

Omvälvande framsteg förutspås när sjukvården präglas av genetik

Den medicinska genetiken har på ett par årtionden förändrats från teoretisk disciplin, med begränsat intresse för medicinsk och biologisk forskning i övrigt, till det centrala analys- och kunskapsämnet för all biologisk forskning. Detta har resulterat i flera spektakulära framsteg inom klinisk sjukvård. Under de närmaste decennierna kommer den genetiska och biologiska grunden för de flesta sjukdomar att klarläggas. Potentialen för klinisk genetik är att omsätta detta i praktisk sjukvård.

Den kliniska genetiken har ändrats radikalt under de senaste årtiondena. Då ämnet introducerades i sjukvården drevs utvecklingen av de nya metoderna att göra kromosomanalys samt av ett behov från patienterna av att få genetiska samband och risker förklarade. På 1980-talet introducerades DNA-tekniken och molekylära genanalyser för ett antal sjukdomar, och den verksamheten växer kraftigt. Samtidigt har kromosomanalyserna förfinats på flera avgörande sätt, till exempel med förbättrade odlingstekniker och införandet av fluorescens i situ-hybridisering, FISH.

Ingen specialitet inom sjukvården kommer dock sannolikt att förändras mer under de kommande åren än klinisk genetik. Anledningen är givetvis den explosion i kunskaper om människans gener som vi nu bevittnar. Hos människan finns beskrivet över 8 000 ärftliga sjukdomar och syndrom [1], och den exakta molekylära orsaken till de flesta eller alla dessa kommer att fastställas under de kommande åren. Vid olika typer av cancer finns också förändringar i ett antal gener och dessa kommer likaså

att bli identifierade. Det som möjliggör dessa landvinningar är den detaljerade kartläggningen av människans gener som nu håller på att slutföras. Genomprojektet beskrivs närmare i en angränsande artikel av Ulf Pettersson, men för fullständighetens skull lämnas här en kort sammanfattning.

Människans genuppsättning

Den mänskliga arvsmassan består av tre miljarder byggstenar, eller baspar, fördelade på 22 kromosompar samt könskromosomerna X och Y. Enligt det nu aktuella tidsschemat kommer minst 95 procent av basparen att vara korrekt identifierade våren år 2000, och den slutgiltigt färdiga kartan kommer sannolikt att bli klar år 2001–2002. Vad som då kommer att finnas för handen är en referenskopiering av människans arvs massa. Med ledning av den kan man be-

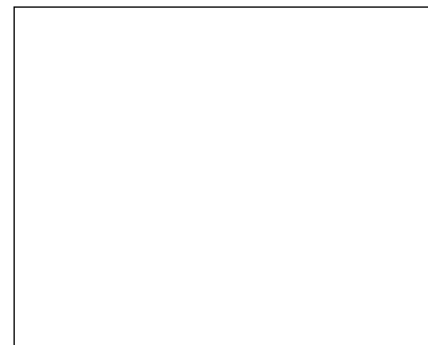


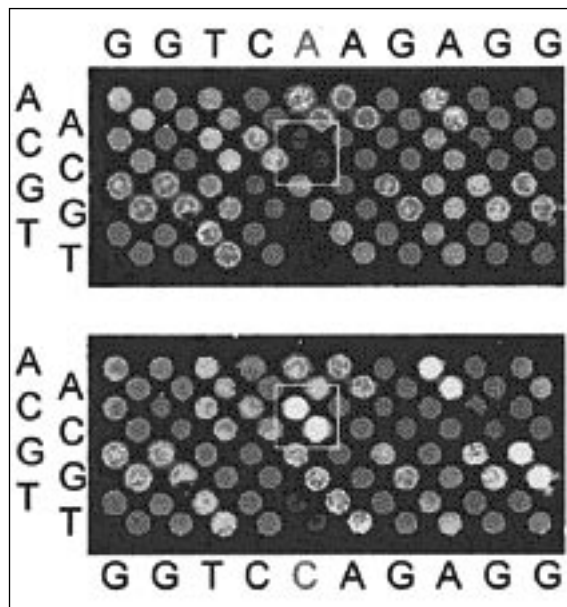
FOTO: SCHUSTER/GREATSHOTS

SERIE Vision 2000

Tidigare artiklar i serien är publicerade i nummer 36, 38, 39, 40 och 41/99.

stämma exakt hur många gener som finns, och genom datajämförelser i många fall förstå deras funktion. Genom sådana, bioinformatiska, strategier kan man få uppslag om gener som kan vara inblandade i olika sjukdomstillstånd, och dessa gener kan då studeras hos patienter med åkomman ifråga.

Hos i princip samtliga gener finns också en naturlig variation, det vill säga en gen finns i olika former i befolkningen, vilket kartläggs i ett separat projekt. En del av dessa varianter orsakar eller predisponerar för sjukdomar, och sambandet mellan en given sjukdom och varianter av olika gener studeras i en mångfald laboratorier världen över. De gener och genvarianter som bidrar till sjukdomar kommer på så sätt att identifieras och bli tillgängliga för diagnostik.



Figur 1. Bilden visar ett DNA-chip konstruerat för sekvensbestämning genom hybridisering. I varje punkt sitter en syntetisk DNA-sträng (oligonukleotid) med en specifik sekvens som skiljer sig i en position jämfört med den i närmaste punkten, lod- respektive vågrätt. Till chipset har bundits DNA från c-Ki-ras-onkgenen. Genom att mäta intensiteten på signalen kan man läsa ordningen på basparen. Signalens intensitet skiljer sig mellan övre och nedre panelen i punkterna i rutan, som tecken på en mutation. (Bilden från Takara Shuzo, Japan.)

Författare

CLAES WADELIUS

överläkare i klinisk genetik, universitetslektor i medicinsk genetik, Uppsala universitet.

Nya metoder

Dagens laborativa metoder är i mycket ett hantverk, vilket är personalkrävande och leder till relativt höga kostnader. Det utvecklas dock nya metoder såväl för de kromosomba-

serade analyserna som för DNA-analyserna. Dessa har fördelen att de både går att automatisera och att de medger analyser med högre detaljupplösning. Som exempel kan nämnas FISH som medger specifika analyser av flera kromosomer eller kromosomregioner, samtidigt eller genom parallell analys av flera gener, som kan vara inblandade i tumörer. Det finns till och med redan tekniker utvecklade för att samtidigt märka alla 24 olika typer av kromosomer med var sin färg.

Utvecklingen vad gäller DNA-analyser är än mer anslående. En ny generation instrument för att läsa DNA-sekvens, det vill säga ordningen på basparen i en gen, har redan introducerats. Det är de som medger det ökande tempot i kartläggningen av människans gener. De har också potentialen att på ett avgörande sätt underlätta för genanalyser i sjukvården. Det har även utvecklats så kallade DNA-chips, bland annat med tekniker som lånats från mikroelektronikindustrin, där tusentals genfragment organiseras i ett ruttmönster på en mycket liten yta (Figur 1). Ett prov från en person kan på så sätt analyseras för tusentals genvarianter samtidigt [2].

Med andra applikationer kan aktiviteten hos tusentals gener analyseras parallellt. Flera företag och institutioner håller på att utveckla engångslaboratoriechips som ska kunna utföra fullständiga molekylärgenetiska analyser [3]. Med blod, eller ett DNA-prov, som utgångsmaterial görs amplifiering (masskopiering) av en gen följt av analys av en mutation eller läsning av DNA-sekvensen. Fungerande komponenter av ett sådant system finns redan och framtiden får utvisa hur långt automatiseringen och miniaturiseringen kan gå.

Medfödda kromosomförändringar

Det finns ett flertal genetiska sjukdomar där man kan finna en förklaring genom en kromosomanalys. Sådana analyser kommer att vara av stor betydelse även i framtiden, men de kommer ofta att kompletteras med FISH, då man med sökfragment kan analysera varje del av arvsmassan med mycket hög upplösning.

Det har under de senaste åren visat sig att ett flertal syndrom orsakas av så kallade mikrodeletioner, det vill säga förluster av en liten del av arvsmassan. Förlusterna består av allt från enstaka gener till hundratals gener. Det finns redan idag sökfragment som är specifika för i princip varje del av genom, så alla mikrodeletionssyndrom kommer att kunna upptäckas med specifika analyser. En insiktsfull klinisk undersökning, kombinerad med avancerade la-

borativa analyser, kommer alltså att kunna ge en definitiv diagnos vid en majoritet av de beskrivna syndromen.

Klassiska ärftliga sjukdomar

Mer än 8 000 ärftliga sjukdomar finns beskrivna i OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)[1]. Generna som orsakar respektive sjukdom kommer att identifieras under början av 2000-talet. För enskilda familjer med dessa sjukdomar kommer man alltså att kunna identifiera dem som bär på anlaget respektive dem som har sjukdomen.

Idag genomgår många patienter med ärftliga sjukdomar ett flertal långa och kostsamma utredningar inom sjukvården, till exempel bestående av biokemiska analyser, belastningar samt neuroradiologiska och andra röntgenundersökningar. Det är troligt att man inom kort kan ersätta sådana utredningar med en genanalys vid ett flertal sjukdomar.

Om man efter en enklare klinisk utredning misstänker en särskild sjukdom, kan man alltså analysera genen som orsakar denna sjukdom och på så sätt nå en diagnos. En sådan utredning kan förväntas vara skonsammare för patienten, och kommer sannolikt att kunna spara betydande summor för sjukvårdssystemet.

Gener som predisponerar för sjukdomar

Det finns en ärftlig komponent för de flesta sjukdomar, så en uppmärksamhet på genetiska effekter är nödvändig i alla specialiteter. Om en sjukdom, till exempel bröstcancer, hypertoni, glaukom, osteoporos, diabetes, psoriasis eller schizofreni, finns hos en person, så ökar risken för nära släktingar att drabbas av samma sjukdom. Störst är riskökningen för förstagsläktingar, det vill säga föräldrar, syskon och barn.

Den typen av sjukdomar orsakas inte av en enda gen utan av samspelet mellan flera olika gener och omgivningsfaktorer. Generna som står för de ärftliga effekterna kommer att identifieras under de kommande decennierna, och i en del fall kan kanske också samspelet mellan gener och omgivningsfaktorer klarläggas. En del gener leder till en hög risk att drabbas av en sjukdom, medan andra geneffekter är mera subtila.

Bröstcancer orsakas i en del familjer av skador (mutationer), antingen i bröstcancer 1- eller 2-generna. De kvinnor som bär på en sådan genskada får en tiofaldig ökad risk att någon gång under livet drabbas av bröstcancer. Risken ökar ifrån den i normalbefolkningen på 8 procent till cirka 80 procent. Analys av dessa gener är redan klinisk rutin och av stort värde för de drabbade familjerna.

Andra gener leder till exempelvis en

fördubblad risk att drabbas av en given sjukdom. För en del sjukdomar kan det vara av värde för patienten att känna till om man bär en sådan riskhöjande genvariant, men för andra sjukdomar är så inte fallet.

Som inom all sjukvård kommer det att vara patienternas bästa som får styra vilka genanalyser som det finns anledning att genomföra. Läkemedelsindustrin visar nu ett mycket stort intresse för genetisk forskning som metod att hitta proteiner som är inblandade i sjukdomsprocesser och som därför är potentiella mål för nya läkemedel. Som nämnts ovan så finns det alltså en naturlig variation, sannolikt för alla gener, och det är alltså troligt att en del läkemedel kommer att fungera bättre för vissa genvarianter än andra. Följaktligen kan det finnas anledning att göra genanalyser innan en behandling startas, för att bedöma om ett läkemedel överhuvudtaget har en möjlighet att ha en effekt. Detta ämnesområde är i gränslandet mellan genetik och farmakologi, och kallas farmakogenetik eller farmakogenomik.

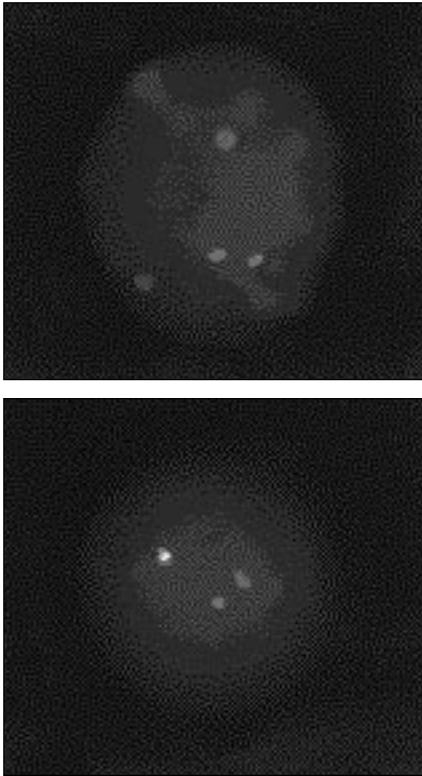
Cancer

Cancer är en genetisk sjukdom, det vill säga den orsakas av förändringar i en eller flera gener. Endast i undantagsfall är dessa förändringar ärvda. I enskilda celler kan dock förändringar uppkomma, som är specifika för olika tumörformer. Undersökningar avseende sådana skador görs idag, till exempel vid leukemier genom klassiska kromosomanalyser. Man ser då bland annat om det finns translokationer, det vill säga om två kromosomer bytt genetiskt material med varandra.

Kromosomanalyserna kompletteras nu i ökande omfattning med detaljstudier av de gener som sitter i brottpunkter för translokationer. Ett typexempel är translokationen mellan Abelsonkrogen på kromosom 9 och den så kallade BCR-regionen på kromosom 22, vilken ses som Philadelphiakromosom och förekommer vid kronisk myeloisk leukemi (Figur 2).

Inom en snar framtid kommer samtliga de gener som sitter i brottpunkter vid translokationer som är associerade med cancer, att identifieras och bli tillgängliga för specifik analys. Man kan förvänta sig att detta också kommer att leda till nya behandlingar, på liknande sätt som vid akut promyelocytleukemi, med en translokation i genen för retinoidsyrareceptor Alpha på kromosom 17, som nu med stor framgång kan behandlas med just retinoidsyra.

Leukemier är väl studerade med avseende på translokationer, och solida tumörer håller nu på att utredas på motsvarande sätt. Detta kan förväntas leda



Figur 2. FISH-analys av Philadelphia kromosomen som är associerad med KML. Cellerna befinner sig i interfase, det vill säga kromosomerna är utsträckta. Ett sökfragment från Abelsononkgenen (abl) på kromosom 9 är märkt med rött medan ett fragment från bcr-regionen på kromosom 22 är märkt med grönt. I cellen på övre bilden föreligger ingen translokation så signalerna från 9 och 22 är skilda från varandra. I den nedre cellen har en röd och grön signal fuserats, vilket visar att translokation föreligger mellan abl och bcr.

till ett flertal genombrott som kan komma att styra den framtida behandlingen.

Genuttryck

Då en gen är aktiv bildas en mRNA-molekyl som bär information ut till ribosomerna där ett protein bildas. Vilka gener som är aktiva i en särskild celltyp studeras nu intensivt. Vidare analyseras hur genaktivitetsmönstret ändras vid en sjukdom, det vill säga vilka gener som aktiveras respektive inaktiveras. Det gäller bland annat de vanligaste tumörformerna, som bröstcancer och prostatacancer. Man kan följaktligen karakterisera sjukdomen bättre med sådana analyser, och det kan förväntas ge prognostiskt viktig information som sjukvården har behov av. Med de nya gen-chip-teknologierna kan tusentals gener analyseras samtidigt, så att aktiviteten hos samtliga gener som är av betydelse för en tumör kommer att kunna analyseras i ett enda experiment.

Proteinanalyser

En gen kodar alltså för ett protein. Samma gen innehåller också informa-

tion för att tillverka vissa varianter av proteinet. Sedan alla gener i vår arvs massa blivit kända vet vi också hur de proteiner ser ut som cellerna innehåller och är uppbyggda av. Det finns då en möjlighet att tillverka monoklonala eller polyklonala antikroppar mot varje protein. Dessa kan vara av värde för kliniska analyser, som ett komplement eller en ersättning för DNA- eller RNA-baserade analyser.

Genen som är defekt vid Duchennes muskeldystrofi tillverkar ett stort protein kallat dystrofin. Hos patienter där man misstänker sjukdomen tas en muskelbiopsi, och förekomsten och storleken av dystrofin analyseras med immunhistokemi och Western blot. Dessutom analyseras genen hos patienterna, för att exakt bestämma var skadan sitter. Undersökningen av genen och proteinet kompletterar alltså varandra, och är i grunden avsedda att finna samma defekt, nämligen en skada i dystrofin-genen. Även andra sjukdomar, vars gener nyligen identifierats, genomgår nu samma utveckling, det vill säga det finns indikationer både för protein- och genanalyser.

Även om man idag vid kliniskt genetiska laboratorier av tradition studerar kromosomer och gener, så kommer utvecklingen att medföra att metodarsenalen måste utökas eller att man måste söka närmare samarbeten med andra laboratorier, för att gemensamt kunna lämna en god service till sjukvården.

Genterapi

Genterapi uppmärksammas mycket i medier, även om betydelsen för sjukvården ännu är begränsad. En viktig orsak har varit problem att utveckla väl fungerande vektorer, det vill säga bärarmolekyler, för de gener man vill tillföra. Det finns flera olika strategier, och allt talar för att någon av dem blir lyckosam. Ett annat problem har varit att de gener man tillfört bara varit aktiva en begränsad period. Sedan man lärt sig vilka sekvenser som styr en gens aktivitet kommer säkert effektiva metoder att utvecklas, som får användning vid ett flertal sjukdomar.

Genterapi är ännu alltså ett par steg från kliniken, men då metoden introduceras måste den ha en klinisk hemvist. Det kan med fördel vara klinisk genetik, där det redan finns omfattande kunskaper om gener och DNA-teknik.

Genetisk information

Under de senaste åren har det alltså skett en kraftig ökning av de genetiska kunskaperna. Informationsmassan har närmast exploderat, och det kan nämnas att den sannolikt starkaste dator som överhuvudtaget konstruerats är avsedd

att hantera informationen om människans genuppsättning, och finns hos företaget Celera Genomics i USA.

Huvuddelen av läkarkåren har gått sin utbildning innan dessa kunskaper blev tillgängliga, varför det finns ett mycket kraftigt utbildningsbehov för att de genetiska kunskaperna skall kunna komma sjukvården till hjälp på ett effektivt sätt. I Sverige borde detta leda till någon form av riktad satsning. Det kan nämnas att American Medical Association nyligen har gjort genetik till det viktigaste ämnet i sitt utbildningsprogram, där 120 organisationer samverkar för att uppnå utbildningsmålet [4]. Någon liknande aktivitet i till exempel Läkaresällskapet eller Socialstyrelsens regi är mycket angelägen.

Under de kommande åren kan man förvänta sig att de flesta patienterna på något sätt kommer att konfronteras med genetiska analyser. Det finns alltså ett mycket stort behov av att informera patienter på ett sakligt sätt, så att de kan tillgodogöra sig kunskaperna och fatta rationella beslut. Informationssamtalen är tidskrävande och det fåtal kliniska genetiker som för dagen är verksamma har inga möjligheter att täcka det kommande behovet. Det krävs därför ett särskilt program för att utbilda flera kliniska genetiker, för att svara både för de växande behoven och kommande avgångar till pension, den akademiska världen eller industrin. En nystartad utbildning i Göteborg för genetiska rådgivare, som framför allt är avsedd för sköterskor, är ett initiativ i rätt riktning, men det kommer inte att kunna svara mot behoven.

Referenser

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Service RF. Microchip arrays put DNA on the spot. *Science* 1998; 282: 396-9.
3. Burns MA et al. An integrated nanoliter DNA analysis device. *Science* 1998 282: 484-7.
4. Collins FF. Genetics: Not just in there somewhere, but at the very centre of medicine. *Genetics in Medicine* 1998; 1: 3.