

# Kommersiella »ta själv«-gentest allt hetare – men värdet är osäkert



**ANDRUS VIIDIK**, professor emeritus, Wien, Österrike  
av@ana.au.dk

Intresset för hur vår arvs massa fungerar har ökat lavinartat den senaste tiden. Time har (10 november 2008) korat DNA-test med ta själv-prov till 2008 års uppfinning. Man sänder ett salivprov till en firma, t ex 23andMe (men det finns flera andra), och för 399 amerikanska dollar (hos 23andMe) får man efter analys av 600 000 genetiska markörer svar på vilka ökade risker man har i sin arvs massa. Mer än 90 tillstånd, allt från typ 1- och typ 2-diabetes till flintskallighet kan analyseras. Svaren ges utan att metodens begränsningar och möjliga psykiska problem för den godtrogna kunden beaktats.

Den seriösa forskningen har inte kommit så långt, även om aktiviteten runt om i världen är intensiv. I Läkartidningen har epigenetik karakteriserats som ett hett forskningsområde [1].

## Förvånansvärt få »klassiska« gener

På den »gamla goda« tiden uppskattade man att det mänskliga genomet innehöll mellan 60 000 och 150 000 »klassiska« gener, dvs DNA-sekvenser som kodar för proteiner. Under loppet av kartläggningen av genomet, huvuddelen avslutades i april 2003, har antalet sådana gener successivt minskat till mellan 20 000 och 25 000, högst kanske 30 000.

Detta är inte mycket mer än antalet sådana gener hos spolmasken *Caenorhabditis elegans* – omkring 19 000 (tidigare uppskattningar låg runt 10 000) [2].

Överraskande nog har bananflugan *Drosophila melanogaster* enbart drygt 13 000 sådana gener.

Nyligen har det enklaste hittills kända flercelliga djuret, placozoen *Trichoplax adhaerens*, karakteriserats [3]. Den är omkring en millimeter lång, och dess namn antyder att den liknar en klabbig och hårig platta. Den synes ha enbart

fyra typer av celler och sakna nerver, muskler (den rör sig med hjälp av cilier) och gonader samt något som skulle kunna kallas för huvud. Men dess genom består av 98 miljoner DNA-baspar och innehåller drygt 10 000 gener, som kodar för proteiner. Detta ger en täthet av 1 gen per 10 000 baspar, vilket ska jämföras med att människans 3,2 miljarder baspar ger en täthet på 1 gen per 100 000 baspar [2].

Anmärkningsvärt är också att många av generna hos *Trichoplax* liknar gener med komplexa funktioner hos högre stående djur, även däggdjur. Genomets komplexitet synes ha uppstått tidigt under utvecklingen av arterna (evolutionen).

**»... svagheten med dessa kommersiella analyser – de kommer för tidigt i förhållande till den vetenskapliga kunskapsnivån ...«**

## »Skräpet« behövs också

Enbart omkring 3 procent av människans genom kodar för proteiner; resterande DNA ansågs länge vara »skräp«; t ex rester av gamla gener och retrovirus, som inkorporerats under evolutionens gång. Men det behövs reglerande mekanismer – alla celler har samma uppsättning av gener, men generna är aktiva enbart när de behövs, vare sig det gäller att bilda en bestämd struktur under fosterutvecklingen eller öka produktionen av insulin.

ENCODE-projektet (Encyclopedia of DNA elements) – ett 4-årigt 43-miljarddollarars pilotprojekt (en fortsättning av kartläggningen av människans genom) – fann att av 30 miljoner studerade baspar var 80 procent aktiva (transkription till RNA), men enbart 2 procent ledde till produktion av proteiner (mRNA).

Man vet ännu inte vilka funktioner den resterande huvudparten av RNA har. En del är sannolikt faktorer som reglerar geners funktioner.

ENCODE fann också andra överraskningar som att ett segment (en exon) av en »klassisk« gen kan befinna sig på en annan kromosom än resten av genen, att gener kan överlappa varandra och att en reglerande sekvens kan befinna sig långt ifrån »sin« gen.

Winston Churchills berömda uttalande »Detta är inte slutet. Det är inte

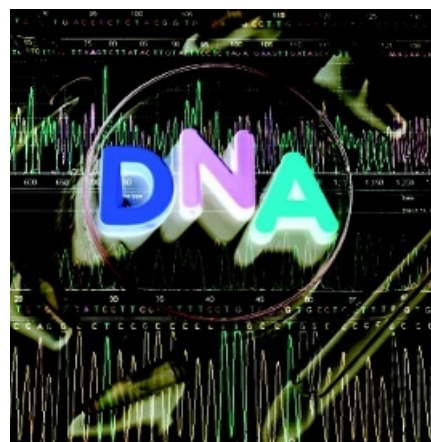


Illustration: Kevin Curtis/Science Photo Library

Ta själv-prov för gentest har korats till 2008 års uppfinning av Time. Men tolkningen av analyserna har osäkert värde.

ens början till slutet. Men kanske är det slutet på början.« passar också som karakteristik av var utforskningen av människans genom står i dag.

## Epigenetiska mekanismer viktiga

Var, när och hur geners uttryck styrs av epigenetiska mekanismer är ett viktigt område för forskning. Här är ett samspel mellan arv och miljö på kort sikt möjlig, medan kampen för överlevnad under evolutionen på lång sikt drivs av samma samspel men också av förändringar i genomet i form av mutationer.

Den epigenetiska forskningens tyngdpunkter ligger på dels hur miljön påverkar geners funktioner utan att ändra den genetiska koden, dels vilken betydelse epigenetiska förändringar haft för evolutionen.

Ett enkelt exempel på epigenetisk för-

## SAMMANFATTAT

**Strukturen** hos människans genom är kartlagd – 20 000–30 000 gener.

**Endast 3 procent** kodar för proteiner – resten, som tidigare ansågs vara »skräp«, tillskrivs allt fler funktioner.

**Epigenetiska** faktorer – som styr genfunktionerna – är alltför lite kända.

**Kommersiella** företag marknadsför genetiska test till allmänheten på basis av ofullständiga vetenskapliga kunskapslägen.

ändring ser man vid odling av broskceller i cellodlingsflaskor. Normalt producerar broskceller typ II-kollagen, men efter en tids odling slår cellerna om till att producera typ I-kollagen – kollagen typ I- och kollagen typ II-generna finns hela tiden i cellerna. Genom manipulation av växtbetingelserna kan cellerna bringas till att åter producera typ II-kollagen.

Hur man studerar epigenetiska mekanismer som DNA-metylering (tystande av gener) och modifikation av histoner (ändring av hur tillgänglig en bit av en DNA-sträng är för transkription) vid olika sjukdomar, framför allt olika former av cancer, och möjliga metoder för behandling har beskrivits i *Läkartidningen* [1].

## Epigenetik och evolutionen – omtvistat

Det andra området för epigenetisk forskning, epigenetikens roll för evolutionen, är inte accepterad av alla forskare inom evolutionsbiologin. Den traditionella uppfattningen har där varit att evolutionen drivs av mutationer i de »klassiska« generna [4].

Man har emellertid kunnat visa att morfologiska skillnader mellan två närbesläktade djurarter kan uppstå genom förändringar i reglerande faktorer även om generna är identiska, exempelvis fruktfluglarver med och utan hårväxt.

Ett annat exempel är att en extra tå hos hundrasen Grand Pyrenees (också kallad pyreneisk bergshund) har kunnat kopplas till en förändring i en transkriptionsfaktor (en sekvens på 17 aminosyror saknas).

En mutation i en reglerande faktor är dessutom mindre katastrofal än i genen själv, eftersom en gen ofta påverkas av en rad sådana faktorer. När man ser på uttrycksmönster dominerar förändringar i reglerande faktorer, medan skillnader i proteiner tyder på förändringar i gener.

Oenigheten uppstår av att samma forskargrupp sällan använder båda in-

fallsvinklarna. Sannolikt driver båda mekanismerna evolutionen.

## 49 forskare om flintskallighetens gåta

Den manliga typen av flintskallighet, alopecia androgenetica, drabbar omkring 40 procent av vuxna män (»halvmåne«) och även kvinnor (håret blir tunnare).

Denna typ av flintskallighet anses vara upp till 80 procent ärftlig (om dominant eller recessivt har varit omtvistat) och har satts i samband med genen för androgenreceptorn (AR-genen). Två grupper av forskare har nu oberoende av varandra funnit en association med band 11 på kromosom 20:s korta arm (20p11) [5, 6]. Den synes vara oberoende av AR-genen, som befinner sig på X-kromosomen.

Att man nu lokaliserat en »orsak« till flintskallighet till några singelnukleotidpolymorfismer (SNP) (utbyten av enskilda nukleotider) i ett lokus inom 20p11 innebär inte att man funnit en gen eller en reglerande faktor till en gen.

Vägen dit är lång, eftersom det i detta lokus inte finns några gener som kan tänkas ha ett inflytande på hårväxt, vilket betyder att den gen som en reglerande faktor påverkar kan finnas på ett helt annat ställe i genomet.

Så här långt kom man med två team på sammanlagt 49 forskare och 5 608 försökspersoner (flintskalliga och kontroller) från fem länder. Hur mycket resurser som behövs innan ett fortsatt letande kröns med framgång vet ingen.

## Svårtolkade kommersiella analyser

Det man får veta från 23andMe om risken för flintskallighet är att de jämför de insända proven med data från en vetenskaplig undersökning om flintskallighet hos européer – förmodligen AR-genen, som associerades med flintskallighet i rapporter 2001, 2005 och 2007 [7-9].

När nu 20p11-associationen visats illustrerar detta svagheten med dessa

kommersiella analyser – de kommer för tidigt i förhållande till den vetenskapliga kunskapsnivån, och deras slutsatser kan snabbt bli föråldrade och i värsta fall missvisande.

Ett annat kontroversiellt område är bröstcancer. Här analyserar 23andMe två SNP, som uppges ge en risk på 12–24 procent hos européer. Högriskmutationer i generna BRCA1 och BRCA2 analyserar man inte, eftersom de är »sällsyna«. Det isländska företaget Decode Genetics erbjuder också riskanalys för bröstcancer med hjälp av sju SNP. Inte heller islänningarna analyserar mutationer i BRCA1 och BRCA2, som dramatiskt ökar risken för bröstcancer.

Experter har kritiserat att resultatet av dessa test snabbt blir föråldrade, eftersom de förväntar en snabb ökning av våra kunskaper om genetiska riskfaktorer. Därutöver är värdet av en nyupptäckt sjukdomsrelaterad SNP begränsad – riskökningen är oftast inte mer än 20 procent, vilket innebär att risken för att under livstiden drabbas av en kronisk sjukdom ökar exempelvis från 8 till knappt 10 procent.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Human Genome Project Information. [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/faq/compngen.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/faq/compngen.shtml)
- Srivastava M, Begovic E, Chapman J, Putnam NH, Hellsten U, Kawashima T, et al. The Trichoplax genome and the nature of placozoans. *Nature*. 2008;454:955-60.
- Pennisi E. Deciphering the genetics of evolution. *Science*. 2008;321:760-3.
- Hillmer AM, Brockschmidt FF, Hanneken S, Eigelshoven S, Steffens M, Flaquer A, et al. Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p11. *Nature Genetics*. 2008;40:1279-81.
- Richards JB, Yuan X, Geller F, Waterworth D, Baille V, Glass D, et al. Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. *Nature Genetics*. 2008;40:1282-4.

## Läsarkommentar

På [lakartidningen.se](http://lakartidningen.se) kan du ge kommentarer i direkt anslutning till våra artiklar.