

Kommersialiseringen av gener – patent på bröstcancer gener pilotfall

Sverige får inte stå vid sidan om utvecklingen

Under de närmaste tio åren kommer en formidabel kapp-löpning att ske för att knyta funktioner till olika gener för att skapa underlag för patentering. Kommersialiseringen av människans 65 000–70 000 gener har inletts och två bröstcancerdisponerande patenterade gener kommer att vara pilotfall och i hög grad forma tillvägagångssätten vid andra sjukdomar.

Sverige måste satsa kraftigt på egen forskning och får inte stå vid sidan om denna utveckling.

Sedan 1994 och 1995 finns två bröstcancer gener, BRCA1 och BRCA2, karakteriserade som predisponerar för bröstcancer, men också, särskilt i BRCA1s fall, för äggstockscancer. I familjer med bröstcancer är risken för mutationsbärare att få bröstcancer stor, 70–90 procent [1]. Individer som bär på mutation utan att ha en släktnamnes kan dock löpa mindre risk [2, 3]. Till sammans svarar BRCA1 och BRCA2 bara för uppemot en tredjedel av all dominant nedärvd bröstcancer utifrån ett släkträd, vilket talar för att ytterligare viktiga gener återstår att upptäcka vid bröstcancer.

Uppmärksamheten av generna förebådades av populationsgenetiska studier med segregationsanalyser, kopplingsanalyser och andra epidemiologiska studier. Omkring 1990 stod det klart via omfattande studier av Marie Claire Kings forskargrupp att ett område på kromosom 17 var associerat med risk att få bröst- och äggstockscancer [4], och 1994 hittades den ansvariga genen, BRCA1. Fyndet gjordes av en forskargrupp ledd av Mark Skolnick i Salt Lake City, men även forskare vid National Institutes of

Health (NIH) var involverade i kloningen [5]. Mark Skolnick grundade företaget Myriad Genetics som blev innehavare av patentet på BRCA1.

Samtidigt hade engelska och isländska forskare genom studier av både manlig och kvinnlig bröstcancer hittat en koppling till en ny bröstcancerdisponerande gen, BRCA2, belägen på kromosom 13. Denna gen isolerades 1995 [6].

Fyndet patenterades av den engelska gruppen under ledning av Michael Stratton och patentet såldes senare till det amerikanska företaget, Oncormed. Detta skedde för att inte företaget Myriad Genetics skulle få ensamrätt till båda generna.

Det företag som innehade patentet på BRCA2, Oncormed, kom med tiden på obestånd och patenträttigheterna till BRCA2 såldes till konkurrenten Myriad Genetics. Därmed banades väg för en monopolsituation som ledde till att Myriad Genetics i fortsättningen krävde att all klinisk testning i USA skulle ske genom deras laboratorium och att royalty skulle utkrävas. Detta ledde till att i princip all klinisk testning i USA upphörde på andra laboratorier.

Genom att EU-parlamentet godkände en lag, som tillät patentering av en gen när åtminstone en funktion av genen är känd, har Myriad Genetics ansökt om patent för BRCA1 och BRCA2 även i Europa. Denna patenträttighet söker nu företaget driva igenom genom att förbjuda laboratorier i Europa att på klinisk basis utföra mutationsscreening i familjer. Den exakta utformningen av ett europeiskt avtal är ännu inte klar, men förslaget innebär att man i stor skala skall skicka prov till USA till en kostnad av 2 400\$ per prov. Vidare omöjliggör det för svenska laboratorier att fortsätta testning på forskningsbasis, eftersom forskningsetiska kommittéer kräver, genom ett informerat samtycke med patienten, att denne ges möjlighet att erhålla testsvaret. Därmed anser Myriad Genetics att detta är ett kliniskt test.

Sannolika konsekvenser av patentering av gener

En spontan tanke är naturligtvis att det är absurt att en human gen kan patenteras överhuvud taget. Vi har alla de

DEBATT

”Det är min bestämda uppfattning att vi måste skydda vårt biologiska arv mot exploatering utifrån genom att iaktta en protektionistisk hållning i landet. Vi bör satsa massivt på egen forskning för att karakterisera gener vid olika sjukdomar och undvika att skicka data/blodprov/DNA utomlands som kan leda till att företag i andra länder kan få monopol på gen-diagnostik och terapi för sjukdomar som är viktiga i vårt eget land.”

bröstcancerdisponerande generna i våra celler och vad vi studerar är sjukdomsframkallande mutationer i dessa gener. Är det rimligt att det är möjligt att patentera humana gener som alla vi människor under utvecklingen utrustats med? Vid de politiska diskussioner som förekommit i USA och Europa har patientorganisationer spelat stor roll för genomförandet av den lagstiftning som godkänner patentering av gener genom att hävda att läkemedel snabbare skulle komma fram till fördel för patienterna.

Patenteringen gynnar också »forskare/företag» som klonar gener framför forskare som gör de viktiga inledande studierna som hittar associationer till en fenotyp, och som genom segregationsanalyser karakteriserar ärftlighetsmönster, och senare vid kopplingsanalyser lokaliserar sambandet till en bestämd kromosomregion. Varför denna insats skulle vara mindre värd än själva kloningen är svårt att förstå.

Genom den starka kopplingen till marknad och ekonomi kommer genexploateringen att framför allt inriktas på

Författare

HÅKAN OLSSON

professor, överläkare, onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund.

vanliga sjukdomar som kan utgöra en stor marknad. Forskning kring sällsynta sjukdomar överläts till sjukvårds- och universitetsvärlden som måste finansiera studier och klinisk verksamhet kring dessa mer ovanliga tillstånd utan hjälp-inkomster från arbete med mer vanliga sjukdomar.

Kommersialisering av genomet och möjlighet att tjäna pengar på gener har lett till att genetiska forskningsmöten nu till stor del har ändrat karaktär. Tidigare kännetecknades sådana möten av stor öppenhet och fri tillgång till resultat från populationsgenetiska och molekylärbio-logiska studier. Nu tjuvpassar forskargrupperna på varandra och stor misstanke råder dem emellan att man inte berättar hela sanningar. Den ära som tidigare tillkom forskarpåttäckter har förbytts i en mer hemlig forskning, där patentering i första hand sker inom företagen som först i senare fas tillåter publicering. Den viktiga molekylärbio-logiska forskningen kommer till stor del att flytta från universitetsmiljö till företag.

Absurda situationer kan uppstå där den forskargrupp som först publicerar resultat inte behöver vara den som först gjort upptäckten och där det senare i patentstrider kan fastslås med hjälp av laboratorieanteckningar att en annan grupp var före.

Hur påverkas situationen vid bröstcancer?

Analysen av mutationer i BRCA1- och BRCA2-generna har gjorts vid många forskningslaboratorier ute i världen. Samma laboratorier har ofta bedrivit en betydande forskning kring bröstcancer. Parallellt har onkogenetiska mottagningar etablerats för att ta hand om familjer med cancer. I Sverige har mutationsanalyser vid bröstcancer utförts i Lund, Göteborg och Stockholm. I Lund har dessutom analyser utförts för Danmark och Norge.

Återkommande mutationer (hos minst två enligt släkträd obesläktade familjer) har hittats för 17 mutationer (12 BRCA1- och 5 BRCA2-mutationer). Tillsammans svarar dessa mutationer för mer än 60 procent av alla fynd i screenade familjer. Totalt har i Syd-sverige över 450 familjer undersökts varav man hos 108 hittat en mutation.

En omfattande klinisk och molekylärbio-logisk forskning har bedrivits vid sidan om sökandet efter mutationer. Exempelvis har prognostiska arbeten, tumörevolutionsarbeten och epidemiologiska studier, som varit de första inom sitt område, emanerat från denna studie-bas av familjer [7-15]. Inom ramen för ett omfattande internationellt samarbete i Breast Cancer Linkage Consortium och i Breast Cancer Demonstration Pro-

FAKTARUTA

Hereditär bröstcancer

- Mellan 5 och 10 procent av alla bröstcancerpatienter uppvisar ett släkträd som är förenligt med en dominant predisposition för tumörsjukdom oftast enbart involverande bröstcancer, men ibland associerat med en kraftig översjuklighet för andra tumörsjukdomar och då särskilt äggstockscancer.

- Patienter med hereditär bröstcancer kännetecknas av tidigare debutålder och en benägenhet för multifokal och bilateral bröstsjukdom jämfört med patienter med icke hereditär bröstcancer.

- Två viktiga anlag för hereditär bröstcancer finns karakteriserade, BRCA1 och BRCA2. Anlagsbärare för BRCA1 och BRCA2, och som har en familjeanamnes förenlig med dominant nedärvning, har en hög sjukdomspenetrans 70–90 procent medan anlagsbärare som inte har en betydande släkthan-amnes har en lägre sjukdomspenetrans.

Risken för äggstockscancer är högre hos familjer med BRCA1-mutation, medan manlig bröstcancer kan förekomma i familjer med BRCA2-mutation. Speciella mutationer uppvisar ibland en viss geografisk utbredning, vilket ibland kan utnyttjas vid mutationscreening.

Tillsammans svarar BRCA1 och BRCA2 för mindre än 2–3 procent av all bröstcancer och 6–8 procent av all bröstcancer före 40 års ålder i Sverige, vilket talar för att även andra ännu ej beskrivna anlag finns. Sällsynta orsaker till bröstcancer är mutationer i p53-, ATM- och p16-genen. Vid äggstockscancer och manlig bröstcancer kan uppemot 20 procent av insjuknandet förklaras av kända gener.

- Sjukdomsprognosen vid hereditär bröstcancer är inte bättre än vid icke-hereditär bröstcancer och en påtaglig benägenhet både för ipsi- och kontralateral bröstcancer kan föreligga. Till stor del avsknad av hormonreceptorer vid BRCA1-associerade tumörer talar för att denna sjukdom mindre framgångsrikt kan behandlas med antihormonella manipulationer, t ex antiöstrogener.

- Andra ärftlighetsmönster, som recessiv nedärvning, är dåligt kända vid bröstcancer.

ject har internationell forskning bedrivits utifrån gemensamma större studiematerial.

Myriad Genetics har för närvarande monopol på framtida BRCA1- och BRCA2-analyser. Patenten är breda och inbegriper, förutom mutationsanalyser och relaterad diagnostik, även terapi, exempelvis genterapi.

Inom några månader kan situationen bli sådan att blodprov till en hög kostnad skickas via onkogenetiska mottagningar till USA för screening av mutationer i BRCA1 och BRCA2. Prediktio-nen av testresultat i berörda familjer kan komma att ske i respektives lands laboratorier för en royalty till Myriad Genetics. I och med att ingen konkurrens finns kan kostnaderna i framtiden för screening respektive prediktion bli höga. Dessutom är det troligt att Myriad Genetics vill försöka vända sina årliga förlustsiffror och därmed göra sina aktieägare gladare.

Hur sjukvårdsapparaten kommer att klara av att finansiera höga avgifter till utlandet för molekylärbio-logiska analy-

ser är oklart. De höga avgifterna kommer naturligtvis att sätta press på indikationer för analyser och i värsta fall leda till att en otillbörlig restriktivitet sker i användning av mutationsanalyser, vilket i sin tur kan leda till att vården försämras.

Myriads förslag till europeiskt avtal innebär att blod/DNA i stor skala kommer att skickas till USA från Sverige och andra europeiska länder. Detta har både etiska och andra implikationer. En generell tveksamhet att i stor skala skicka blod/vävnad/DNA mellan länder bör finnas av flera skäl. Även om företaget hävdar att det bara vill ta emot kodade prov och att det i ett juridiskt dokument betyder att företaget enbart skall analysera för mutationer i de två bröstcancer-generna finns ingen möjlighet att kontrollera detta.

Proven kommer från ett speciellt land och från utvalda högriskindivider som har bröstcancer. Forskning för att kartlägga frekvens och prevalens av mutationer i en ny bröstcancer-gen eller polymorfier av gener i en befolkning, ►

ANNONS

som kan vara av betydelse för effekt eller bieffekter av ett läkemedel, är fullt möjlig och det är omöjligt att kontrollera om så sker. Resultat från sådana studier kan ge företaget ett betydande förspång i förhållande till andra företag.

En annan mer långsökt risk, som ett land dock måste gardera sig mot, är att kunskap om relativt etniskt homogena befolkningar kan utnyttjas för bakteriologisk och biokemisk krigsföring. Teoretiskt skulle t ex USA genom att studera genetiska polymorfier i en befolkning i ett annat land kunna skapa biokemiska stridsmedel. Att sådan forskning pågår i amerikanska armén i stor skala gjordes klart av Myriad Genetics VD, Greg Crichtfield, vid det senaste bröstcancermötet om arveditär tumörsjukdom i Heidelberg i maj 1999.

Ett bättre sätt för Europas del hade varit att några eller ett fåtal laboratorier inom ett land tillåts utföra analyser på licens och att blod/DNA därmed inte lämnar landet. Detta skulle också bättre garantera att informationen från analyserna bevaras och utvecklas inom landet i fråga och att kunskapen om en populations DNA-variation stannar inom landets gränser.

Vad kan vi göra?

Uppenbarligen är många tagna på sängen av den kommersiella utvecklingen med patentering av gener och det är antagligen omöjligt att få igenom att patentlagen för gener inom EU rivs upp (även om forskargrupper i Holland, Danmark och Norge inte omedelbart kommer att samarbeta med Myriad Genetics). Uppvaktningar bör dock ske med denna intention.

Viktigare blir sannolikt att tydliggöra oönskade konsekvenser av patentlagen så att lagen kan modifieras och ges skydd mot olika konsekvenser. Exempelvis är det min uppfattning att lagstiftningen i ett land bör förbjuda att vävnad och blod i stor skala skickas mellan länder. Royalties för patent bör utbetalas till institution/företag i respektive land av laboratorier som får utföra analyser på licens.

Således bör man inom den kliniska verksamheten gå till svensk domstol och ansöka om tvångslicens för att analyser skall få utföras i landet. Konkursbefräjande åtgärder bör vidtas så att ett företag inte kan ha monopol för genetiska analyser för en sjukdom. Skulle testavgifter bli så höga att familjer inte utreds och patientens vård hotas bör patentet hävas. Det måste åter bli en ära för forskargrupper att publicera genetiska fynd så fort som möjligt och europeisk patentlagstiftning bör harmoniseras mot amerikansk lagstiftning som tillåter att patent kan tas ut t o m ett år efter offentliggörande av fynd. Likaså

bör även andra delar i identifikationen av en gen än enbart kloningen ges erkännade i patent som populationsgenetiska associationsstudier, segregationsanalyser och kopplingsanalyser.

Hur kan vi skydda Sverige och forskningen inom landet?

Det är min bestämda uppfattning att vi måste skydda vårt biologiska arv mot exploatering utifrån genom att iakttä en protektionistisk hållning i landet. Vi bör satsa massivt på egen forskning för att karakterisera gener vid olika sjukdomar och undvika att skicka data/blodprov/DNA utomlands som kan leda till att företag i andra länder kan få monopol på gendiagnostik och terapi för sjukdomar som är viktiga i vårt eget land.

I detta sammanhang bör påpekas att forskningsetiska kommittéer mycket noggrant bör bedöma varför blodprov och vävnad insamlas och vart de skickas, särskilt när det gäller studier som leds av multinationella läkemedelsföretag. Vi bör som forskare patentera forskningsfynd före publicering. Universitetet bör ha stark juridisk och patentadministrativ kompetens.

En kraftsamling inom landet är viktig för att bygga upp genomcentra i Sverige, där huvudområdena är populationsgenetik med hög biostatistikkompetens, faciliteter för »genomic wide search» och faciliteter för kloning av gener. Kompetensen inom detta område har varit underutvecklad i Sverige, och ofta har studier här fått göras i samarbete med institutioner i andra länder. Det är mycket bråttom att skapa denna resurs. Våra forskningsråd och strategiska stiftelser bör massivt allokera resurser till denna satsning. Man skulle till och med kunna gå så långt att forskningsråden under 1–2 år i bara begränsad omfattning borde ge anslag till projekt utanför detta område, för att istället bygga upp ett nätverk av genomcentra i landet.

Vår styrka framöver är vår relativt homogena befolkning och att vi genom en utmärkt folkbokföring kan följa släkter i många generationer. Våra sjukdomsregister och biologiska databanker är dessutom en stor tillgång.

Ett nationellt frivilligt projekt att samla in blodprov från en totalbefolkning bör övervägas både för individer och familjers egen skull och för forskningen.

En era med kommersialisering av människans 65 000–70 000 gener har påbörjats där de två bröstcancerdisponerande generna kommer att vara pilotfall och mycket forma tillvägagångssätten vid andra sjukdomar. Under de närmaste tio åren kommer en formidabel kapplöpning att ske för att knyta funk-

tioner till alla gener och därmed tillåta patentering. Sverige har inte råd att stå vid sidan om denna utveckling.

Referenser

1. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1995; 56(1): 265-71.
2. Thorlacius S, Struwing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L et al. Population based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. Lancet 1998; 352(9137): 1337-9.
3. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997; 336(20): 1401-8.
4. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Lynch J et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 1990; 250(4988): 1684-9.
5. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266(5182): 66-71.
6. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N et al. Localization of breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q 12-13. Science 1995; 265(5181): 2088-90.
7. Johannsson O, Ostermeyer EA, Håkansson S, Friedman L, Johannson U, Sellberg G et al. Founding BRCA1 mutations in hereditary breast and ovarian cancer in Southern Sweden. Am J Hum Genet 1996; 58: 441-50.
8. Johannsson OT, Barkardottir R, Borg Å, Egilsson V, Idvall I, Olsson H. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. Eur J Cancer 1997; 33: 362-71.
9. Johannsson OT, Ranstam J, Borg Å, Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population based study from Southern Sweden. J Clin Oncol 1998; 16: 397-404.
10. Tirkkonen M, Johannsson O, Agnarsson BA, Olsson H, Ingvarsson S, Karhu R et al. Distinct somatic genetic changes associated with tumour progression in carriers of BRCA1 and BRCA2 germline mutations. Cancer Res 1997; 57: 1222-7.
11. Johannsson OT, Loman N, Borg Å, Olsson H. Pregnancy associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. Lancet 1998; 352: 1359-60.
12. Jernström H, Johannsson OT, Borg Å, Ivarsson H, Olsson H. BRCA1-positive patients are small for gestational age compared with their unaffected relatives. Eur J Cancer 1998; 34: 368-71.
13. Jernström H, Johannsson OT, Borg Å, Olsson H. Do BRCA1 mutations affect the ability to breast feed? Significantly shorter length of breast-feeding among BRCA1 mutation carriers compared with their unaffected relatives. The Breast 1998; 7: 320-4.
14. Loman N, Johannsson O, Bendahl PO, Borg Å, Fernö M, Olsson H. Steroid receptors in hereditary breast cancer related to BRCA1 and BRCA2 or unknown susceptibility genes. Cancer 1998; 83: 310-9.
15. Narod S, Risch H, Moslehi R, Dörum A, Neuhausen S, Olsson H et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. N Engl J Med 1998; 339: 424-8.