

Genomprojektet på upploppet:

## Snart möjligt att förklara många av hjärnans sjukdomar

Se artikeln på sidan 558 i detta nummer.

**H**järnans år avslutades med att DNA-sekvensen för den första av våra kromosomer, kromosom 22, rapporterades [1]. Jag gläds särskilt åt att Jan Dumanski och medarbetare vid vår egen institution aktivt bidrog till detta arbete.

De 33,4 miljoner baspar som rapporterades utgör 97 procent av kromosom 22:s långa arm (22q). Resten av 22q utgör små luckor av DNA som inte kunnat klonas. Den korta armen (22p) innehåller bara repeterade sekvenser som kodar ribosomalat RNA vilka finns i flera kopior på andra kromosomer. På kromosom 22 identifierades 545 gener och 134 pseudogener. Totalt utgör 39 procent av sekvensen gener, men bara 3 procent kodar för protein (exon), medan 36 procent utgör mellanliggande intron och sammanlagt 42 procent av kromosomen består av repeterade sekvenser utan begriplig funktion.

Intressant att notera är att hälften av de gener som identifierades var »nya», dvs hade inte rapporterats till databaserna tidigare. Om man extrapolerar dessa data till hela det humana genomet skulle vi ha mindre än 50 000 gener. Siffran är troligen en underskattning, eftersom de dataprogram som används för att identifiera generna ur DNA-sekvensen missar en del gener.

### Intensiv slutfas

Genomprojektet är alltså inne i en intensiv fas och innan det nya året är till ända kommer DNA-sekvensen för nästan alla människans gener att vara kända. Arbetet kan fortlöpande följas på hemsidan:

[www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq)

### Författare

MAGNUS NORDENSKJÖLD  
professor, institutionen för molekylär medicin, Karolinska institutet, Stockholm.

Mycket snart vet vi hur många gener människan har, deras sekvens och i vilka organ de uttrycks. Då börjar skördetiden: att ta reda på alla dessa geners normala funktion och deras betydelse för uppkomst av sjukdomar. Av alla gener kommer många, kanske mer än hälften, att uttryckas i hjärnan. En del av förklaringen till många av hjärnans sjukdomar sitter i generna, varför det finns hopp om att nya mekanismer och behandlingsstrategier för dessa tillstånd snart kan upptäckas tack vare genomprojektet.

### Extra kopior

Att genetiska förändringar kan orsaka sjukdomar i hjärnan har stått klart länge. Kromosomförändringar som trisomi 21 innebär att patienten har tre kopior i stället för två av de kanske 500 gener som är belägna på kromosom 21. Detta ger en rad olika symtom som drabbar hjärnan, framför allt utvecklingsförsening och tidig demens.

Vilka gener som bidrar till den komplexa sjukdomsbilden, och på vilket sätt, kommer att kunna belysas först när vi känner alla gener och deras reglering. Detta arbete fordrar även att man kartlägger patienter med extra material av endast delar av kromosom 21.

### Men även avsaknad av gener förekommer

Att ha extra kopior av gener är allvarligt, men allt större uppmärksamhet har på senare år riktats mot avsaknad av gener. Många barn med försenad psykomotorisk utveckling saknar en mycket liten bit av en kromosom. Detta har bara kunnat upptäckas med molekylära metoder, tekniker som inneburit genombrott i diagnostik av tidigare oförklarad utvecklingsförsening [2].

De bitar som då saknas innehåller många gener, och även här är det viktigt att studera sambandet mellan gen och sjukdomssymtom.

I vissa kromosomregioner är det viktigt inte bara att man har två kopior av

varje gen, utan även att man har en kopia från både mamma och pappa. Dessa gener är präglade, »imprinted», vilket betyder att antingen den maternella eller den paternella kopian av genen uttrycks. Om man har två kopior från samma förälder leder det till allvarliga symtom.

### Monogena sjukdomar

Kromosomförändringar där flera gener förekommer i felaktig dos ger sig ofta tillkänna under tidiga barneåldern. De sjukdomar som debuterar senare i livet kan också ha en genetisk bakgrund, men involverar andra mekanismer. En stor del av de 7 000 monogent nedärvda sjukdomarna drabbar hjärnan. Dessa ovanliga tillstånd kan debutera i alla åldrar, och alla typer av Mendelsk ärftlighetsgång förekommer. Genom kartläggning av familjer med monogena sjukdomar har många sjukdomsgener redan identifierats, t ex generna för Fragilt-X mental retardation, Huntingtons sjukdom och andra ataxisjukdomar som orsakas av trinukleotidexpansioner.

### Viktigt få snabb diagnos

Ett intensivt arbete pågår världen över för att kartlägga familjer med olika monogena sjukdomar, och när alla människans gener har identifierats kommer dessa sjukdomar att kunna förklaras i snabb takt.

Sjukvården erbjuder diagnostik av såväl kromosomavvikelse som mikrodeletioner, imprintingsjukdomar och monogena sjukdomar. För patienter och anhöriga är det viktigt att få en diagnos, en förklaring. Den snabba kunskapsutvecklingen inom genetiken har dock inte nämnvärt förändrat vare sig omhändertagandet eller terapin vid hjärnans sjukdomar.

### Multifaktoriella sjukdomar

En ökande andel av patienter med utvecklingsförsening får idag en exakt diagnos, dvs man kan med genetiska metoder fastställa uppkomstmekanis-

men. Trots detta får huvuddelen av alla fall med framför allt lindrig utvecklingsförsening (IQ 50–70) fortfarande inte en förklaring till orsaken. Mycket talar för att störningarna även i denna grupp, som utgör 1 procent eller mer av befolkningen, har delvis genetiska orsaker. Intelligens är en kvantitativ egenskap som varierar enligt Gauss' normalfördelning. Detta mönster har en multifaktoriell förklaring, dvs flera gener samverkar med omgivningsfaktorer. Det är viktigt att identifiera de gener som är inblandade eftersom man där finner orsaken till många fall av lindrig mental retardation [3].

Under de senaste åren har uppmärksamheten alltmer kommit att riktas mot de vanliga hjärnsjukdomarna som debuterar i vuxen ålder, t ex schizofreni, manodepressiv sjukdom, Alzheimers demens, Parkinsons sjukdom, multipel skleros. Epidemiologiska data pekar på genetiska, multifaktoriella mekanismer. Man tänker sig att flera predisponerande gener är inblandade, och att det föreligger en tröskleffekt som leder till sjukdom. Om gener identifieras kan detta ge nya terapimöjligheter. Angreppsmetoderna är många, som framgår av Lennart Wetterbergs artikel i detta nummer av Läkartidningen.

## Att hitta sjukdomsgener

Man kan genom intelligenta gissningar försöka identifiera association mellan sjukdom och varianter i utvalda »kandidatgener». Andra tar ett mer globalt grepp och studerar familjer med hjälp av många DNA-markörer för att lokalisera kromosomregioner där sjukdomsgener är belägna. Man kan ibland leta med hjälp av stora släkter drabbade av en sjukdom, vilket var framgångsrikt när det gällde vissa former av Alzheimers sjukdom.

I flertalet fall förklaras dock inte sjukdomen av de gener som segregerar enligt Mendels lagar. Därför används mycket stora material av syskonpar för att med hjälp av DNA-markörer identi-

*Mycket snart vet vi hur många gener människan har, deras sekvens och i vilka organ de uttrycks. Då börjar skördetiden: att ta reda på alla dessa geners normala funktion och deras betydelse för uppkomst av sjukdomar. Av alla gener kommer många, kanske mer än hälften, att uttryckas i hjärnan. En del av förklaringen till många av hjärnans sjukdomar sitter i generna, varför det finns hopp om att nya mekanismer och behandlingsstrategier för dessa tillstånd snart kan upptäckas tack vare genomprojektet.*

fiera kromosomregioner där sjuka syskon ärvt samma alleler oftare än man skulle förvänta sig av slumpen.

Ett alternativt angreppssätt bygger på antagandet att många obesläktade patienter med en vanlig sjukdom bär en eller flera gemensamma mutationer som spritt sig i befolkningen under många generationer. Då kan man använda associationsstudier och leta blint i genomet med hjälp av många DNA-markörer. Ny teknik gör att detta kan vara framgångsrikt.

Sökande efter generna för multifaktoriella sjukdomar går naturligtvis hand i hand med genomsekvensprojektet. Om man lokaliserar ett sjukdomslokus till en vis kromosomregion kommer kunskapen om vilka gener som finns i regionen, och i vilka vävnader dessa gener uttrycks, att underlätta arbetet med att identifiera genen. Man anar dock att tolkningsproblem kan uppstå om de förändringar man hittar är vanliga hos friska individer. För många monogena sjukdomar, som Huntingtons sjukdom, kunde identifieringen av sjukdomsmekanismerna helt bygga på genetiska data, dvs mutationer ses enbart hos sjuka personer.

Då det gäller hjärnans vanliga multifaktoriella sjukdomar kommer det slutliga beviset på att en genetisk variant bidrar till sjukdom att kräva biologiska, mekanistiska och farmakologiska bevis. Det kommer att bli svårt, men är kanske möjligt om man känner till sekvensen för alla människans gener.

## Referenser

1. Dunham I, Schimizu N, Roe BA, Chissos S et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 1999; 402: 489-95.
2. Knight S, Regan R, Nicod A, Horsley S, Kearney L, Homfray T et al. Subtle chromosome rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999; 354: 1676-81.
3. Plomin R. Genetics and general cognitive ability. *Nature* 1999; 402 suppl (No 6761): C25-C29.