

Identifiering av cancertgener har gjort anlagstestning möjlig

Genetisk rådgivning och mutationsscreening kan ge nya behandlingsmetoder

Under de senaste 15 åren har genetisk forskning kommit i fokus genom att de nya verktyg som gentekniken tillhandahållit gett en accelererande kunskapsutveckling. Av de drygt 7 000 monogent ärftliga sjukdomar vi idag känner till är genens kromosomlokalisering känd för över 5 000, och för många av dessa är genen även identifierad.

Ofta indirekta bevis

Ofta är det indirekta bevis som ligger till grund för kunskapen att en »ny» gen orsakar en viss sjukdom. I genen har man påvisat mutationer som inte finns hos friska, och genens funktion stöder hypotesen. Oftast har man funnit genuttryck i den vävnad som sjukdomen drabbar. Om en gen orsakar en sjukdom och genen är helt inaktiverad hos patienter är beviskedjan övertygande.

Många ambitiösa projekt

Nu pågår många ambitiösa projekt som försöker identifiera gener för komplexa sjukdomar, dvs de tillstånd där flera olika gener samverkar med omgivnings- eller livsstilsfaktorer. Det är troligt att de genetiska förändringar som bidrar till t ex diabetes, högt blodtryck, depression och fetma inte slår ut genens funktion helt. Om det i stället är »mindre» genförändringar hos dem som har sjukdomen fordras andra typer av bevis för att övertygande visa ett kausalsamband mellan en viss gen och en vanlig sjukdom.

Utvecklingen inom komplexa sjukdomars genetik är ännu i sin början [1]. Man hoppas naturligtvis att den skall

leda till nya behandlingsmetoder för vanliga sjukdomar.

Hur snabbt kan de nya rönen tillämpas i praktiken?

Eftersom forskningen om monogena sjukdomar redan har bedrivits i 15 år kan man få en grov uppfattning om hur snabbt och på vilket sätt nya genfynd leder till praktiska tillämpningar. Vad betyder det att man hittar en ny sjukdoms-gen: blev det så bra som vi genetiker förespeglade?

Man kan ta forskningen kring ärftlig cancer som exempel. Här kom utvecklingen snabbt att ta till sig den nya genetik, och vi har en tillräckligt lång uppföljningsperiod för att kunna lämna en delrapport. Blev forskningsresultaten så betydelsefulla för patienterna som vi förespeglade när vi sökte anslag för 15 år sedan? Kunskapsutvecklingen har utan tvivel uppfyllt de stora förväntningar vi hade vid 1980-talets mitt [2], men hur har detta kommit sjukvården till del?

Några exempel

Jag tänkte illustrera detta med några sjukdomar för vilka genernas funktion för 15 år sedan var okänd, men där vi nu har kartlagt sjukdomsgenen och dess mekanismer, och rutinmässigt använder den kunskapen i sjukvården.

Två ovanliga tillstånd – retinoblastom och multipel endokrin neoplasia typ 2 – ges som exempel, jämte två vanliga – bröstcancer och kolorektal cancer – för att belysa hur och i vilken utsträckning den nya kunskapen om dessa sjukdomars genetik fått kliniska konsekvenser.

RETINOBLASTOM

Retinoblastom har tjänat som paradigm för ärftlig cancer. Dessa embryonala ögontumörer uppträder hos barn i förskoleåldern. I ungefär hälften av fallen är sjukdomen dubbelsidig och orsakas av en medfödd mutation i alla krop-

pens celler, medan solitära, enkelsidiga tumörer i regel orsakas av en förvärvad mutation i en cell i ögat.

Att sjukdomen kan gå i arv har man känt till i 100 år, och att mekanismerna involverar inaktivering av en tumör-suppressorgen visade Knudson för snart 30 år sedan enbart genom att jämföra debutåldern hos barn med dubbelsidig respektive enkelsidig sjukdom. Denna insikt var förutsättningen för att genen kunde identifieras 1986 med hjälp av sk positionskloning.

Detta var den första tumör-suppressorgen som isolerades, och till mångas stora förvåning visade det sig att genen uttrycks normalt i alla kroppens kärnförande celler trots att sjukdomen yttrar sig i tumörer i ett fåtal organ. Rb-1-genen är en nyckelgen i cellcykelns reglering, och varför ett funktionsbortfall av Rb-1-genen orsakar nästan enbart tumörer i retina och skelett förstår man inte. Däremot har insikten om retinoblastomgenens normala funktion öppnat ett helt nytt forskningsfält inom cellbiologi [3].

Hur har denna kunskap då kommit patienterna till del? Egentligen ännu ganska marginellt. Lyckligtvis är sjukdomen ovanlig, 1/15 000 nyfödda, men i familjer med ärftligt retinoblastom är cancer den vanligaste sjukdomen. Nästan hälften av barnen till en patient drabbas. Många som har sjukdomen har ofta god syn, men de har då genomgått strålbehandling redan som små. Ibland går föräldrarna direkt från BB till Radiumhemmet för att strålbehandla sitt nyfödda barn.

Vad hoppades vi?

Vad hoppades vi att klarläggandet av mekanismerna skulle innebära?

Behandlingen har inte förändrats på grund av det faktum att vi förstår vad genen har för funktion. Snarare är det så, att vi nu förstår att det kommer att bli mycket svårt att angripa de grundläggande orsakerna till sjukdomen, eftersom tumörerna orsakas av att en gen

Författare

MAGNUS NORDENSKJÖLD

professor, överläkare, institutionen för molekylär medicin och kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

som används i alla kärnförande celler inaktiverats i några enskilda celler.

Diagnostiken har ännu 13 år efter det att genen identifierats påverkats endast marginellt. Även om man vet att ett nyfött barn bär anlaget förändrar det inte handläggningen, eftersom man inte sätter in behandling förrän man ser en tumör i ögat. Däremot är beskedet att det nyfödda barnet inte löper en förhöjd risk för cancer naturligtvis en lättnad för föräldrarna, som så väl känner till sjukdomen och alla dess konsekvenser. Rent praktiskt innebär uteslutande av anlagsbärarskap att man slipper kontrollera ögonbottenarna i narkos med jämna mellanrum under hela småbarnsperioden.

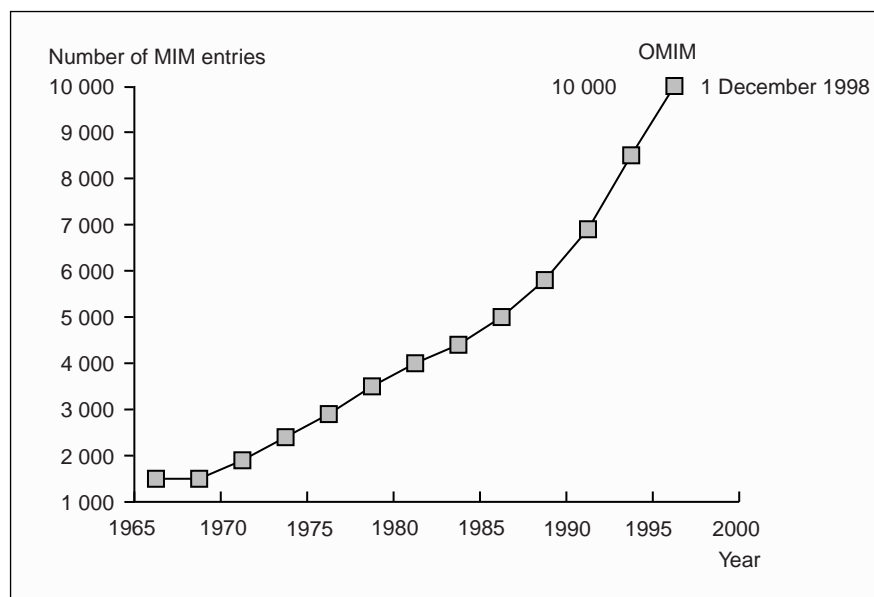
Anlagstestning

Tyvär har anlagstestning med direkt mutationsanalys av flera skäl inte blivit en rutinåtgärd. Genen är stor, och mutationsspektrumet komplicerat, vilket betyder att det är svårt (läs dyrt) att leta efter mutationen hos en patient. Även om man på kliniska grunder vet att någon bär anlaget för retinoblastom upptäcks med dagens teknik endast två av tre mutationer. Om man inte hittar någon mutation utesluter heller inte detta att en sådan finns, eftersom vi bara hittar två av tre av alla retinoblastomgensmutationer.

I praktiken används anlagstestning därför endast när det finns minst två sjuka familjemedlemmar. Man utför då s k kopplingsanalys, en indirekt metod som gör det möjligt att följa anlaget i en släkt. Utfallet har blivit endast ett par fall per år i vårt land, vilket nog ur klinisk synvinkel får anses magert med tanke på att man i 13 år i detalj känt till Rb-1-gensens struktur och funktion.

MULTIPEL ENDOKRIN NEOPLASTI TYP 2

Multipel endokrin neoplasi typ 2 (MEN 2) är en autosomt dominant benägenhet att utveckla framför allt



medullär tyreoidcancer, utgående från de s k C-cellerna, och feokromocytom. Sjukdomsgenen lokaliserades i slutet av 1980-talet; 1993 insåg man att sjukdomen orsakas av aktiverande mutationer i en tidigare känd onkogen, RET [4].

Detta är ett av de ytterst få exemplen på att en onkogen orsakar en ärftlig tumorsjukdom. Innan gendiagnostik var möjlig hade dessa familjer kartlagts med olika typer av belastningar som provocerade C-cellerna i syfte att upptäcka C-cells hyperplasi. Pentagastrinbelastningarna var besvärliga för patienterna, och ibland var resultaten inte konklusiva.

MEN 2 är ovanlig också i den bemärkelsen att antalet mutationer som förekommer är begränsat till ett fåtal codon i RET-genen. Därmed är det möjligt att fastställa DNA-sekvensen i dessa tiotal positioner och bekräfta eller utesluta om patienten i fråga bär anlaget för sjukdomen [5].

Den vanliga kliniska handläggningen i berörda familjer är att man med DNA-sekvensering av de aktuella de-

Kunskapsutvecklingen inom monogent nedärvda sjukdomar. Kurvan visar antalet sjukdomstillstånd listade i Victor A McKusicks katalog »Mendelian inheritance in man» (MIM). Bokens första upplaga, publicerad 1966, listade 1 487 monogena sjukdomar. På senare år publiceras den som OMIM, »On-line catalogue of Mendelian inheritance in man», på Internet-adressen:

<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/Stats/mimstats.html>

Katalogen listar 7 292 sjukdomsgener som är identifierade, 619 monogent nedärvda fenotyper vars molekylära bakgrund ännu inte är klarlagd samt 2 500 beskrivningar av monogena varianter orsakade av bl a olika mutationer i en och samma gen.

ANNONS

larna av genen fastställer vilken mutation en säkert sjuk familjemedlem bär. Därefter kan man hos barn och andra nära släktingar leta efter denna mutation och identifiera anlagsbärare. Kliniskt betyder detta att vi nu erbjuder barn med anlaget att operera bort tyreoida i 7–8 års ålder. Vid denna ålder är risken att barnet skall ha utvecklat en metastaserande cancer liten, och åtgärden förebygger den allvarligaste manifestationen av sjukdomen, medullär tyreoidacancer, som drabbar nästan alla anlagsbärare förr eller senare. Risken för feokromocytom är lägre; här följer man anlagsbärare kliniskt på samma sätt som tidigare.

En inte helt ovanlig situation är att man står inför en ovanligt ung patient med medullär tyreoidacancer utan kända släktingar med MEN 2. Genom att leta efter de aktuella mutationerna kan man fastställa om detta rör sig om en nymutation. Patienten kan då i sin tur föra anlaget vidare till sina barn. Ibland kan man i dessa situationer vara hjälpt av att även leta efter mutationer i tumör-

DNA. Klarläggandet av den genetiska bakgrunden till MEN 2 på molekylär nivå har alltså inneburit en helt ny klinisk handläggning, där gendiagnostik utgör en hörnpelare.

BRÖSTCANCER

När den första genen för ärftlig bröstcancer identifierades 1994 hyste man stora förhoppningar om anlagstestning och en förändrad klinisk handläggning av bröstcancerpatienter. Andelen bröstcancerpatienter med ärftlig benägenhet beräknas till mellan 5 och 10 procent, vilket betyder att tusentals svenska bröstcancerpatienter bär på ett anlag som de i sin tur kan föra vidare till sina barn och barnbarn.

Identifiering av anlagsbärare ger möjlighet till tidig diagnostik och riktade förebyggande åtgärder. Minst lika viktigt är att man då även kan minska oron hos dessa kvinnors icke-anlagsbärande systrar.

Tyvärn grusades förhoppningarna omedelbart av rent genetiska skäl. Ärftlig bröstcancer är en heterogen sjukdom i den meningen att flera gener kan orsaka samma kliniska bild. Av dessa gener har ännu bara två identifierats, BRCA 1 och BRCA 2. Bilden kompliceras ytterligare av att generna är stora, komplicerade i sin uppbyggnad och har ett mycket varierat mutationsspektrum [6].

Även om det finns några så kallade »founder»-mutationer, som har hittats i flera olika svenska familjer, är gendiagnostik i regel svårt och dyrt, och man hittar ganska sällan någon mutation. Det är därför inte meningsfullt att i klinisk rutin leta efter mutationer hos alla bröstcancerpatienter, utan detta är specialanalyser som förbehålls mycket strikt utvalda fall.

I klinisk praxis görs anlagstestning för bröstcancer gener endast efter genetisk rådgivning, på fall med flera sjuka släktingar och tidig debut eller i släkter där det förekommer både bröst- och

ovarialcancer. Om man begränsar sig till dessa grupper kommer man att hitta mutationer hos högst en tredjedel av de undersökta patienterna. Då kan man erbjuda andra släktingar riktade test och fastställa om en frisk dotter eller syster bär anlaget eller ej. Dessa riktade gentest är naturligtvis enklare och billigare.

Falsk trygghet

I detta sammanhang är det på sin plats att påpeka att gentestning för bröstcancer av friska kvinnor utan att man har belägg för att det finns en mutation i släkten är helt meningslöst. Ett negativt fynd utesluter inte att kvinnan bär bröstcanceranlag, eftersom man med dagens kunskap och teknik endast hittar mutationer hos en bråkdel av de bröstcancerpatienter som har flera släktingar med sjukdomen. Att utföra ett gentest som screening utan att veta vad man letar efter kan i stället invagga en kvinna i falsk trygghet.

Vad betyder det då att man hittat en mutation hos en frisk dotter till en kvinna med bröstcancer? Den exakta livstidsrisken för en kvinna med känt sjukdomsanlag i form av en mutation i BRCA 1 eller BRCA 2 är stor, även om risken varierar mellan olika mutationer. Många mutationer är privata, dvs förekommer endast i enstaka släkter. Det är då svårt att generalisera med hjälp av data från olika släkter, men risken för bröstcancer hos en kvinna som bär en mutation i någon av dessa gener är vanligen 60–80 procent.

Familjeanamnes

Här kan dock familjeanamnesen ge viss vägledning avseende risken för anlagsbärare. I släkter där sjukdomen har debuterat tidigt hos flera kvinnor är risken större än i släkter med kända friska äldre anlagsbärare. Nyligen uppmärksammades att en viss mutation i en stor isländsk bröstcancersläkt förefaller ha en låg penetrans. Detta illustrerar att olika mutationer ger olika risk, och att

Översikt eller medicinsk kommentar?

Många av Läkartidningens läsare följer utvecklingen inom olika områden i internationella specialtidningar och böcker. Om nya rön är av så stor betydelse att stora läkargrupper i Sverige borde informeras om dem kanske en medicinsk kommentar eller kort översikt i Läkartidningen är motive-rad.

Redaktionen sätter stort värde på artiklar där flera aktuella arbeten jämförs och sammanfattas så att kliniskt viktiga slutsatser kan dras, likaså på översikter som speglar spännande utveckling inom en specialitet eller ett ämnesområde.

Skriv eller ring gärna innan du skriver en artikel av denna typ!

man har stor hjälp av släktanamnesen för att bedöma vilken risk som kan förknippas med varje enskild mutation. Det är också möjligt att modifierande gener gör att risken varierar mellan familjer med samma mutation.

Sammanfattningsvis har möjligheten till anlagstestning för några utvalda bröstcancerfamiljer hos vilka man känner till mutationen inneburit förbättrad handläggning och bättre information. Möjligen kommer även diagnosen att kunna ställas tidigare hos anlagsbärare. För kvinnor som överväger profylaktiska operationer av bröst eller ovarier innebär anlagstestning att de får ett bättre underlag för sitt beslut.

KOLOREKTAL CANCER

Situationen för den vanligaste typen av ärftlig koloncancer, »hereditary non-polyposis colorectal cancer» (HNPCC), är snarlik den för bröstcancer. Flera olika komplext uppbyggda gener som orsakar ärftlig kolorektal cancer är kända. Dessa gener kodar för proteiner som cellen använder för »korrekturläsning» och korrigering av »skrivfel» i nysyntetiserat DNA, »DNA mismatch reparation» [7]. Mutations-spektrat är komplicerat och man hittar inte mutationer i alla släkter. Med dagens metoder hittar man dock mutationer hos över 50 procent av dessa koloncancerfamiljer. Även här finns det några »founder»-mutationer som förekommer i flera släkter.

Kliniskt betyder det att familjer med flera fall av koloncancer erbjuds genetisk rådgivning. I utvalda släkter görs mutationsscreening på en säkert sjuk familjemedlem. Om man hittar mutationen i en HNPCC-släkt kan riktade anlagstest erbjudas ännu friska släktingar. Anlagsbärare löper stor risk att få sjukdomen, troligen >90 procents livstidsrisk.

De som bär anlaget erbjuds koloskopiscreening vartannat år med början cirka tio år före den ålder då sjukdomen

debuterade hos den yngsta i släkten. Vid fynd av polyper exstirperas dessa endoskopiskt. Därmed kan man ta bort förstadier till sjukdomen, vilket visat sig vara livräddande. I vissa släkter ger mutationerna en förhöjd risk för andra cancerformer, framför allt i livmoder och ventrikel, vilket även måste övervägas i det förebyggande omhändertagandet.

Bättre omhändertagande av familjerna

Möjligheterna till identifiering av koloncangener har inneburit ett bättre omhändertagande av familjerna i de släkter där mutationerna hittats. Ur klinisk synvinkel innebär det faktum att vi nu förstår den molekylära bakgrunden till HNPCC att man har ett bättre underlag för genetisk rådgivning och förebyggande screening med koloskopi.

SAMMANFATTNING

Identifieringen av cancertgener har inneburit en avgörande förändring av både diagnostik och omhändertagande av en liten grupp patienter och släkter hos vilka man har kunnat fastställa den exakta sjukdomsframkallande mutationen.

Däremot har det visat sig att genernas komplicerade uppbyggnad, mutationsspektrets komplexitet, det faktum att flera olika gener orsakar samma sjukdom samt att de tekniska verktygen för mutationsanalys ännu är för dåliga sammantaget gör att anlagstestning är användbar endast på en liten grupp patienter [8].

Identifieringen av sjukdomsgenerna har inte inneburit någon förändring av de traditionella behandlingsprinciperna för dessa sjukdomar. Inte heller har kunskapen om vilka gener som orsakar dessa cancerformer gett någon ny medicin som riktar sig mot orsaken; utvecklingen i den riktningen kommer troligen att ta mycket lång tid.

Referenser

1. Beaudet A. Making genome medicine a reality. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1-13.
2. Kinzler KW, Vogelstein B. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386: 762-3.
3. Newsham I, Hadjistilianou T, Cavenee WK. Retinoblastoma. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. McGraw-Hill, 1998. Chapter 19: 363-92.
4. Ponder BAJ. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. McGraw-Hill, 1998. Chapter 25: 475-87.
5. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: International RET Mutation Consortium analysis. *JAMA* 1996; 276: 1575-9.
6. Couch FJ, Weber BL. Breast cancer. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. McGraw-Hill, 1998. Chapter 30: 537-63.
7. Boland R. Hereditary non-polyposis colorectal cancer. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. McGraw-Hill, 1998. Chapter 17: 333-46.
8. Petersen GM, Codori AM. Genetic testing for familial cancer. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. McGraw-Hill, 1998. Chapter 36: 591-9.