکدیگر مستقل هستند، تورم اندازه‌ی اثر واریانت‌هایی که در پیوستگی با واریانت‌های زیاد دیگر هستند را در نمره‌ی خطر نهایی خنثی می‌کنند. اینگونه روش‌ها را در اصطلاح (Genetic Risk Score) می‌نامند. اما این روش‌ها بدلیل نادیده گرفتن بسیاری از واریانت‌ها با ارتباط آماری ضعیف و نیز انتخاب واریانت‌هایی که صرفاً ارتباط آماری قوی نشان داده‌اند و لزوماً واریانت‌های با اثر علی نیستند، قدرت پیش‌بینی و نیز تعمیم‌پذیری کمتری دارند (۱۱).

برای پیش‌بینی بهتر نیاز به استفاده از تمام اطلاعات ژنوم می‌باشد اما از آنجاکه فراوانی آللی و الگوهای عدم تعادل پیوستگی در میان جمعیت‌های مختلف متفاوت است، اندازه‌ی اثر واریانت‌های شناسایی شده در یک جمعیت ممکن است برای جمعیت دیگر بهینه نباشد. در همین راستا، مدل‌هایی مانند LDpred برای بهینه‌سازی تخمین اندازه‌ی اثر پلی مورفیسم‌ها با در نظر گرفتن الگوهای عدم تعادل پیوستگی توسعه یافته‌اند. همچنین، روش‌های مبتنی بر یادگیری ماشینی مانند Elastic Net، Lasso و Ridge Regression برای بهینه‌سازی وزن پلی مورفیسم‌ها معرفی شده‌اند برخی روش‌های دیگر مانند PRS-CS و SBayesR نیز از آمار بیزین و یا احتمالات پیشین بر اساس ویژگی‌های عملکردی بالقوه (Functional annotation) برای تخمین اندازه اثر و اولویت‌دهی به واریانت‌های علی استفاده می‌کنند. هرچند اندرکنش‌های تعاملی بین ژن‌ها و یا اندرکنش‌های ژن‌ها با محیط کمتر در این محاسبه‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند.

(UK Biobank; UKB) با در دسترس داشتن داده ژنوتیپ و فنوتیپ نزدیک به نیم میلیون نفر در کنار سایر بیوبانک‌هایی مثل بیوبانک استونی، بیوبانک ژاپن، بیوبانک کادوری چین، FinnGen در فنلاند، Lifelines در هلند، و All of US و Million Veterans Program در ایالات متحده امریکا حائز اهمیت است. همزمان با افزایش حجم نمونه، توسعه‌ی روش‌های آماری جدید توازنه با سرعت و قدرت بیشتر اطلاعات گروه‌های میلیونی افراد را تجزیه و تحلیل کرده و مورد بهره‌برداری قرار دهد (۱۲، ۱۳).

واریانت‌هایی که توسط این مطالعات به عنوان مرتبط با صفات یا بیماری‌ها شناسایی شده‌اند، برای مطالعه‌ی ژن‌ها یا مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با این اختلال ارزشمند هستند، اما عمدتاً به صورت جداگانه تأثیر جزئی بر خطر بیماری دارند و از این رو، به خودی خود، نمی‌توانند به طور قابل اعتمادی در پیش‌بینی بیماری استفاده شوند. بررسی تأثیر کلی و جمعی این واریانت‌ها، با توجه به حضور یا غیاب و اندازه‌ی اثر آن‌ها، در قالب یک نمره خطر پلی ژنیک (Polygenic Risk Score) PRS می‌تواند یک پیش‌بینی شخصی از خطر ژنتیکی بیماری ایجاد کند (۱۴).

نمره‌ی خطر پلی ژنیک (Polygenic Risk Score) PRS

نمره‌ی خطر پلی ژنیک برای یک بیماری خاص از طریق مجموع اثر واریانت‌های مرتبط با آن بیماری که از طریق مطالعات همبستگی سراسر ژنوم به دست آمده محاسبه می‌شود. با توجه به اینکه هر کدام از ما ۲ نسخه از هر کروموزوم را حمل می‌کنیم، در هر مکان خاص DNA، افراد می‌توانند ۲ آلل افزایش‌دهنده، یا ۲ آلل کاهش‌دهنده، یا یکی از هر کدام را داشته باشند. با محاسبه مجموع تعداد آلل‌های افزایش‌دهنده حمل شده توسط یک فرد می‌توان حجم زیادی از اطلاعات مربوط به واریانت‌های مرتبط با بیماری را در یک عدد واحد خلاصه کرد. سپس می‌توان این مجموع را در جایگاه یک متغیر برای پیش‌بینی ابتلا به بیماری استفاده کرد. در نمره خطر پلی ژنیک وزن داده شده (معادله ۱)، اندازه‌ی اثر هر آلل مرتبط نیز در نظر گرفته می‌شود. این اندازه اثر برای صفات گسسته (مانند حالت بیمار یا سالم) به صورت لگاریتم نسبت شانس و برای صفات پیوسته شیب رگرسیون خطی بین آلل مرتبط و فنوتیپ تعریف می‌شود. به طور کلی نمره‌ی خطر پلی ژنیک وزن داده شده نسبت به حالت ساده (که فقط تعداد آلل‌های مرتبط را در نظر می‌گیرد) دقت بیشتری داشته و می‌تواند سهم وراثت‌پذیری پلی مورفیسم‌ها را بهتر منعکس کند.

$$PRS = \sum_{i=1}^n d_i \times e_i$$

مجموعه‌های عظیم داده‌های انسانی و همچنین پیشرفت در نحوه‌ی تجزیه و تحلیل داده‌ها دقیق‌تر شده است و نوید پیش‌بینی‌های دقیق و با قابلیت تصمیم‌گیری را می‌دهد.

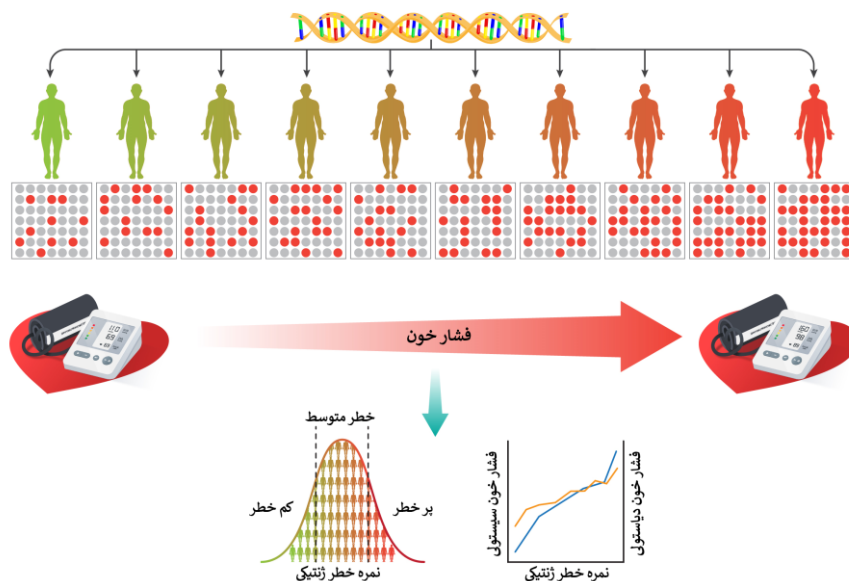
بیماری‌هایی که توسعه و کاربرد نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک برای آن‌ها ممکن است بیشترین منفعت را داشته باشد دارای خصوصیات شامل این موارد هستند: (۱) به طور قابل توجهی قابل وراثت هستند، (۲) مطالعات همبستگی سراسر ژنوم در مقیاس بزرگ و در دسترس برای آن‌ها انجام شده است، (۳) ماهیت بیماری به نوعی است که بیمار از مداخلات عملی و یا پیش‌بینی زودرس بیماری سود می‌برد و (۴) دقت مدل‌های پیش‌بینی بیماری قابل قبول باشد. در ادامه و با توسعه به کارگیری این مدل‌ها، به تدریج دقت مدل‌های بالینی فعلی بهبود یافته یا در مواردی که مدل پیش‌بینی میزان خطر ابتلا وجود ندارد توسعه آن را تسهیل می‌کند.

به طور کلی کاربرد بالینی یک مدل برآورد خطر بیماری تا حد زیادی بستگی به توانایی آن مدل در متمایز ساختن جمعیت به گروه‌هایی با اندازه خطر متفاوت برای آن بیماری دارد که در نتیجه بتواند در مداخلات بالینی و حوزه‌ی سلامت عمومی جامعه اثر مفیدی داشته باشد. توانایی و دقت یک مدل پیش‌بینی‌کننده در متمایز ساختن گروهی از افراد سالم و بیمار توسط ناحیه زیر منحنی (Area Under the Curve) ارزیابی می‌شود. شاخص AUC عملکرد کلی یک مدل پیش‌بینی‌کننده را از طریق میزان حساسیت مدل به تشخیص موارد مثبت واقعی (Sensitivity) در مقابل نرخ موارد مثبت

با وجود چالش‌هایی در انتقال داده‌ها بین جمعیت‌های مختلف، توسعه مدل‌های نمره خطر پلی‌ژنیک با استفاده از تکنیک‌های آماری پیشرفته و بهره‌گیری از داده‌های مطالعاتی با توان آماری بالاتر با سرعتی فزاینده ادامه دارد (۱۵، ۱۶).

توسعه‌ی نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک فرصت‌ها و چالش‌هایی را برای پزشکی دقیق به ارمغان آورده است. از جمله فرصت‌ها می‌توان به پتانسیل بالای نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک در طبقه‌بندی افراد به دسته‌های کم خطر و پرخطر برای اختلالات رایج (شکل ۱)، تشخیص، درمان، پیش‌آگهی و استراتژی‌های پیشگیری اشاره کرد. امروزه با توجه به بار سنگین بیماری‌های مزمن و شایع وابسته به سن، مانند چاقی، دیابت، بیماری عروق کرونر و سرطان بر سیستم بهداشت و درمان کشورها لازم است جمعیت با خطر بالای ابتلا به بیماری شناسایی شده و مداخلات پیشگیرانه مؤثر انجام گیرد (شکل ۱).

تاکنون ارزیابی خطر بالینی ابتلا به بیماری‌های رایج بزرگسالان، بر اساس ترکیبی از خصوصیات دموگرافیک (مانند سن، جنس و نژاد)، سبک زندگی (مانند مصرف الکل، مصرف سیگار و ورزش) و اندازه‌گیری پارامترهای بالینی (مانند سطح فشارخون، بیومارکرها و ویژگی‌های بیوشیمیایی خون از جمله قند، چربی و هموگلوبین) بوده است. این در حالی است که پروفایل ژنتیکی افراد، به رغم دارا بودن اطلاعات ارزشمند، تاکنون در برآورد خطر بروز بیماری سنجیده و استفاده نشده است. به نظر می‌رسد برآورد خطر ژنتیکی اولین عامل قابل اندازه‌گیری در ابتلا به بیماری‌های شایع بوده و جزء مفیدی در ارتقای مدیریت نظام سلامت باشد. از سوی دیگر، امروزه برآورد اندازه‌ی اثر واریانت‌ها در ابتلا به بیماری به لطف دسترسی به



شکل ۱: بعد از جمع‌آوری یک نمونه خون یا بزاق افراد و با استفاده از ریزآرایه‌های ژنتیکی، بخشی از میزان حساسیت ژنتیکی فرد برای ابتلا به پرفشاری خون تحت عنوان نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک پرفشاری خون محاسبه و تعیین می‌شود. بر این اساس گروهی از افراد جامعه که در دسته پرخطر قرار می‌گیرند، می‌توانند از

اقدامات پیشگیرانه و درمانی دقیق‌تری بهره ببرند. از سوی دیگر، کاهش دفعات غربالگری افراد در گروه کم خطر می‌تواند به کاهش هزینه‌های اقتصادی و فرا اقتصادی نظام سلامت و جامعه هدف کمک کند. لازم به ذکر است که اعداد در تصویر فوق صرفاً مثالی و در جهت توضیح مفاهیم بوده، و واقعی نیستند.

پرونده‌ی سلامت افراد در دسترس قرار داده و سهم مهمی در مدیریت سلامت، غربالگری، و سطوح مختلف پیشگیری ایفا کند. در حوزه‌ی مداخلات در مانی نیز می‌توان در فاز اولیه بروز بیماری که علامت‌های کلی و غیراختصاصی تظاهر کرده و اغلب چندین تشخیص افتراقی مطرح می‌شود، از نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک استفاده کرد. به عنوان مثال می‌توان در اولین بروز سایکوز در افرادی که میزان خطر ژنتیکی بالایی برای بیماری اسکیزوفرنی دارند از آن در جهت تعیین طرح درمان استفاده کرد. یک نمونه دیگر در افتراق دیابت نوع ۱ از نوع ۲ است. حدود ۱۵ درصد افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ به اشتباه در گروه دیابت نوع ۲ تشخیص داده می‌شوند. در حالی که این افراد می‌توانند با تشخیص در ست در ابتدای بیماری از نظارت بیشتری بر سطح انسولین جهت کندتر شدن روند کمبود انسولین در بدن بهره ببرند (۱۹).

در ادامه با ذکر چند مثال از موفقیت‌های نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک سعی داریم جایگاه روشن‌تری از آن را در حوزه‌ی سلامت عمومی و بالین ارائه دهیم.

الف) بیماری‌های قلبی - عروقی

اولین عامل مرگ‌ومیر در دنیا بیماری‌های قلبی-عروقی است که حدود ۳۱ درصد از کل موارد مرگ را شامل می‌شود. سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization) معتقد است تا ۷۵ درصد موارد مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی زودرس از طریق پیشگیری اولیه مانند اصلاح سبک زندگی قابل پیشگیری است. تا بحال برای ارزیابی خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران از نمره‌ی خطر فرامینگهام (Framingham) که یک تصویر لحظه‌ای و فوری از وضعیت کلی بیمار می‌دهد، استفاده می‌شده است. نمره‌ی خطر فرامینگهام متکی به عواملی چون سن، جنس، میزان LDL و HDL خون، مصرف سیگار، پرفشاری خون و دیابت است که احتمال بروز بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد را طی ۱۰ سال آینده پیش‌بینی می‌کند (۲۰).

دستورالعمل‌های فعلی جهت پیشگیری اولیه از حوادث قلبی-عروقی در ایالات متحده آمریکا برای افراد (۱) ۴۰ تا ۷۵ ساله، (۲) دارای حداقل یک عامل خطر (چاقی، دیابت شیرین، پرفشاری خون و مصرف سیگار) و (۳) بیش از ۱۰ درصد خطر مطلق حوادث قلبی-عروقی طی ۱۰ سال آینده (یا میزان خطر مطلق ۷/۵ تا ۱۰ درصد با در نظر گرفتن مضرات استاتین در مقابل منافع آن)، توصیه به مصرف دوز کم تا متوسط استاتین می‌کند. این در حالی است که مطالعات بیانگر آن است که مصرف دوز کم تا متوسط و بالای استاتین در مقابل

کاذب (1-Specificity) کمی سازی می‌کند. به بیان ساده‌تر، شاخص AUC احتمال اینکه یک فرد تصادفی انتخاب شده مبتلا به یک بیماری در معرض خطر بالاتری نسبت به یک فرد تصادفی انتخاب شده بدون بیماری باشد، تعریف می‌شود. مقادیر $AUC = 0.5$ نشان‌دهنده‌ی عدم قدرت تمایز و $AUC = 1.0$ نشان‌دهنده‌ی قدرت تمایز کامل است (۱، ۶). برای اکثر بیماری‌های رایج واریانت‌های شناسایی شده توسط مطالعات همبستگی سراسر ژنوم به تنهایی قادر به تمایز گروه بیمار و سالم با دقت متوسط ($AUC \sim 60$) بوده‌اند. یافته‌ی بیشتر مطالعات حاکی از آن است که ترکیب نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک با سایر متغیرهای بالینی در حال استفاده، توانسته قدرت پیش‌بینی مدل‌ها را در مقایسه با زمانی که فقط از متغیرهای بالینی استفاده می‌شده است بهبود بخشد.

حیطه‌های اثر نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک

به طور کلی نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک می‌تواند در سه حیطه اصلی غربالگری و پیشگیری، مداخلات درمانی، و اصلاح سبک زندگی اثرگذار باشد (۱، ۶).

در مورد بیماری‌هایی که هم اکنون در سطح جامعه غربالگری شده و برنامه‌های پیشگیرانه مشخصی برای آن‌ها وجود دارد، می‌توان از نمره خطر پلی‌ژنیک بیشترین بهره را برد. چرا که بر نامه‌های غربالگری در مواردی سودمند نبوده و ممکن است باعث تحمیل هزینه‌های مالی و غیرمالی برای نظام سلامت و افراد شود. به عنوان مثال غربالگری رایج برای سرطان پروستات بر اساس اندازه‌گیری سطح آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (Prostate-Specific Antigen) PSA در خون است. با توجه به نرخ بالای مثبت کاذب این تست، نتایج در بسیاری از موارد منجر به انجام نابه‌جای نمونه‌برداری از غده پروستات شده است. از جمله عوارض نمونه‌برداری می‌توان به هزینه بالا، خونریزی، و سپسیس اشاره کرد. این در حالی است که نرخ سرطان گزارش شده از بیوپسی‌های پروستات فقط حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد است (۱۷). بنابراین هر تست غیرتهاجمی که بتواند احتمال نمونه‌برداری غیرضروری را کاهش دهد ارزش بررسی دارد (۱۸).

بطورکلی در دست داشتن اطلاعات مفیدی که بتوان به وسیله‌ی آن جمعیت را دسته‌بندی کرده و گروه محدودتری را غربالگری کرد، می‌تواند خطرات بالقوه غربالگری را در سطح جامعه کاهش داده و نیز باعث کاهش هزینه‌های سلامت شود. در این راستا، یک نمونه خون یا بزاق جمع‌آوری شده در اوایل زندگی می‌تواند گزارشی از حساسیت ژنتیکی برای بسیاری از بیماری‌های رایج را به عنوان بخشی از

نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک پرفشاری‌خون مورد استفاده قرار گرفت. افزودن این نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک به مدل‌های پیش‌بینی کننده قبلی توانست شاخص AUC را از ۷۹ درصد به ۸۳ درصد ارتقا دهد. از مقایسه دهک‌های بالایی و پایینی نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک در جامعه مورد آزمایش، شانس ابتلای ۷/۳ برابری به پرفشاری‌خون و تفاوت فشارخون سیستولیک حدود ۱۷ میلی‌متر جیوه مشاهده شد (۱۱). بر اساس این موفقیت چشمگیر و با شناسایی افرادی که نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک بالایی برای پرفشاری‌خون دارند، می‌توان با انجام مداخلات درمانی زودرس از عوارض آن مانند سکته قلبی و مغزی، نارسایی کلیه، بیماری‌های عروقی و... جلوگیری کرد.

ج) سرطان پستان

شایع‌ترین نوع سرطان در زنان، سرطان پستان است که می‌تواند زنان را در هر سنی بعد از دوره بلوغ درگیر کند. شیوع آن با افزایش سن افزایش یافته و تشخیص زودهنگام بیماری می‌تواند شانس بقای طولانی‌تری برای فرد به ارمغان بیاورد. به همین جهت غربالگری برای تشخیص زودرس موارد مبتلا، کلید اصلی کاهش آمار مرگ و میر ناشی از سرطان پستان است (۲۸).

در حال حاضر، مدل‌های پیش‌بینی احتمال ابتلا به سرطان پستان عواملی نظیر سن، سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به سرطان پستان یا تخمدان، سن شروع قاعدگی، سن اولین بارداری موفق و زایمان، تعداد فرزندان، شاخص توده‌ی بدنی، و استفاده از درمان‌های جایگزینی هورمون (شامل دوز، نوع، مدت زمان و زمان آخرین استفاده) را مدنظر قرار می‌دهند. از جمله روش‌های غربالگری برای افراد بدون علامت و بدون سابقه‌ی خانوادگی سرطان پستان، ماموگرافی است که برای زنان ۴۵ تا ۶۹ ساله به‌صورت سالانه یا هر دو سال یک‌بار توصیه می‌شود.

از سوی دیگر، خطر تجمعی ابتلا به سرطان پستان تا سن ۸۰ سالگی برای زنانی که نمره خطر پلی‌ژنیک آن‌ها بالاتر از صدک ۸۰ است، ۱۷/۲ درصد و برای زنانی با نمره خطر پلی‌ژنیک کمتر از صدک ۲۰، ۵/۳ درصد تخمین زده شده است. پژوهش Mavaddat و همکاران نشان می‌دهد که خطر ده‌ساله‌ی ابتلا به سرطان پستان در سنین مختلف، به‌طور معنی‌داری تحت تأثیر نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک قرار دارد. در این پژوهش، متوسط خطر ده ساله در سن ۴۷ سالگی برای سطوح مختلف نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک حدود ۲/۴ درصد برآورد شده است. نتایج نشان می‌دهد که زنان در ۱ درصد بالاترین سطح نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک، این میزان خطر را در سن ۳۲ سالگی تجربه می‌کنند. در مقابل، زنانی با نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک بین صدک ۲۰ تا ۴۰، در سن ۵۷ سالگی به متوسط خطر ۲/۴ درصد می‌رسند، در حالی که زنانی با نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک زیر صدک ۲۰ هیچ‌گاه به این میزان خطر ابتلا نمی‌رسند (۲۹). با توجه به این یافته‌ها، نقش غربالگری

دارونما به ترتیب باعث ۱۰ و ۳۶ درصد افزایش نسبی در بروز دیابت شده است. بنابراین مصرف پیشگیرانه استاتین‌عاری از هزینه نیست (۲۱). این موضوع لزوم دقیق‌تر شدن روش‌های شناسایی جامعه‌ی هدف برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی را بیش از پیش برجسته می‌کند.

Aragam و همکاران در یک مطالعات همبستگی سراسر ژنوم بیماری عروق کرونر که بر روی بیش از یک میلیون نفر انجام شد با بهره‌گیری از یک مدل نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک که بیش از ۲ میلیون واریانت مرتبط با بیماری عروق کرونر را شامل می‌شود توانست با شاخص AUC معادل ۷۴ درصد گروه بیمار و سالم در یک جمعیت مورد آزمایش را از یکدیگر متمایز کند. بر طبق این مدل، دهک‌های بالایی جامعه از نظر خطر ژنتیکی بروز بیماری عروق کرونر ۵/۷ برابر بیشتر از دهک‌های پایین جامعه مستعد ابتلا به بیماری هستند (۲۲). علاوه بر این، یک مزیت کلیدی نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک این است که می‌توان میزان خطر ابتلا به بیماری را در سال‌های اولیه زندگی و قبل از اینکه عوامل خطر رایج (اضافه وزن، کلسترول بالا، پرفشاری خون و...) بروز کند، سنجید.

به‌عنوان مثال، پیش‌بینی می‌شود که با استفاده از نمره خطر پلی‌ژنیک در برآورد خطر بروز بیماری‌های عروق کرونر، بتوان ۸ درصد از افرادی که بالاترین میزان خطر را دارند و سه برابر بیشتر از سایرین در معرض ابتلا به این بیماری هستند، شناسایی و تحت نظر قرار داد. این رویکرد می‌تواند به اجرای اقداماتی نظیر اصلاح سبک زندگی و تجویز پیشگیرانه استاتین کمک کند و در نهایت به مدیریت بهینه نظام سلامت منجر شود. چندین مطالعه مشاهده‌ای نشان داده‌اند که مصرف پیشگیرانه استاتین در افرادی با بالاترین نمره خطر پلی‌ژنیک برای بیماری عروق کرونر، می‌تواند خطر نسبی ابتلا را تا ۴۴ درصد کاهش دهد، در حالی که این کاهش در سایر افراد تنها ۲۴ درصد است (۲۱).

ب) پرفشاری خون

به‌طور متوسط یک نفر از هر سه نفر بالغ در دنیا مبتلا به پرفشاری خون است. این بیماری شایع و خطرناک می‌تواند منجر به عوارض قلبی-عروقی مانند سکته، نارسایی قلبی و آسیب به کلیه شود. متأسفانه حدود نیمی از افراد مبتلا به پرفشاری خون از بیماری خود آگاه نیستند و ۴ نفر از هر ۵ نفر مبتلا به پرفشاری خون به صورت کافی درمان نمی‌شوند (۲۳). پس از انجام موفق چند مطالعه‌ی بزرگ GWAS روی پرفشاری خون (۲۴-۲۷)، ما اخیراً موفق شدیم در بزرگترین مطالعه همبستگی سراسر ژنومی بر روی فشارخون در دنیا، که با همکاری وسیع بین‌المللی انجام شد، مجموعاً ۲۱۰۳ واریانت مرتبط با فشارخون گزارش کنیم، که در ادامه برای توسعه‌ی

ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف فراوانی متفاوتی دارند. در مقیاس جهانی یک واریانت شایع به احتمال زیاد در چندین منطقه دیگر یافت می‌شود در حالی که واریانت‌های نادر به احتمال زیاد مختص همان منطقه است. همچنین اندازه اثر واریانت‌های کشف شده در مطالعات همبستگی سراسر ژنومی در جمعیت‌های مختلف مشابه نبوده و از علل بالقوه آن می‌توان به تعاملات ژن‌ها با یکدیگر و تعاملات ژن‌ها با محیط اشاره کرد. عوامل متفاوت و وابسته به فنوتیپ مانند سن، جنس، رژیم غذایی، قرار گرفتن در معرض آلاینده‌ها، ترکیب میکروبیوم روده و میزان دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی که در مجموع تحت عنوان تعامل ژنوتیپ با محیط در نظر گرفته می‌شود و توزیع متفاوتی در میان جمعیت‌ها دارد، می‌توانند در اندازه‌ی اثر واریانت‌ها نقش تعدیل‌کننده داشته باشند. دقت برآورد اندازه‌ی اثرها نیز خود بستگی به عواملی چون حجم نمونه، روش نمونه‌گیری و روش‌های آماری به کار برده شده دارد. برخی روش‌های محاسبه نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک همبستگی بین واریانت‌های مجاور را نیز در محاسبه مجموع وزنی اثرات در نظر می‌گیرند. بنابراین تفاوت الگوی عدم تعادل پیوستگی (LD) در گروه‌های جمعیتی مختلف نیز چالشی دیگر در انتقال پذیری نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک از جمعیتی به جمعیت دیگر ایجاد می‌کند. علاوه بر این‌ها دقت نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک محدود به عوامل غیرآماری مانند میزان وراثت‌پذیری صفت و اینکه چه مقدار از این وراثت‌پذیری توسط فناوری ژنوم مورد استفاده (ریزآرایه) فراگرفته می‌شود، می‌باشد.

با توجه به تمامی موارد یاد شده، زمانی که نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک مشتق شده از یک مطالعه همبستگی سراسر ژنومی در جمعیتی از یک نژاد دیگر که کمتر در مطالعات ژنتیکی حضور داشته است به کار گرفته می‌شود دقت آن کاهش یافته و ممکن است منجر به پیش‌بینی ضعیفی شده و نابرابری‌های سلامتی را تشدید کند. این در حالی است که به علت حضور پررنگ نژاد اروپایی در مطالعات همبستگی سراسر ژنومی، افراد با نژاد اروپایی می‌توانند از نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک پیش‌بینی‌های با دقت بالاتری را برای بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان سینه، سرطان پروستات و دیابت انتظار داشته باشند و در نتیجه منجر به مدیریت و مراقبت بالینی بهتر و گزینه‌های درمانی هدفمندتری برای آنها می‌شود. بنابراین وجود تبعیض نژادی در فناوری نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک از چالش‌های استفاده از آن در پزشکی بالینی می‌باشد.

با این وجود، مسائل مربوط به تعمیم‌پذیری نمرات خطر ژنتیکی حاصل از مطالعات همبستگی سراسر ژنومی، مانند انتخاب بینه واریانت‌ها و وزن‌های مرتبط با آنها، یک حوزه‌ی فعال در مطالعات امروزه است. بسیاری از مطالعات مقدار عدم تعمیم‌پذیری نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک از نژاد اروپایی به سایر جمعیت‌ها را کمی‌سازی کرده‌اند. به

ماموگرافی در زنان میانسال بدون علامت به دلیل شیوع پایین سرطان پستان در این گروه سنی و نرخ بالای مثبت کاذب همچنان بحث‌برانگیز باقی مانده است. دانش حاصل از نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک می‌تواند به تصمیم‌گیری‌های بالینی در مورد تعیین سن مناسب برای غربالگری کمک شایانی کند.

شاید واضح‌ترین کاربرد نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک در آینده این‌ها نه چندان دور برای استفاده در بالین جهت ارزیابی خطر سرطان پستان باشد. امروزه ترکیب نمره خطر پلی‌ژنیک با سایر متغیرهای بالینی از مدل‌های پیش‌بینی خطر بیماری موجود بهتر عمل کرده و به نظر می‌رسد فضای برای بهبود مستمر مدل‌های پیش‌بینی‌کننده از طریق اطلاعات ژنومی و نمره‌های خطر ژنتیکی فراهم شده است. اخیراً توسعه‌ی یک مدل پیش‌بینی سرطان پستان که از یک الگوریتم خاص نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک (BASIL) با سایر متغیرهای بالینی بهره برده، توانسته است AUC بالایی در حدود ۸۰ درصد را در جمعیت سفید پوست انگلستان به دست آورد (۳۰). بنابراین اگر نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک سرطان پستان طبقه‌بندی کند، این امر می‌تواند آنها را به تصمیم‌گیری آگاهانه در مورد اقدامات پیشگیرانه مانند مصرف دارو، ماستکتومی و یا اصلاح شیوه‌ی زندگی سوق دهد.

چالش‌های نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک

به‌طور کلی، به‌کارگیری نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک به‌عنوان یک ابزار کاربردی با چالش‌هایی همراه است، از جمله محدودیت در تعمیم‌پذیری به جمعیت‌های مختلف و ملاحظات اجتماعی و اخلاقی. در این بخش، به اختصار به برخی از این چالش‌ها پرداخته می‌شود. انتقال یک نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک از جمعیتی که برای آن توسعه داده شده به جمعیت دیگری که از لحاظ ویژگی‌های کلیدی جمعیت شناختی متفاوت است، ممکن است منجر به کاهش دقت آن شود که اصطلاحاً به عنوان مشکل تعمیم‌پذیری یا انتقال‌پذیری نامیده می‌شود. عوامل متعددی در ایجاد مشکل تعمیم‌پذیری نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک در بین جمعیت‌های متفاوت نقش دارند که امروزه سهم مهمی را در حوزه‌ی پژوهشی مطالعات همبستگی سراسر ژنومی به خود اختصاص داده است (۳۱). در بررسی این عوامل توجه به این نکته ضروری است که اگرچه منشا نژاد همه‌ی انسان‌ها از یک نژاد مشترک افریقایی است و در واقع شباهت ژنتیکی انسان‌ها در صفات و بیماری‌های مختلف بیشتر از تفاوت‌ها است، با این حال تفاوت‌های ژنتیکی اساسی میان جمعیت‌ها، عوامل فرهنگی، تاریخی و جغرافیایی هر منطقه باعث ایجاد گروه‌های انسانی شده است که به‌طور متوسط از نظر ژنتیکی و ویژگی‌های محیطی متفاوت هستند. این تفاوت‌های ژنتیکی بر توزیع فراوانی آللی مؤثر است. به این معنا که واریانت‌های

بیماری را افزایش نمی‌دهد و ذاتاً خطرناک نیست. آنچه مسلم است، این است که نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک نباید و نمی‌تواند به‌عنوان یک ابزار مستقل برای پیش‌بینی احتمال ابتلا به بیماری در نظر گرفته شود. بلکه باید همراه با سایر عوامل محیطی و بالینی، که نقش تعیین‌کننده‌ی در بیماری‌های رایج دارند، مورد ارزیابی قرار گیرد.

از دیگر چالش‌های بالقوه در به‌کارگیری نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک می‌توان به تعارض منافع، تجاری‌سازی زود هنگام و نابرابری در دسترسی به امکانات و مراقبت‌های بهداشتی اشاره کرد.

آگاهی و آمادگی نظام سلامت برای ادغام نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک در بخش‌های مختلف پیشگیری و درمان می‌تواند نقش مهمی در کاهش آسیب‌ها و افزایش منافع داشته باشد. این امر مستلزم برنامه‌ریزی جامع در زمینه‌هایی همچون ترویج عدالت در سلامت، افزایش تنوع نژادی در مطالعات همبستگی سراسر ژنوم، حفاظت از داده‌های ژنتیکی، تدوین دستورالعمل‌ها و استانداردهای کاربردی مانند مطالعات بیشتر برای تنظیم آستانه‌های ریسک بیماری و آموزش متخصصان بالینی و عموم جامعه است (۳۲).

به سوی پزشکی دقیق

امروزه با توجه به حجم عظیم داده‌های ژنوتیپ و فنوتیپ موجود، پیشرفت روش‌های جدید آماری و دسترسی روزافزون به تجهیزات و امکانات محاسباتی، آینده پزشکی دقیق را منوط به ورود این فناوری به تاروپود نظام سلامت می‌سازد. حوزه‌های ورود نمره خطر پلی‌ژنیک به نظام سلامت در سه سطح بهداشت عمومی (Public health) برای اتخاذ تصمیمات و استراتژی‌ها، طبابت بالینی (Clinical practice) برای انتخاب روش درمان، و مستقیماً در دسترس افراد (Direct to customer) برای آگاهی از خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن رایج جهت انتخاب سبک زندگی مناسب و بهینه، خواهد بود. در عین حال غلبه بر چالش‌های موجود، نیازمند سرمایه‌گذاری بیشتر در این زمینه و حمایت سازمان‌های فرادست در حوزه بهداشت و درمان در سطح ملی و بین‌المللی می‌باشد. در مجموع به نظر می‌رسد ورود قریب‌الوقوع نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک به نظام سلامت، نه یک انتخاب و احتمال، بلکه یک امر قطعی و حتمی است، که باید هرچه زودتر و هرچه آگاهانه‌تر، برای آن برنامه‌ریزی کرد و به استقبال آن رفت.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی مقطع دکتری تخصصی رشته‌ی زیست پزشکی سامانه‌ای می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

علاوه تعداد فزاینده‌ی مطالعات همبستگی سراسر ژنومی در شرق آسیا در جمعیت‌های غیراروپایی و عمدتاً توسط بیوبانک‌های کادوری چین، ژاپن و تایوان انجام شده است. همچنین روش‌های آماری جدید جهت بهبود تعمیم‌پذیری یافته‌های مطالعات همبستگی سراسر ژنومی در حال توسعه هستند.

چالش‌های اخلاقی و اجتماعی:

در حالی که نمره خطر پلی‌ژنیک پتانسیل زیادی را برای تحول ارزیابی خطر بیماری در پزشکی نشان می‌دهد، به نظر می‌رسد استفاده از نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک برای پیش‌بینی باید محدود به بیماری‌هایی شود که راهبردهای پیشگیری یا درمان موثر برای تشخیص زود هنگام آن وجود داشته باشد. هرچند برای بیماری مانند آلزایمر که هنوز راهبردهای پیشگیری و درمان اثربخشی کافی ندارند، استفاده از نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک توانسته است به شناسایی افراد در معرض خطر برای طراحی کارآزمایی‌های بالینی جهت پیشگیری یا بهبود مراقبت‌های طولانی‌مدت کمک کند.

یکی از جدی‌ترین چالش‌های اخلاقی در به‌کارگیری نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک، برچسب‌گذاری نابه‌جای افراد به‌عنوان پرخطر یا کم‌خطر است. قرار گرفتن در گروه پرخطر ممکن است در برخی افراد باعث استرس روانی، اضطراب، افسردگی یا حتی رفتارهای خودتخریبی شود. برخی ممکن است تلاش‌های خود را برای داشتن یک سبک زندگی سالم متوقف کنند، درحالی‌که برخی دیگر ممکن است دچار رفتارهای افراطی در جهت کاهش احتمال ابتلا به بیماری شوند. از سوی دیگر، نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک تنها بخشی از سهم وراثت در احتمال بروز بیماری را منعکس می‌کند و نباید به‌عنوان سرنوشت ژنتیکی افراد تفسیر شود. بنابراین، تفسیر نتایج نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک نیز حائز اهمیت بوده و نیاز به زیرساخت‌هایی از جمله آموزش پزشکان و عموم دارد.

چالش اخلاقی دیگر، تأثیر نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک بر سیاست‌های بیمه‌ای و غربالگری پزشکی است. با دقیق‌تر شدن تخمین خطر ابتلا به بیماری، ممکن است شرکت‌های بیمه از پوشش هزینه‌های غربالگری‌هایی مانند کولونوسکوپی یا ماموگرافی برای افراد کم‌خطر خودداری کنند. در چنین حالتی، این افراد ممکن است به دلیل عدم انجام غربالگری‌های به‌موقع، در معرض خطر تأخیر در تشخیص بیماری قرار گیرند. این در حالی است که هدف از استفاده از نمره خطر پلی‌ژنیک، کاهش یا توقف غربالگری نیست، بلکه بهینه‌سازی آن از طریق افزایش دفعات غربالگری در افراد پرخطر است.

اگرچه نگرانی‌هایی درباره‌ی تأثیر اطلاع از نمره‌ی خطر پلی‌ژنیک بر سلامت روان افراد یا افزایش احتمال ابتلا آنان مطرح شده است، مطالعات نشان داده‌اند که این آگاهی به‌طور مستقیم احتمال بروز

References

1. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk of complex disease. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18(3): 257–63.
2. GWAS to the people. *Nat Med* 2018; 24(10): 1483.
3. Manna EDF, Serrano D, Cazzaniga L, Mannucci S, Zanzottera C, Fava F, et al. Hereditary Breast Cancer: Comprehensive Risk Assessment and Prevention Strategies. *Genes (Basel)* 2025; 16(1): 82.
4. Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, Couch FJ. Common Genetic Variation and Breast Cancer Risk—Past, Present, and Future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27(4): 380–94.
5. Kamali Z, Keaton JM, Haghjooy Javanmard S, International Consortium of Blood Pressure, Million Veteran Program, eQTLGen Consortium, et al. Large-Scale Multi-Omics Studies Provide New Insights into Blood Pressure Regulation. *Int J Mol Sci* 2022; 23(14): 7557.
6. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 2018; 19(9): 581–90.
7. Vaez A, Jansen R, Prins BP, Hottenga JJ, de Geus EJC, Boomsma DI, et al. In Silico Post Genome-Wide Association Studies Analysis of C-Reactive Protein Loci Suggests an Important Role for Interferons. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8(3): 487–97.
8. Warren M. Health predictions based on the make-up of the human genome have taken a great leap forward. But polygenic risk scores are still highly controversial.
9. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, Sidorenko J, Bartell E, Sakaue S, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature* 2022; 610(7933): 704–12.
10. Mathieson I, Day FR, Barban N, Tropf FC, Brazel DM, eQTLGen Consortium, et al. Genome-wide analysis identifies genetic effects on reproductive success and ongoing natural selection at the FADS locus. *Nat Hum Behav* 2023; 7(5): 790–801.
11. Keaton JM, Kamali Z, Xie T, Vaez A, Williams A, Goleva SB, et al. Genome-wide analysis in over 1 million individuals of European ancestry yields improved polygenic risk scores for blood pressure traits. *Nat Genet* 2024; 56(5): 778–91.
12. Vaez A, van der Most PJ, Prins BP, Snieder H, van den Heuvel E, Alizadeh BZ, et al. lodGWAS: a software package for genome-wide association analysis of biomarkers with a limit of detection. *Bioinformatics* 2016; 32(10): 1552–4.
13. Abdellaoui A, Yengo L, Verweij KJH, Visscher PM. 15 years of GWAS discovery: Realizing the promise. *Am J Hum Genet* 2023; 110(2): 179–94.
14. Babb De Villiers C, Kroese M, Moorthis S. Understanding polygenic models, their development and the potential application of polygenic scores in healthcare. *J Med Genet* 2020; 57(11): 725–32.
15. Allegrini AG, Baldwin JR, Barkhuizen W, Pingault J. Research Review: A guide to computing and implementing polygenic scores in developmental research. *J Child Psychol Psychiatry* 2022; 63(10): 1111–24.
16. Slunecka JL, van der Zee MD, Beck JJ, Johnson BN, Finnicum CT, Pool R, et al. Implementation and implications for polygenic risk scores in healthcare. *Hum Genomics* 2021; 15(1): 46.
17. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014; 66(1): 22–9.
18. Al Olama AA, Eeles RA, Kote-Jarai Z, Easton DF. Risk Analysis of Prostate Cancer in PRACTICAL Consortium—Response. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(1): 223.
19. Wray NR, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Murray GK, et al. From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores: A Primer. *JAMA Psychiatry* 2021; 78(1): 101–9.
20. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmsow D, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022; 328(8): 746–53.
21. Reith C, Preiss D, Blackwell L, Emberson J, Spata E, Davies K, et al. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12(5): 306–19.
22. Aragam KG, Jiang T, Goel A, Kanoni S, Wolford BN, Atri DS, et al. Discovery and systematic characterization of risk variants and genes for coronary artery disease in over a million participants. *Nat Genet* 2022; 54(12): 1803–15.
23. First WHO report details devastating impact of hypertension and ways to stop it [Internet]. [cited 2024 May 4]. Available from: <https://www.who.int/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>
24. Ganji-Arjenaki M, Kamali Z, International Consortium of Blood Pressure, Sardari S, de Borst M, Snieder H, et al. Prioritization of Kidney Cell Types Highlights Myofibroblast Cells in Regulating Human Blood Pressure. *Kidney Int Rep* 2024; 9(6): 1849–59.
25. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet* 2018; 50(10): 1412–25.
26. Wain LV, Vaez A, Jansen R, Joehanes R, Van Der Most PJ, Erzurumluoglu AM, et al. Novel Blood Pressure Locus and Gene Discovery Using Genome-Wide Association Study and Expression Data Sets from Blood and the Kidney. *Hypertension* 2017; 70(3): e4–e19.
27. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B, et al. Genome-wide association analysis

- identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet* 2017; 49(3): 403–15.
28. Breast cancer [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/breast-cancer>
 29. Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of Breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2015; 107(5): djv036.
 30. Tanigawa Y, Qian J, Venkataraman G, Justesen JM, Li R, Tibshirani R, et al. Significant sparse polygenic risk scores across 813 traits in UK Biobank. *PLoS Genet* 2022; 18(3): e1010105.
 31. Wang Y, Tsuo K, Kanai M, Neale BM, Martin AR. Challenges and Opportunities for Developing More Generalizable Polygenic Risk Scores. *Annu Rev Biomed Data Sci* 2022; 5: 293-320.
 32. Chapman CR. Ethical, legal, and social implications of genetic risk prediction for multifactorial disease: a narrative review identifying concerns about interpretation and use of polygenic scores. *J Community Genet* 2022; 14(5): 441–52.
 33. Silventoinen K, Sarmalisto S, Perola M, Boomsma DI, Cornes BK, Davis C, et al. Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries. *Twin Res* 2003; 6(5): 399–408.
 34. Schousboe K, Willemsen G, Kyvik KO, Mortensen J, Boomsma DI, Cornes BK, et al. Sex differences in heritability of BMI: a comparative study of results from twin studies in eight countries. *Twin Res* 2003; 6(5): 409–21.
 35. Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes* 2003; 52(4): 1052–5.
 36. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35(11): 1060–7.
 37. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, De Faire U. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *J Intern Med* 2002; 252(3): 247–54.
 38. Zhang S, Liu X, Yu Y, Hong X, Christoffel KK, Wang B, et al. Genetic and environmental contributions to phenotypic components of metabolic syndrome: a population-based twin study. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(8): 1581–7.
 39. Sas AA, Vaez A, Jamshidi Y, Nolte IM, Kamali Z, D Spector T, et al. Genetic and environmental influences on stability and change in baseline levels of C-reactive protein: A longitudinal twin study. *Atherosclerosis* 2017; 265: 172–8.
 40. Pedersen NL, Gatz M, Berg S, Johansson B. How heritable is Alzheimer's disease late in life? Findings from Swedish twins. *Ann Neurol* 2004; 55(2): 180–5.
 41. Wirdefeldt K, Gatz M, Reynolds CA, Prescott CA, Pedersen NL. Heritability of Parkinson disease in Swedish twins: a longitudinal study. *Neurobiol Aging* 2011; 32(10): 1923.e1-8.
 42. Lundström S, Chang Z, Råstam M, Gillberg C, Larsson H, Anckarsäter H, et al. Autism spectrum disorders and autistic like traits: similar etiology in the extreme end and the normal variation. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(1): 46–52.
 43. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157(10): 1552–62.
 44. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(12): 1187–92.
 45. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12 Suppl A: S39-44.
 46. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1): 30–7.
 47. Thomsen SF, van der Sluis S, Kyvik KO, Skytthe A, Backer V. Estimates of asthma heritability in a large twin sample. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2010; 40(7): 1054–61.
 48. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000; 343(2): 78–85.

Polygenic Risk Score: Opportunities and Challenges

Mina Najafipour¹, Zoha Kamali^{1,2}, Ahmad Vaez^{1,2}

Review Article

Abstract

Background: Since the report of the first genome-wide association study in 2007, the genetic content of millions of human samples has been examined, leading to the identification of thousands of genetic variants associated with different diseases. The calculated combinatorial effects of these genetic variants, known as the Polygenic Risk Score (PRS), partially reflect an individual's genetic susceptibility to diseases.

Methods: This article starts with disease genomics, summarizes the development of PRSs from genomic study results, their current role in research and beyond by giving real examples, the challenges they face, and their prospects in clinical and public health applications by reviewing existing scientific literature.

Findings: Continuous advances in the development of PRSs offer significant potential for improving prediction, screening, early diagnosis, and prognosis of diseases, and can play an effective role in realizing personalized medicine and optimizing health system strategies. However, challenges such as the need for larger genotypic data and a deeper understanding of ethical and social dimensions still hinder their widespread application in the clinical stage. As research continues and these obstacles are overcome, the future of this technology in medicine looks promising.

Conclusion: Enhancing the quantity and quality of genotypic data, along with the development of innovative solutions, could address these technical and ethical-social challenges. Once these obstacles are overcome, polygenic risk scoring has the potential to become a reliable method for disease prediction and prevention. With further advancements, PRSs hold promise as efficient and reliable tools for predicting and preventing diseases.

Keywords: Genetic predisposition to disease; Genome-wide association study; Genetic risk score; Precision medicine

Citation: Najafipour M, Kamali Z, Vaez A. **Polygenic Risk Score: Opportunities and Challenges.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(829): 1076-87.

1- Department of Bioinformatics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2-Unit of Genetic Epidemiology and Bioinformatics, Department of Epidemiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands

Corresponding Author: Ahmad Vaez, Department of Bioinformatics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: ahmad.vaez@gmail.com