

Hundratalas genvarianter kopplade till hjärt-kärlsjukdom

Revolution inom populationsbaserad forskning – ännu inte inom kliniken

ERIK INGELSSON, professor, leg läkare, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm
erik.ingelsson@ki.se

Hjärt-kärlsjukdomar är den ledande orsaken till sjuklighet och död i Sverige [1] och globalt [2] och medför enorma kostnader för samhället: över 60 procent av den totala hälsovårdsbudgeten i de flesta europeiska länder [3]. Hjärt-kärlsjukdomar är multifaktoriella och utvecklas under hela livet som ett resultat av genetiska och miljömässiga faktorer påverkan och deras inbördes samverkan. Den skenande ökningen av fetma och typ 2-diabetes har sannolikt orsakats av ändrade levnadsvanor, som högre energitäthet i kosten och minskad fysisk aktivitet, inte av genetiska förändringar; genetisk selektion tar ju som bekant avsevärt längre tid.

Noteras bör dock att risken för hjärt-kärlsjukdomar varierar kraftigt mellan individer med samma levnadsvanor och tenderar att ärvas inom familjerna. På samma sätt varierar responsen på livsstilsinterventioner kraftigt mellan individer. En rimlig slutsats är därför att hjärt-kärlsjukdomar och relaterade tillstånd utvecklas genom komplexa interaktioner mellan genetiska och livsstilsrelaterade faktorer.

Senare års genetiska framsteg och kommande nytta

De senaste åren har det gjorts stora framsteg gällande vilka genetiska varianter som är kopplade till hjärt-kärlsjukdomar, typ 2-diabetes och relaterade tillstånd. Det är ett resultat av ökad kunskap om människans genetiska struktur, stora tekniska framsteg vad gäller genotypningsmetoder och applikationer i form av så kallade genome-wide association-studier (GWAS). Denna kunskap kan leda till ökad förståelse av biologin bakom sjukdomarna, vilket i sin tur kan förväntas leda till utveckling av nya och förbättrade läkemedel. Det finns också stora förväntningar på att den genetiska forskningen på sikt ska kunna revolutionera den kliniska medicinen, i form av »individualiserad medicin« (personalized medicine).

Man hoppas att i framtiden kunna dra nytta av kunskapen om en individs genuppsättning för att dels förbättra prediktionen av sjukdomsrisk, dels individualisera behandlingen. Om vi någonsin kommer dit kan man bara spekulera om, men det behövs mycket forskning innan vi kommer att använda genetiska test för prediktion av icke-familjära fall av hjärt-kärlsjukdomar i rutinsjukvården.

Syftet med denna översiktsartikel är att ge en bakgrund till de senaste årens snabba utveckling inom populationsbaserade genetiska studier av hjärt-kärlsjukdomar och relaterade

»Det finns också stora förväntningar på att den genetiska forskningen på sikt ska kunna revolutionera den kliniska medicinen ...«

tillstånd samt att ge en basal metodologisk förståelse för att kunna tolka de resultat som kommer från den här typen av studier. Efter en historisk tillbakablick beskrivs i stora drag hur denna typ av forskning bedrivs i dag, därefter diskuteras vart forskningsfältet är på väg under det närmaste decenniet.

Ärftlighetens betydelse

Det är känt sedan länge att genetiska faktorer spelar en viktig roll för utvecklingen av hjärt-kärlsjukdomar och relaterade tillstånd. Genom tvillingstudier har man beräknat att heritabiliteten, dvs proportionen av den totala variabiliteten av en fenotyp som kan tillskrivas genetisk variation, för koronarsjukdom ligger mellan 40 och 60 procent [4]. Detta har också bekräftats i andra familjebaserade studier, tex Framingham heart study [5]. Data från Framinghamstudien har visat att individer med minst en förälder med prematur hjärt-kärlsjukdom löper en mer än dubblad risk att själv drabbas av hjärt-kärlsjukdom i medelåldern [6], och att ha ett syskon med hjärt-kärlsjukdom innebär 50 procent högre risk att själv drabbas, även om man tar hänsyn till kända riskfaktorer [7].

Kopplingsanalys

De första försöken att koppla samman specifika gener med sjukdomar gjordes på 1980-talet, då så kallad kopplingsanalys (linkage analyses) med genetiska markörer över genomet gjordes i familjebaserade studiematerial. Denna metod bygger på att man analyserar hur ett mindre antal DNA-markörer nedärvs i familjer och att man kombinerar detta med kunskap om vilka individer i familjerna som drabbas av en viss sjukdom. Med denna metod kan man identifiera en region av en kromosom som förväntas innehålla kausala varianter. Metoden har varit mest användbar för mendelskt nedärvda sjukdomar, som Huntingtons sjukdom eller cystisk fibros, som för övrigt utgjorde det första lyckosamma exemplet på kopplingsanalys [8]. Sådana monogena sjukdomar är i regel mer entydigt dia-

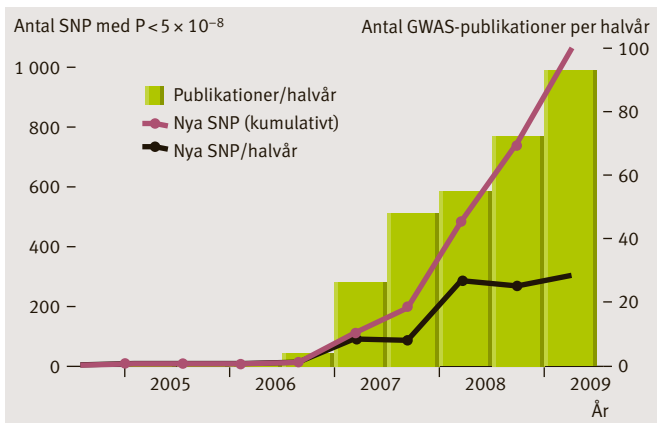
SAMMANFATTAT

Genetiska faktorer spelar en viktig roll för utvecklingen av hjärt-kärlsjukdomar och relaterade tillstånd.

De senaste 3–4 åren har inneburet en explosionsartad utveckling inom populationsbaserad genetik, och via genome-wide association-studier (GWAS) har nu hundratalas associationer mellan genetiska varianter och kardiovaskulär sjukdom och relaterade tillstånd rapporterats.

Vi står inför en utveckling med exponentiellt ökande datamängder från sekvensering men även från nya tekniker att analysera mRNA (transkriptomik), proteiner (proteomik), och metaboliter (metabolomik).

Om Sverige vill fortsätta att vara en ledande nation inom biomedicinsk forskning kommer detta att ställa stora krav på forskarsamhället och på forskningens finansiering.



Figur 1. Genome-wide association-studier (GWAS) 2005–2009. Staplarna indikerar antalet publikationer baserade på GWAS per halvår, den svarta linjen indikerar nya samband mellan SNP och olika fenotyper per halvår, och den röda linjen visar det kumulativa antalet SNP–fenotypassociationer. Figuren är baserad på data nedladdade den 18 november 2009 från GWAS-katalogen på <http://www.genome.gov/gwastudies/>.

gnostiserade, mer homogena i patogenesen och uppvisar ett nära på ett-till-ett-förhållande mellan genotyp och fenotyp med högpenetranta, ovanliga varianter med stor effekt. För den här typen av sjukdomar innebar kopplingsanalys ett spektakulärt genombrott, där man kunde identifiera replikerbara genvarianter med ett lågt antal studiedeltagare. Ett exempel från hjärt-kärlområdet är familjär hyperkolesterolemi [9].

För icke-familjära fall av komplexa, multifaktoriella sjukdomar har dock framstegen med kopplingsanalys varit mer sparsamma. Genen ALOX5AP är ett enskilt exempel där kopplingsanalys lett till att man hittat en genvariant som är kopplad till koronarsjukdom [10].

Kandidatgenbaserade studier

Fram till för ett par år sedan var den förhärskande metoden att studera associationer mellan genetiska varianter och fenotyper i sk kandidatgenstudier. Som framgår av namnet väljer man ut gener baserat på hypoteser om deras inblandning i den sjukdom man studerar. Inom och i näraliggande regioner kring genen fenotyper man enbaspolymorfier (single nucleotide polymorphisms, SNP), enskilda baspar i DNA som uppvisar variation mellan individer. Närliggande SNP är korrelerade med varandra då de ofta nedärvs tillsammans. Genom att ta hänsyn till denna korrelationsmatrix eller linkage disequilibrium (LD), som betecknar icke-slumpmässig association mellan alleler i olika lokus (lokalisationer/regioner), kan man genotypa ett mindre antal sk tag-SNP som speglar merparten av variationen i den genen.

I det här sammanhanget är det lämpligt att påpeka att det sällan är den kausala genvarianten som studeras utan snarare en annan variant som är korrelerad med den förra. Vi studerar alltså egentligen inte en gen, utan ett lokus, där det ofta finns flera gener som skulle kunna vara de kausala. För att utröna vilken av dessa gener som verkligen är den sjukdomsorsakande behöver vi gå vidare med kompletterande metoder, tex studier av genuttryck, djurmodeller eller andra metoder för att studera mekanismer.

Utvecklingen av kandidatgenstudier var parallell med utvecklingen av kopplingsanalys, och man har ofta försökt att karakterisera tänkbara kandidatgener i de stora kromosom-

regioner som uppvisar tecken på association i kopplingsanalyser. Via sökning på PubMed framgår att det gjordes närmare 5 000 kandidatgenstudier av koronarsjukdom före år 2006, vilket är intressant med tanke på hur få fynd som har kunnat valideras och replikeras i upprepade studier [11]. Dessa kandidatgener har ofta valts från renin–angiotensin–aldosteronsystemet, lipidmetabolismen, inflammations- eller koagulationssystemen. Orsakerna till de få replikerade resultaten är bla att studiepopulationerna i regel varit för små, att man i den primära rapporten inte har försökt att replikera fynden och att heterogeniteten mellan studiepopulationer gällande ålder, kön, etnicitet och andra viktiga faktorer varit stor.

Genome-wide association-studier (GWAS)

I mars 2005 publicerades tre studier i samma nummer av Science där man rapporterade en stark association mellan en genvariant i komplementfaktor H-genen (CFH) och åldersrelaterad makuladegeneration. En av dessa studier [12] var det första exemplet på en lyckad GWAS och startskottet på en remarkabel utveckling inom det genetiska fältet. Som åskådliggörs i Figur 1 tog utvecklingen riktig fart från och med 2007, och under de tre senaste åren har över 1000 DNA-varianter kopplats ihop med en rad olika sjukdomar och andra fenotyper i studier med stringenta krav (stora studier, korrigering för antalet statistiska test, replikation av fynden). Av dessa associationer utgörs minst ett hundratal av sådana med fenotyper inom hjärt-kärlområdet [13–19], varav drygt tio representerar associationer med klinisk koronarsjukdom.

Denna revolution har möjliggjorts genom främst tre faktorer som är tätt sammanflätade: 1) ökad förståelse av den vanliga variationen i det humana genomet, 2) stora framsteg när det gäller genotypningstekniker, 3) utveckling av datorteknik och analysmetoder.

Genom publiceringen av den humana gensekvensen [20–22] och den därpå följande karakteriseringen av haplotypernas struktur (kombinationer av alleler som nedärvs tillsammans) via HapMap-projektet [23, 24] lade man en viktig grund för effektiva genetiska studier. Genom dessa stora internationella samarbetsprojekt fick man en karta över den vanliga genetiska variationen, innehållande närmare 3 av de drygt 14 miljoner identifierade SNP (db131; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_summary.cgi). Arbetet med HapMap möjliggjorde effektivare kandidatgenstudier, men framför allt var det ett viktigt incitament för utvecklingen av nya genotypningstekniker. Från att tidigare ha varit begränsad till metoder där man genotypat enskilda SNP eller paneler med ett mindre antal varianter har man under de senaste åren utvecklat mikro-matrismetoder där man genotyper tusentals SNP i samma reaktion. De kommersiella genotypningsplattformarna erbjuder nu så mycket som 1 miljon SNP per analys, och genom korrelationen mellan SNP (linkage disequilibrium) har man beräknat att man hos individer med europeisk etnicitet täcker in mer än 90 procent av alla vanliga SNP (frekvens >1 procent) [25].

Kostnaden för dessa analyser har sjunkit dramatiskt och ligger nu på under 500 dollar per individ, vilket är en 2 000-faldig kostnadsminskning jämfört med tidigare metoder. Dessa metoder är också väldigt säkra, med få uteblivna genotyp-

» Vi studerar alltså egentligen inte en gen, utan ett lokus, där det ofta finns flera gener som skulle kunna vara de kausala.«

ningar och genotypningsfel, och snabba: på större laboratorier klarar man mer än 1000 DNA-prov per vecka.

Enkel grundprincip

Den grundläggande principen för GWAS är enkel och bygger på att man undersöker associationerna mellan varje SNP och fenotypen i ett stort antal statistiska test. Hur många associationer (och därmed statistiska test) man undersöker beror på vilken genotypningsmetod man använt (från drygt 300 000 till flera miljoner) och om man genomfört sk imputering (där man räknar ut de sannolika genotyperna för SNP som inte analyserats direkt via statistiska metoder och de kända korrelationsstrukturerna). Då man genomför ett stort antal statistiska test (typiskt sett minst en miljon) måste man tillämpa en mycket mer stringent signifikansnivå i GWAS än i traditionella biomedicinska studier. Den gällande konventionen är att tillämpa en signifikansnivå på 5×10^{-8} för att korrigera för det stora antalet test.

Ett vanligt sätt att åskådliggöra resultaten från en GWAS är med hjälp av en Manhattan-plot (Figur 2), som ger en snabb översikt av var det finns områden i genomet där associationer med fenotypen är indikerade. Typiskt sett ligger det i varje »skyskrapa« många SNP som uppvisar association med fenotypen, och det är viktigt att komma ihåg, som påpekats ovan, att det i regel inte är den som har det lägsta P-värdet (eller någon annan av de SNP som är genotypade) som är den kausala genvarianten; däremot är de SNP som uppvisar association med fenotypen korrelerade med den kausala varianten.

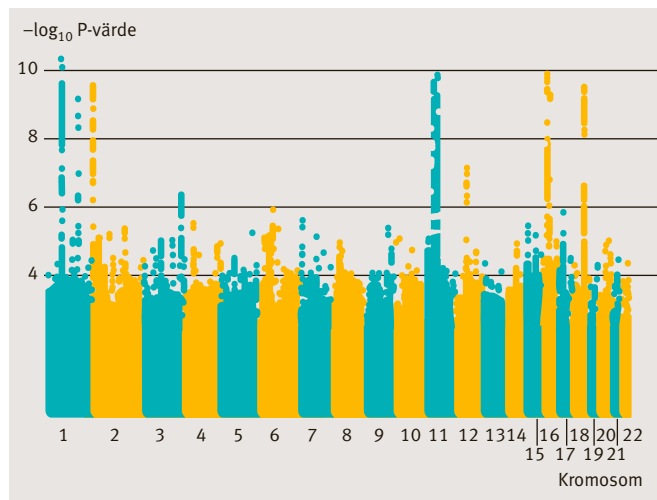
Behov av stora studiematerial

För vanligt förekommande komplexa sjukdomar som hjärt-kärlsjukdomar och relaterade tillstånd har utvecklingen varit så snabb att de flesta vanliga genetiska varianter med starka effekter redan kan förväntas vara upptäckta, och man söker nu efter vanliga varianter med svagare effekter eller efter ovanliga varianter (se nedan). Det bör dock noteras att svagare association inte behöver betyda att sådana lokus är oviktiga, då det inte finns ett klart samband mellan associationens styrka och hur viktiga vissa mekanismer kan vara, t ex för påverkan via läkemedel. Ett tydligt exempel på detta är att varianter i HMGCR inte alls tillhör de genvarianter som är starkast kopplade till LDL-nivåer i GWAS-metaanalyser [26], medan inhibitorer av HMGCR:s genprodukt har en otvetydig effekt på LDL-nivåer och tillhör de mest använda läkemedlen av alla kategorier (statiner, eller hämmare av 3-hydroxi-3-metylglutarylkoenzym A-reduktas [HMGCR eller HMG-CoA-reduktas]).

I sökandet efter varianter med svagare associationer med fenotypen (och/eller ovanligare varianter) har behovet av stora studiematerial ökat markant. Därför är det nu regel snarare än undantag att genetiska studier sker inom stora internationella konsortier och att man snarare rapporterar resultat från metaanalyser av deltagande GWAS än individuella GWAS.

»Kapitalt misslyckande« eller »extremt effektiv design«

En återkommande kritik av GWAS är att de varianter man hittills funnit bara förklarar en bråkdel av den totala heritabiliteten samt att resultatet i form av rent mekanistisk förståelse och klinisk tillämpbarhet i form av behandling eller riskprediktion har varit magert. Vissa kritiker går så långt som att kalla hela GWAS-eran för ett kapitalt misslyckande eftersom man inte har lyckats motsvara förväntningarna om individualiserad behandling och eftersom de anser att de ekonomiska investeringarna varit för stora i förhållande till utbytet.



Figur 2. Signifikansnivåer (P-värden på $-\log_{10}$ -skala) för varje SNP som testats i en GWAS [opubl data]. Positionen på x-axeln reflekterar deras position i genomet (längs de 22 autosomala kromosomerna). I detta fall indikerar grafen att det finns åtta oberoende regioner (på kromosom 11 och 16 finns det två regioner som inte är korrelerade) som uppvisar sk genome-wide significance, dvs ett P-värde lägre än 5×10^{-8} .

»Det fulla värdet av GWAS-eran kommer vi inte att kunna bedöma förrän de föreslagna genotyp-fenotypassociationerna har karakteriserats närmare ...«

Ett i mitt tycke mer nyanserat sätt att se på det är att konstatera att GWAS-designen har varit extremt effektiv för att finna många samband mellan vanliga genvarianter och fenotyper, vilket kan hjälpa oss att lära oss mer om de gener och mekanismer som är inblandade i dessa fenotyper, men att det fortfarande finns mycket kvar att lära oss om samspelet mellan genotyp och fenotyp. Eftersom det bara har gått 3–4 år sedan GWAS började publiceras anser jag att det är alldeles för tidigt att säkert uttala sig om den långsiktiga nyttan av denna forskningsmetod.

Det fulla värdet av GWAS-eran kommer vi inte att kunna bedöma förrän de föreslagna genotyp-fenotypassociationerna har karakteriserats närmare, t ex via studier av genuttryck, cell- eller försöksdjursmodeller, detaljerade fysiologiska humana studier och längre fram i väldesignade interventionsstudier (för utvärdering av riskprediktion eller läkemedel baserade på upptäckta mekanismer).

Ännu ingen förändring i kliniken

Således har dessa upptäckter ännu inte lett till förändrad klinisk handläggning, vilket sannolikt väldigt få, om ens några, nya omvälvande medicinska forskningsmetoder har gjort redan några år efter introduktionen. Det finns dock redan ett flertal exempel där de initiala GWAS-upptäckterna har följts upp i studier som karakteriserar fynden närmare och ökar den biologiska kunskapen om associationerna [14, 27, 28].

Ett bra exempel på detta är en stor GWAS-metaanalys som identifierade 95 lokus associerade med lipider. Förutom insikter om hur dessa lokus påverkar risken för extrema lipidnivåer, hur pass konsekventa effekterna var hos individer av olika

etnicitet samt det förhållandet att flera lokus påverkade risken för koronarsjukdom så innehöll denna studie också både omfattande analyser av genuttryck och djurmodeller med överuttryck och/eller knockdown i möss för tre olika gener [14].

I en annan studie använde författarna en kombination av flera stora populationsbaserade kohorter, bl a Malmö Kost Cancer-studien, studier av humana hepatocyter och djurmodeller med överuttryck och knockdownmetoder för att kartlägga en ny regulatorisk mekanism för lipoproteinmetabolism som har effekt på risken för hjärtinfarkt hos människa [27].

Större och större GWAS eller sekvensering

De troligaste orsakerna till diskrepansen mellan förklaringsgraden av etablerade varianter och heritabiliteten är dels bristfälliga sk proxies i etablerade lokus, dvs att de SNP man har mätt inte på ett optimalt sätt speglar den sanna, kausala variantens association med fenotypen [29], dels att många genetiska varianter återstår att finna. Det gäller såväl vanliga varianter med mindre effekt, som större och större GWAS kan finna, som ovanliga med varierande effektstorlek, som tex sekvenseringsmetoder kan användas till att studera [29].

I takt med att bevisen för att komplexa fenotyper påverkas av hundratals genetiska lokus ökar [14, 19, 29, 30], ökar också incitamenten för ännu större GWAS för att identifiera nya lokus. Utöver detta är studier av ovanliga genetiska varianter ett område som växer snabbt för närvarande. Det pågår många projekt som syftar till att studera dessa varianter via delvis olika men kompletterande metoder.

Den mest omfattande undersökningen av ovanliga varianter gör man med helgenomsekvensering, vilket innebär att man bestämmer en individs hela genetiska sekvens, alltså inte bara de punkter som man vet varierar utifrån tidigare studier av genomet. Det innebär att man kan kartlägga all variation i en individs genom, såväl vanliga som ovanliga varianter inklusive tidigare okända, unika genvarianter. Då kostnaderna för helgenomsekvensering fortfarande är höga – med de senaste teknikerna kommer man ned till runt 50 000 kronor per individ – är detta i nuläget inte ett möjligt alternativ i större studier.

Man bör dock notera att kostnaderna för sekvensering sjunker snabbt, och det är inte orealistiskt att vi inom en snar framtid kommer att välja helgenomsekvensering framför GWAS även i större populationsmaterial. Billigare alternativ till helgenomsekvensering innefattar exonsekvensering (sekvensbestämning av alla exoner), resekvensering (sekvensbestämning av utvalda områden) eller imputering av GWAS-data enligt informationen inom det sk 1000 Genome project. Ett spännande storskaligt projekt som vi arbetar mycket med för tillfället är Metabochip-konsortiet, där >200 000 individer har genotypats. Ett av huvudsyftena är att studera ovanliga varianter i regioner där man tidigare funnit samband med kardiovaskulära och metabola fenotyper.

Samspelet arv och miljö

Utöver att fortsätta att söka nya genetiska lokus via större och större GWAS-metaanalyser eller sekvenseringsmetoder finns det andra forskningslinjer inom populationsbaserad genetisk forskning som man kommer att driva under det närmaste decenniet. En av dem är att försöka förstå mer av samspelet mellan gen och miljö. Ett problem med tidigare gen-miljöinteraktionsstudier är att de genomgående varit underdimensionerade. Även för denna typ av studier bildas det större och större samarbeten, och det kan vara en väg framåt även om tex varierande definitioner av miljöfaktorer eller andra skillnader

FAKTA 1. Vanliga begrepp i genetiska studier

1000 Genomes project – en internationell satsning som syftar till att skapa den mest detaljerade katalogen över mänsklig genetisk variation hittills genom att sekvensera hela genomet hos minst 1 000 anonyma deltagare av olika etnicitet.

Allel – en av flera genvarianter i ett lokus.

Epigenetik – studie av ärftliga faktorer som inte beror på förändringar av DNA-sekvensen.

Epistasi – gen-geninteraktion.

Fenotyp – egenskap eller karaktistikum som kan observeras och/eller mätas hos en individ.

Genotyp – genetisk konstitution hos en individ.

GWAS (genome-wide association-studie) – studie av ett stort antal associationer mellan genetiska varianter (SNP), spridda över genomet, och en fenotyp.

Haplotyp – en kombination av alleler i flera lokus som nedärvs tillsammans.

HapMap – kommer från International HapMap project, vars syfte var att skapa en haplotypkarta (HapMap) av det humana genomet för att beskriva vanligt återkommande mönster av genetisk variation.

Helgenomsekvensering – process där man bestämmer en individs hela genetiska sekvens, alltså inte bara de punkter som brukar variera (som SNP).

Heritabilitet – proportionen av den totala variabiliteten av en fenotyp som kan tillskrivas genetisk variation.

Kandidatgenstudie – studie av associationer mellan ett antal genetiska varianter inom en eller ett begränsat antal gener och en fenotyp.

Kopplingsanalys – studie av hur ett mindre antal DNA-markörer nedärvs i familjer i kombination med vilka individer i familjerna som har en viss fenotyp.

Linkage disequilibrium (LD) – icke-slumpmässig association mellan alleler i olika närliggande lokus, vilket skapar en korrelationsstruktur (se även haplotyp och HapMap).

Lokus – specifik plats i arvsmassan för en SNP, DNA-sekvens eller gen.

Imputering – statistisk metod för att ersätta saknade data som gör att man kan räkna ut de sannolika genotyperna för SNP som inte har analyserats med hjälp av de kända korrelationsstrukturerna (se HapMap).

Proxy – genvariant som analyserats i en studie och som kan fungera som »ställeträdare« för den sanna, kausala genvarianten.

SNP (single nucleotide polymorphism, enbaspolymorfi) – DNA-sekvensvariation där en nukleotid (A, C, G, T) varierar mellan individer inom en art.

Systembiologi – systematiska studier av komplexa samspel i biologiska system.

Tag-SNP – ett antal SNP som tillsammans har valts ut via kunskap om haplotypstrukturen för att representera merparten av den genetiska variationen i ett lokus.

mellan olika studiematerial ofta är ett problem. Bland annat av det skälet planeras storskaliga satsningar med konsekvent och detaljerad insamling av information om exponeringar, mätdata och biologiskt material, som tex den svenska studien LifeGene (www.lifegene.se), som kommer att ge möjlighet att studera samspelet mellan gen och miljö på ett oöverträffat sätt. Två spännande forskningsområden som börjar tillämpas

»Jag tror ... att vi som forskningsnation eller individuella forskare vinner på att ha ett öppet sinne för dessa nya forskningsgrenar ...«

mer och mer tillsammans med storskalig genomik är epigenetik (studier av ärftliga faktorer som inte beror på förändringar av DNA-sekvensen) och systembiologi (systematiska studier av komplexa samspel i biologiska system).

Konklusion

De senaste två-tre åren, med en explosionsartad utveckling av GWAS och internationella samarbeten inom konsortier, har inneburit en total förändring av hela fältet populationsbaserad genetik. Från att ha haft sparsamt med replikerbara associationer mellan genetiska varianter och kardiovaskulär sjukdom och associerade tillstånd har vi nu hundratal robusta genotyp-fenotypassociationer inom detta område, och listan växer. Fältet rör sig snabbt och ställer stora krav på flexibilitet, innovationsförmåga, internationellt samarbete och – inte minst – resurser både för kostsamma genotypningsmetoder och för forskare och annan personal som kan tolka det enorma informationsflödet.

Vi står nu inför en utveckling med exponentiellt ökande datamängder från sekvensering men även från nya tekniker att analysera mRNA (transkriptomik), proteiner (proteomik), och metaboliter (metabolomik). För oss traditionellt skolade biomedicinska forskare kan steget från hypotesbaserad forsk-

ning till forskning av mer hypotesskapande karaktär kännas ganska långt. Med tanke på att dessa metoder har varit oerhört framgångsrika inom genetiken, för att identifiera nya potentiella mekanismer som kan tas vidare till andra typer av studier, är det sannolikt att även de kommande »omik-metoderna« kommer att fungera väl för att selektera fram spännande mekanismer att undersöka vidare.

Jag tror därmed att vi som forskningsnation eller individuella forskare vinner på att ha ett öppet sinnelag för dessa nya forskningsgrenar och att vi bör vara beredda att anamma dessa mer hypotesgenererande metoder och det kollaborativa arbetssätt som hänger samman med dem. Om vi sedan kan kombinera det med tillräckliga resurser för dessa kostsamma metoder och för att genomföra de nödvändiga uppföljande studierna för att närmare karakterisera fynden bör svenska forskare även i framtiden kunna ha en framstående plats inom den biomedicinska forskningen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Erik Ingelsson har tilldelats Ingvar Carlsson Award för sin forskning om den genetiska arkitekturen bakom hjärt-kärlsjukdomar.*

REFERENSER

- 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.
- Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, Gretarsdottir S, Jonsdottir H, Thorsteinsdottir U, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet.* 2004;36(3):233-9.
- Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2007;96(1):1-7.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):385-9.
- Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur Heart J.* 2010;31(8):918-25.
- Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010;466(7307):707-13.
- Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M, Coin L, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41:666-76.
- Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2009;41:677-87.
- Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010;42(7):579-89.
- Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet.* 2010;42(2):105-16.
- Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42:937-48.
- Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 2004;431(7011):931-45.
- International Human Genome Sequencing Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature.* 2005;437(7063):1299-320.
- Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, Gibbs RA, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature.* 2007;449(7164):851-61.
- Anderson CA, Pettersson FH, Barrett JC, Zhuang JJ, Ragoussis J, Cardon LR, et al. Evaluating the effects of imputation on the power, coverage, and cost efficiency of genome-wide SNP platforms. *Am J Hum Genet.* 2008;83(1):112-9.
- Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, Demissie S, Musunuru K, Schadt EE, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet.* 2009;41(1):56-65.
- Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature.* 2010;466(7307):714-9.
- Ingelsson E, Langenberg C, Hivert MF, Prokopenko I, Lyssenko V, Dupuis J, et al. Detailed physiologic characterization reveals diverse mechanisms for novel genetic loci regulating glucose and insulin metabolism in humans. *Diabetes.* 2010;59(5):1266-75.
- Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, Gordon S, Henders AK, Nyholt DR, et al. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet.* 2010;42(7):565-9.
- Park JH, Wacholder S, Gail MH, Peters U, Jacobs KB, Chanock SJ, et al. Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. *Nat Genet.* 2010;42(7):570-5.

Prenumerera på Läkartidningen!

Ring 08-790 33 41
Mejla pren@lakartidningen.se



Utmanande saklig

Läkartidningen