

C.Z.U.: [616.1/.8-053.8:575]-07

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.34>

INDICAȚIILE ȘI LIMITELE TESTĂRII GENETICE ÎN BOLILE COMUNE ALE ADULTULUI

Igor CEMORTAN, dr. în șt. biol., conf. universitar, ORCID: 0000-0001-6959-2444,
Svetlana CAPCELEA, dr. în șt. med., conf. universitar, ORCID: 0000-0003-2656-8254

USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra de biologie moleculară și genetică umană

e-mail: igor.cemortan@usmf.md

Rezumat.

Testele genetice pentru bolile comune ale adultului, boli multifactoriale cronice - precum diabetul zaharat de tip 2, bolile cardiovasculare, cancerul, bolile neurodegenerative și cele autoimune, permit evaluarea riscului individual, identificarea precoce a persoanelor predispuse și optimizarea strategiilor de prevenție sau tratament.

Scopul. Sintetiza datelor despre testele genetice disponibile pentru principalele categorii de boli comune ale adultului, cu exemple relevante, indicații și limite.

Material și metode. Am analizat lucrări științifice publicate în perioada 2015-2025, printre care recenzii narative, revizuirii sistematice, studii observaționale, ghiduri clinice.

Rezultate. Testarea genetică în bolile comune ale adultului este bazată în mare parte pe scoruri de risc poligenic (PRS), genotiparea SNP sau panouri țintite. Testarea genetică este realizată în cadrul unui consult genetic specializat și este recomandată în anumite contexte clinice: debut precoce al bolii (ex: cancer la vârsta <50 ani), istoric familial pozitiv pe mai multe generații, prezentări clinice atipice, indicații terapeutice (ex: farmacogenomică), consiliere reproductivă. În fiecare situație testarea genetică are anumite indicații și limite. Limitele testării genetice sunt determinate de penetranța incompleta a genei testate și astfel nu toate persoanele cu o variantă patogenă dezvoltă boala; nu există o singură mutație genică ce determină riscul; variabilitatea în expresivitatea unor gene când persoanele cu aceeași mutație pot prezenta forme clinice diferite. Factorii epigenetici și de mediu pot influența riscul.

Concluzii:

1. Bolile comune ale adultului rezultă din interacțiuni complexe între gene, epigenetică și mediu.
2. Testele genetice oferă oportunități în prevenție, diagnostic și tratament personalizat, utilitatea clinică este diferită în funcție de boală.
3. Limitele testării genetice sunt determinate de complexitatea etiologică a bolilor multifactoriale, necesită consiliere genetică pentru interpretarea și comunicarea rezultatelor.

Cuvinte cheie: boli comune ale adultului, multifactorial, risc genetic, stratificarea riscului, scor de risc poligenic, consult genetic.

Summary. Indications and Limitations of Genetic Testing in Common Adult Diseases.

Genetic testing for common adult diseases, such as chronic multifactorial conditions like type 2 diabetes, cardiovascular diseases, cancer, neurodegenerative disorders, and autoimmune diseases, enables individual risk assessment, early identification of predisposed individuals, and optimization of prevention or treatment strategies.

Aim: To synthesize data on available genetic tests for major categories of common adult diseases, with relevant examples, indications, and limits.

Materials and methods: We analyzed scientific literature published between 2015 and 2025, including narrative reviews, systematic reviews, observational studies, and clinical guidelines.

Results: Genetic testing for common adult diseases primarily relies on polygenic risk scores (PRS), SNP genotyping, or targeted panels. Genetic testing is conducted within specialized genetic consultations and is recommended in specific clinical contexts: early disease onset (e.g., cancer before age 50), positive family history across multiple generations, atypical clinical presentations, therapeutic indications (e.g., pharmacogenomics), and reproductive counseling. In each case, genetic testing has specific indications and limitations. Limitations arise from incomplete gene penetrance, meaning not all individuals with a pathogenic variant develop the disease; no single genetic mutation fully determines risk; and variability in gene expression, where individuals with the same mutation may exhibit different clinical forms. Epigenetic and environmental factors also influence risk.

Conclusions:

1. Common adult diseases result from complex interactions between genes, epigenetics, and the environment.
2. Genetic tests offer opportunities for prevention, diagnosis, and personalized treatment, with clinical utility varying by disease.
3. The limitations of genetic testing stem from the etiological complexity of multifactorial diseases, requiring genetic counseling for result interpretation and communication.

Keywords: common adult diseases, multifactorial, genetic risk, risk stratification, polygenic risk score, genetic counseling.

Резюме. Показания и ограничения генетического тестирования для распространенных заболеваний взрослых.

Генетические тесты для распространенных заболеваний взрослых, таких как хронические мультифакториальные состояния, включая сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, рак, нейродегенеративные расстройства и аутоиммунные заболевания, позволяют оценивать индивидуальный риск, выявлять предрасположенных лиц на ранних стадиях и оптимизировать стратегии профилактики или лечения.

Цель: Обобщить данные о доступных генетических тестах для основных категорий распространенных заболеваний взрослых, с примерами, показаниями и ограничениями.

Материалы и методы: Проанализированы научные публикации за период 2015–2025 годов, включая нарративные обзоры, систематические обзоры, наблюдательные исследования и клинические рекомендации.

Результаты: Генетическое тестирование при распространенных заболеваниях взрослых в основном основано на полигенных оценках риска (PRS), генотипировании SNP или целевых панелях. Тестирование проводится в рамках специализированных генетических консультаций и рекомендуется в определенных клинических контекстах: раннее заболевание (например, рак до 50 лет), положительный семейный анамнез в нескольких поколениях, атипичные клинические проявления, терапевтические показания (например, фармакогеномика) и репродуктивное консультирование. В каждом случае генетическое тестирование имеет свои показания и ограничения. Ограничения связаны с неполной пенетрантностью генов, из-за чего не все лица с патогенным вариантом проявляют заболевание; ни одна генетическая мутация не определяет риск полностью; а также с вариабельностью экспрессии генов, когда лица с одной и той же мутацией могут иметь различные клинические формы. Эпигенетические и экологические факторы также влияют на риск.

Выводы:

1. Распространенные заболевания взрослых возникают в результате сложных взаимодействий между генами, эпигенетикой и окружающей средой.
2. Генетические тесты предоставляют возможности для профилактики, диагностики и персонализированного лечения, их клиническая полезность варьируется в зависимости от заболевания.
3. Ограничения генетического тестирования обусловлены этиологической сложностью мультифакториальных заболеваний, что требует генетического консультирования для интерпретации и обсуждения результатов.

Ключевые слова: распространенные заболевания взрослых, мультифакториальные, генетический риск, стратификация риска, полигенная оценка риска, генетическое консультирование.

Introducere.

Bolile comune ale adultului – precum diabetul zaharat de tip 2, bolile cardiovasculare, cancerul, bolile neurodegenerative și cele autoimune - au la bază mecanisme complexe ce implică interacțiuni între *variații genetice predispozante, modificări epigenetice și factori de mediu*. Înțelegerea acestor interacțiuni este esențială pentru prevenție, diagnostic precoce și tratamente personalizate. Accentuăm, că factorii genetici oferă o bază de risc, dar nu determină automat boala, modificările epigenetice mediază adaptarea sau maladaptarea genelor la mediu, iar stilul de viață, dacă este corectat, poate reduce semnificativ riscul bolii chiar și în prezența predispoziției genetice. Testele genetice oferă o estimare a riscului individual.

Testarea genetică pentru predispoziția la boli comune ale adulților a avansat semnificativ datorită descoperirilor genomice rapide. Aceste teste pot identifica gene de susceptibilitate pentru afecțiuni precum cancerul, bolile cardiovasculare, tulburările neurologice, diabet, astm, etc.. Cunoașterea genelor cu risc ridicat permite indivizilor să facă alegeri informate privind stilul de viață și permite detectarea

și intervenția timpurie. Informațiile despre riscul genetic pot, de asemenea, să ghideze deciziile terapeutice și să evalueze condiția fizică la persoanele sănătoase. Pe măsură ce testarea genetică devine mai răspândită, este probabil ca aceasta să aibă un impact asupra diagnosticului și gestionării tulburărilor comune în cadrul asistenței medicale primare.

Scopul.

Sintetiza datelor despre testele genetice disponibile pentru principalele categorii de boli comune ale adultului, cu exemple relevante, indicații și limite.

Material și metode.

Am analizat lucrări științifice, preponderent din perioada 2015-2025, printre care recenzii narative, revizuirii sistematice, studii observaționale, ghiduri clinice. Fiecare lucrare a fost evaluată pentru 5 aspecte cheie: tipuri de studii, studii genetice, teste genetice cu indicații și limite, abordări de testare, impact clinic.

Rezultate.

Bolile comune ale adulților reprezintă un grup larg de afecțiuni care afectează o proporție

semnificativă a populației adulte la nivel mondial. Acestea includ afecțiuni cronice neinfecțioase, infecțioase cronice, tulburări metabolice, autoimune, neurologice și psihiatrice. În general, aceste boli sunt *multifactoriale*, iar înțelegerea rolului *geneticii* în aceste boli este esențială pentru diagnostic precoce, prevenție și tratament personalizat.

Factorii genetici sunt reprezentați de variații ale secvenței moleculelor de ADN moștenite de la părinți și includ SNP-uri (polimorfisme cu un singur nucleotid), deleții, duplicări nucleotidice. Factori epigenetici sunt asociați cu modificările reversibile ale expresiei genelor fără alterarea secvenței ADN. Acestea implică metilarea ADN, modificările histonelor (acetilare, metilare etc.), ARN-uri non-codante (ex. microARN), care, în general, modifică transcripția unor gene. Epigenetica reglează expresia genică adaptivă sau disfuncțională în răspuns la mediu. Epigenomul este modificabil, reacționează la stilul de viață și expuneri externe, efectele epigenetice se pot transmite transgenerațional, poate fi țintă terapeutică (inhibitori HDAC ai histon deacetilazei sunt deja folosiți în oncologie). Factorii de mediu

includ toți agenții externi care pot influența sănătatea umană: dieta, activitatea fizică, stresul psihosocial, expunerile toxice, fumatul, alcoolul, infecțiile etc. *Exposomul* – totalitatea expunerilor la care este supus un individ – este considerat a doua „semnătură personală” a sănătății, alături de genom.

Bolile comune ale adulților sunt afecțiuni cronice, care afectează calitatea vieții și contribuie la povara globală a sănătății. Prevalența globală a hipertensiunii este estimată la 30–45% cu debut după 40 ani; diabetului zaharat tip 2 - 10% cu debut după 45 ani; bolii Alzheimer - 6–8% cu debut după 65 ani; BPOC – 5–8%, vârsta de debut 40 ani; depresiei majore – 4–5%; artrozei – 10–15%, debut după 50 ani; cancerului mamar – 12–13% , debut la 40–70 ani.

Testele genetice utilizate în clinica adultului pot fi împărțite în mai multe categorii (tabelul 1), în funcție de numărul de gene analizate și scopul investigației.

Cancerul este una dintre cele mai studiate arii în testarea genetică pentru predispoziție, datorită existenței unor gene cu penetranță mare. Unele boli cardiovasculare prezintă forme monogenice, altele au o predispoziție genetică poligenică. Diabetul are

Tabelul 1.

Caracteristica testelor genetice în bolile comune ale adultului

Tip de test	Descriere
Teste pentru o singură genă	Analizează mutații într-o genă specifică cu risc crescut
Teste de tip panel	Testează simultan mai multe gene asociate cu o boală
Scoruri de risc poligenic (PRS)	Integrează efectele a sute sau mii de SNP-uri într-un scor de risc
Secvențierea exomului/genomului	Analiză extinsă a tuturor genelor (sau întregului genom)
Testare farmacogenetică	Identifică variante genetice care influențează răspunsul la medicamente

Tabelul 2.

Exemple de teste genetice pentru boli comune ale adultului

Boală	Gene testate	Tip de test	Indicații
Cancer mamar/ovarian	<i>BRCA1, BRCA2, PALB2</i>	Test singură genă/panel	Risc crescut. Testarea recomandată și rudelor.
Cancer de prostată	<i>HOXB13, BRCA2</i>	Panel	Predispoziție moderată până la ridicată
Hipercolesterolemie familială	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	Panel	Depistare precoce, → prevenție complicații
Boala coronariană	Multiple SNP (PRS)	Scor poligenic	Identifică riscul la persoane aparent sănătoase
Cardiomiopatii ereditare	<i>LMNA, MYH7, RYR2</i>	Panel	Indicație în screeningul pentru moarte subită
DZ tip 2	<i>TCF7L2, SLC30A8, FTO</i>	Scor poligenic	Stratificare a riscului și prevenție personalizată
Boala Alzheimer	<i>APOE-ε4, TREM2</i>	SNP/PRS	Deoarece <i>APOE-ε4</i> crește riscul de 3-15 ori
Boala Parkinson	<i>LRRK2, SNCA, GBA</i>	Panel	Mai frecvente în anumite populații (ex. evrei așkenazi)

o componentă poligenică majoră, dar există și forme monogenice (MODY) importante clinic. Predispoziția genetică este importantă în boala Alzheimer și Parkinson, în special în formele familiale. Testarea genetică este realizată în cadrul unui consult genetic specializat și este recomandată în anumite contexte clinice: debut precoce al bolii (ex: cancer la vârsta <50 ani), istoric familial pozitiv pe mai multe generații, prezentări clinice atipice, indicații terapeutice (ex: farmacogenomică), consiliere reproductivă. În fiecare situație testarea genetică are anumite indicații și limite (tabelul 2).

Testele genetice nu confirmă sau exclud boala în majoritatea afecțiunilor multifactoriale, deoarece implică multiple gene (polimorfisme comune sau rare) cu efecte variabile asupra riscului de boală. Stratificarea genelor de risc are un rol esențial în prevenția personalizată, stabilirea prognosticului și identificarea strategiilor terapeutice.

Criteriile de stratificare a genelor de risc pot fi clasificate în:

- gene cu penetranță mare, reprezentate de variante rare cu efect major;
- gene cu penetranță moderată, reprezentate de variante frecvente cu risc intermediar;
- polimorfisme comune / SNP-uri, reprezentate de variante cu efecte mici, dar cumulative;
- scoruri poligenice (PRS) prin calcularea riscului total pe baza a sute/mii de SNP-uri.

Testele genetice disponibile permit stratificarea populației în grupuri de risc scăzut, mediu sau crescut și teste farmacogenetice.

În bolile cardiovasculare sunt supuse testării diverse gene: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* responsabile de metabolismul lipidic și hipercolesterolemie familială, cu **risc mare** pentru ateroscleroză, boala ischemică a cordului; *NOS3*, *ACE*, *AGT* responsabile de vasodilatație, controlul RAAS, cu **risc moderat** pentru hipertensiune arterială; *CDKN2B-AS1* (*locus 9p21*) implicată în reglarea ciclului celular și **risc scăzut** de boală coronariană.

Pentru bolile neurodegenerative și psihiatrice sunt supuse testării genele: *APOE-ε4* responsabilă de metabolismul lipidic, formarea plăci amiloide cu risc mare pentru boala Alzheimer; *MAPT*, *SNCA* responsabile de stabilitate microtubulară și plasticitatea sinapselor cu risc moderat pentru boala Parkinson; *COMT*, *DISC1*, *CACNA1C* responsabile de neurotransmisie se asociază cu risc scăzut sau moderat pentru schizofrenie, bipolaritate.

În bolile metabolice genele: *TCF7L2* responsabilă de semnalizare Wnt și secreție insulică determină un risc moderat pentru diabet zaharat tip 2; *FTO*, *MC4R* ce codifică factori reglatori ai apetitului se

asociază cu un risc scăzut la obezitate; *SLC30A8*, *PPARG* implicate în sensibilitatea celulară la insulină determină un risc moderat pentru diabet zaharat tip 2.

Pentru evaluarea predispoziției în formele sporadice și familiale de cancer sunt testate genele: *BRCA1/2* ce sunt responsabile de repararea ADN cu risc mare de cancer mamar, ovarian; *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* ce codifică pentru factori implicați în reparare ADN se asociază cu risc moderat pentru cancer mamar, pancreatic; *TERT*, *TP53*, *CDKN2A* ce codifică proteinele telomerazei și factori supresori tumoralii se asociază cu risc variabil pentru multiple cancere.

Evaluarea genelor de risc în funcție de debutul, progresia, complicațiile și răspunsul la tratament oferă o înțelegere mai profundă a influenței genetice de-a lungul istoriei naturale a bolilor. Studiile demonstrează că unele gene pot fi asociate *cu un debut mai precoce a bolii*, cresc susceptibilitatea sau declanșează dezvoltarea timpurie, ex.: *APOE*, 9p21 pentru boli cardiovasculare; *APOE-ε4*, *TREM2* – boli neurodegenerative; *BRCA1/2*, *APC* – cancer; *TCF7L2*, *KCNJ11* – *DZ2*; *HLA-DRB1*, *PTPN22* – boli autoimune. Alte gene care modulează cât de rapidă sau severă devine boala sunt *responsabile de progresia bolii*, ex.: *PCSK9*, *HDAC9* pentru boli cardiovasculare; *MAPT*, *SNCA* – boli neurodegenerative; *TP53*, *KRAS* – cancer; *SLC2A4*, *FTO* – *DZ2*, *STAT4*, *IRF5* – boli autoimune. Genele care influențează riscurile de comorbidități sau leziuni sistemice sunt *responsabile de apariția complicațiilor*, ex.: *ACE*, *NOS3* pentru boli cardiovasculare; *MTHFR*, *HTT* – boli neurodegenerative; *VEGFA*, *CXCR4* – cancer; *MTHFR*, *VEGFA* – *DZ2*; *TNFAIP3*, *IL6* – boli autoimune. Genele care afectează metabolismul, eficacitatea sau toxicitatea medicamentelor pot influența clearance-ul medicamentului, răspunsul imun la medicamente, riscul de efecte adverse, ex.: *CYP2C19*, *SLCO1B1* pentru boli cardiovasculare; *COMT*, *DRD2* – boli neurodegenerative; *ERBB2* (*HER2*), *DPYD*, *UGT1A1* – cancer; *SLC22A1*, *CYP2C9* – *DZ2*; *HLA-B*58:01*, *TPMT* – boli autoimune.

În unele afecțiuni cronice și în special în cancer se utilizează terapia țintită care folosește medicamente sau alte substanțe pentru a viza în mod specific căile moleculare implicate în creșterea, progresia sau răspândirea bolii (tabelul 3). Administrarea terapiei țintite necesită teste moleculare/genetice înainte de utilizare.

Testele genetice pentru predispoziția la bolile comune ale adultului oferă o valoare importantă în medicina personalizată, contribuind la prevenție, monitorizare și tratamente direcționate. Cu toate

Tabelul 3.

Exemple de terapii țintite în bolile comune ale adulților

Indicații	Medicament țintit	Ținta /mecanism
Cancer de sân HER2-positiv	Trastuzumab	Inhibă receptorul HER2
Cancer pulmonar NSCLC cu mutație EGFR	Erlotinib, Osimertinib	Mutații EGFR
Cancer colorectal de tip sălbatic KRAS, care exprimă EGFR	Cetuximab	EGFR
Melanom metastatic cu mutație BRAF	Vemurafenib	Mutație BRAF V600E
Leucemie mieloidă cronică cu t(9; 22), BCR-ABL	Imatinib	Proteina de fuziune BCR-ABL

acestea, aplicarea lor trebuie să țină cont de contextul clinic, familial și psihosocial, fiind însoțită de consiliere genetică. Generalizând informațiile analizate scoatem în evidență limitele testelor genetice: *complexitate etiologică* – majoritatea bolilor multifactoriale implică sute sau mii de variante genetice cu efecte mici, ceea ce face dificilă interpretarea riscului individual doar pe baza geneticii; *validitate limitată inter-populațională* - multe scoruri poligenice au fost dezvoltate pe populații europene și pot avea o acuratețe scăzută la alte grupuri etnice; *lipsa standardizării* – există variație în metodologia de calcul al scorurilor genetice și lipsesc standarde internaționale pentru interpretare; *penetrare genetică redusă* - chiar și purtarea unor variante cu risc crescut nu garantează dezvoltarea bolii, iar absența lor nu exclude apariția bolii; *influența factorilor de mediu* - dieta, activitatea fizică, expunerea la toxine sau stres pot modifica semnificativ riscul real, ceea ce limitează predicția genetică izolată; *impactul psihologic și etic* – cunoașterea predispoziției genetice poate induce anxietate, stigmatizare sau decizii medicale neinformate; *confidențialitatea și discriminarea genetică* – există riscuri privind utilizarea abuzivă a datelor genetice de către angajatori sau asiguratorii; *necesitatea consilierii genetice* – interpretarea și comunicarea rezultatelor trebuie realizate de personal medical specializat pentru evitarea interpretărilor greșite.

Discuții.

Testarea genetică are scopul de a identifica variante moștenite care cresc probabilitatea unei persoane de a dezvolta o boală în cursul vieții. Aceste teste nu oferă un diagnostic, ci un grad estimativ de risc. Prin urmare, este esențială interpretarea rezultatelor în contextul clinic, familial și personal. Factorii de mediu (dieta, fumatul, stresul etc.) și factorii epigenetici pot reduce sau amplifica riscul determinat genetic.

Studiile demonstrează că unele gene pot fi asociate cu un debut mai precoce a bolii, alte gene

sunt responsabile de progresia bolii, sunt gene care influențează apariția complicațiilor, unele gene care afectează metabolismul, eficacitatea sau toxicitatea medicamentelor.

Testarea genetică în bolile comune ale adultului este bazată în mare parte pe scoruri de risc poligenic (PRS), genotiparea SNP sau panouri țintite. Dar, nu există o singură mutație genică ce determină riscul, rezultatele testării prezintă utilitate clinică scăzută până la moderată pentru majoritatea cazurilor. Explicații ar putea fi: interacțiunea genă-mediu (de exemplu, stilul de viață, fumatul, dieta), diferențele etnice în exprimarea genelor.

Testarea genetică trebuie realizată în cadrul unui consult genetic specializat și este recomandată în anumite contexte clinice: debut precoce al bolii (ex: cancer la vârsta <50 ani), istoric familial pozitiv pe mai multe generații, prezentări clinice atipice, indicații terapeutice (ex: farmacogenomică), consiliere reproductivă.

Concluzii.

1. Bolile comune ale adultului reprezintă boli multifactoriale, rezultă din interacțiuni complexe între gene, epigenetică și mediu. Factorii genetici oferă o bază de risc, dar nu determină automat boala.

2. Testele genetice pentru boli comune ale adultului oferă oportunități majore în prevenție, diagnostic și tratament personalizat, identifică rudele cu risc, permite intervenția timpurie și se bazează pe teste poligenice, secvențierea panelurilor de gene și analiza farmacogenomică; utilitatea clinică este diferită în funcție de boală.

3. Limitele testării genetice sunt determinate de complexitatea etiologică a bolilor multifactoriale ce implică sute sau mii de variante genetice cu efecte mici, ceea ce face dificilă interpretarea riscului individual, validitate limitată inter-populațional, penetrare genetică redusă a unor variante de risc, influența factorilor de mediu, impactul psihologic și etic, necesitatea consilierii genetice pentru interpretarea și comunicarea rezultatelor.

Bibliografie.

1. Choi S.W., et al. *Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses*. In: *Nat Protoc* 15, 2759–2772 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
2. Christiansen M.K., et al. *Polygenic risk scores in coronary artery disease*. In: *Curr Opin Cardiol*. 2023 Jan 1;38(1):39-46.
3. Iwaki H., et al. *Genomewide association study of Parkinson's disease clinical biomarkers in 12 longitudinal patients' cohorts*. In: *Mov Disord* 2019; 34(12): 1839–1850.
4. Jansen, I.E., et al. *Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk*. In: *Nat Genet* 51, 404–413 (2019). doi:10.1038/s41588-018-0311-9
5. Kachuri L., et al. *Principles and methods for transferring polygenic risk scores across global populations*. In: *Nat Rev Genet*. 2024 Jan;25(1):8-25. doi: 10.1038/s41576-023-00637-2.
6. Khera A.V., et al. *Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood*. In: *Cell*. 2019 Apr 18;177(3):587-596.e9. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
7. Kuchenbaecker K.B., et al. *Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*. In: *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
8. Lewis C.M., Vassos E. *Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments*. In: *Genome Med* 12, 44 (2020). doi:10.1186/s13073-020-00742-5
9. Martin A.R., et al. *Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities*. In: *Nat Genet*. 2019 Apr;51(4):584-591. doi: 10.1038/s41588-019-0379-x. Epub 2019 Mar 29. Erratum in: *Nat Genet*. 2021 May;53(5):763. doi: 10.1038/s41588-021-00797-z.
10. Serrano-Pozo A., et al. *APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches*. In: *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):68-80. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30412-9.
11. Yun J.S. *Polygenic risk score: a useful clinical instrument for disease prediction and risk categorization*. In: *Cardiovasc Prev Pharmacother*. 2022;4(1):13-17.