

# Kommer genetiken att revolutionera sjukvården?

## Skepsis mot överdrivna förväntningar

Det är idag en allmän uppfattning att framstegen inom genetisk forskning inom en snar framtid kommer att revolutionera medicinsk praxis. Uttalanden som »within the next decade genetic testing will be widely used for predictive testing in healthy people and for diagnosis and management of patients» [1] är inte ovanliga. Det finns stora förväntningar på att den avslutade sekvenseringen av det humana genomet och den pågående forskningen om genomets funktion snabbt kommer att leda till en förskjutning av sjukvårdens roll från behandling till profylax.

### Genomprojektets betydelse för folkhälsan ifrågasätts

I en artikel under vinjetten »Sounding Board» i *New England Journal of Medicine* [2] med titeln »Will genetics revolutionize medicine?» utmanar Neil Holzman och Theresa Marteau denna paradigm. De hävdar att genomforskningen inte kommer att revolutionera det sätt på vilket folksjukdomarna kommer att karakteriseras och förebyggas. Sitt resonemang grundar de på genomets funktionella komplexitet och folksjukdomarnas multifaktoriella bakgrund.

De förnekar inte att kartläggningen kommer att identifiera allt fler monogena sjukdomar och vara av värde för utvecklandet av diagnostiska och prediktiva test för dem, men de menar också att utvecklingen av säkra och effektiva behandlingsmetoder kommer att släpa långt efter. Vad som också är viktigt i sammanhanget är att dessa sjukdomar trots allt bara utgör en liten del av sjukdomspanoramata, varför resultaten från genomprojektet ytterst lite kommer att påverka hälso- och sjukvården som helhet.

### Resonemang kring risker och vinsten av kunskap

Deras tvivel om betydelsen för folksjukdomarna kommer från kunskapen om den nedsatta penetransen för de

sjukdomsassocierade genotyperna vid dessa sjukdomar, den begränsade möjligheten att skraddarsy genotypanpassade behandlingar och den totalt sett låga risken för sjukdom som varje genotyp kommer att bidra med.

I artikeln utvecklar de sitt resonemang med diskussioner runt några olika sjukdomar som cancer och diabetes, men de tar också upp frågan om nedärvda skillnader i känslighet för olika läkemedel och om hur man skall utnyttja denna kunskap. En viktig del av resonemanget är uppfattningen om risk, den absoluta, den relativa eller den attributiva, och vad den har för betydelse i populationssammanhang. Ett exempel: Även om 1 av 400 friska kvinnor bär på mutationer i något av bröstcanceranlagena BRCA1 eller BRCA2, som kanske är de enskilt starkaste faktorerna som predisponerar för bröstcancer, så orsakar de enbart ca 5 procent av alla fall av bröstcancer.

Resonemanget leder också till frågan om hur stort allmänhetens intresse egentligen är av att få kunskap om framtida sjukdomsrisiker, ett intresse som kan påverkas av hur lätt det är att bli undersökt, vilket leder till frågor om hur entusiastiska marknadsförare av olika test kan manipulera efterfrågan [3, 4].

### Otillräcklig prediktion i genetiska test

Sammanfattningsvis är författarna noga med att betona vikten av kartläggningen av högpenetranta genotyper och gener för läkemedelskänslighet, men i stället för allmän screening förordar de skaskadscreening utgående från en insjuknad person som ett mer effektivt arbetssätt. Däremot gör komplexiteten i genetiken bakom folksjukdomarna dem tvivlande till att tillräcklig prediktion i genetiska test någonsin kommer att uppnås om man tar hänsyn till samspelet mellan arv och miljö.

Avslutningsvis varnar de för att vår brådska med att anpassa hälso- och sjukvården till ett genetiskt fodral gör att man glömmer bort andra möjligheter att förbättra folkhälsan. Skillnader i social struktur, livsstil och miljö svarar för en mycket större andel av folksjukdo-

### Sammanfattat

- Genomforskningen kommer att ha stor betydelse för kunskapen om och prediktionen för sällsynta genetiska syndrom medan terapi ligger långt i framtiden.
- Kompositionen av den enskilde individens genom kommer att ge viktig information för farmakoterapi.
- Genomforskningen kommer att ge kunskap om uppbyggnaden och funktionen av människans arvs massa, men det är osäkert om detta, på grund av den stora komplexiteten, kommer att påverka behandlingen av folksjukdomarna i den nära framtiden.
- Penetrans och expressivitet av generna påverkas av miljök faktorer på ett sätt som gör det svårt att utnyttja kunskapen för prediktion av framtida morbiditet.

marna än de genetiska skillnaderna mellan individerna.

### Kunskapen av vikt där prevention kan ges

Artikelns båda författare är välkända analytiker av den genetiska utvecklingen, och de har onekligen poänger i sitt resonemang. Det är viktigt att man, som de gör, noga skiljer på vad kunskapen kommer att innebära för familjer med sällsynta monogena sjukdomar respektive folksjukdomarna. Dock skall man inte bortse från betydelsen av att identifiera tex kvinnor med BRCA1- eller BRCA2-mutationer med en myckenhet av bröst- och äggstockscancer i familjen. I dessa familjer finns en stor överdödlighet och överinsjuknande i dessa sjukdomar i ung ålder jämfört med icke mutationsbärande medsysstrar. Även om den prevention som erbjuds kan innebä-

### Författare

ULF KRISTOFFERSSON

docent, överläkare, Genetiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

E-post: Ulf.Kristoffersson@klingen.lu.se

**ANNONS**

	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
A	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
B	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
C	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC
A	ABC	ABc	AbC	AbC	Abc	Abc	Abc	Abc
B	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
c	ABC	ABc	ABC	ABC	ABc	ABc	ABC	ABc
A	Abc	Abc	AbC	AbC	Abc	Abc	Abc	Abc
b	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
C	ABC	ABC	AbC	Abc	Abc	ABC	AbC	AbC
a	aBC	aBC	aBC	aBC	aBC	aBC	aBC	aBC
B	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
C	ABC	ABC	ABC	abc	ABC	aBC	aBC	aBC
A	Abc	Abc	AbC	AbC	Abc	Abc	Abc	Abc
b	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
c	ABC	ABc	AbC	ABC	Abc	ABc	Abc	Abc
a	aBc	aBc	aBc	aBc	aBc	aBc	aBc	aBc
B	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
c	ABC	ABc	ABC	aBC	ABc	aBc	aBC	aBc
a	abc	abc	abc	abc	abc	abc	abc	abc
b	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
c	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc
	ABC	ABc	AbC	aBC	Abc	aBc	abC	abc

**Figur 1.** Ett s k Punnet-rutnät med tre olika gener »A», »B» och »C» med vardera allelparen A och a, B och b respektive C och c. Om allelerna A, B och C uttrycks dominant uppträder 8 olika fenotyper på bakgrunden av de 64 olika kombinationsmöjligheterna var av endast en (den trippelrecessiva fenotypen) uppvisar avsaknad av dominanta anlag. I 27 fall förekommer alla 3 dominanta alleler medan 2 av de dominanta allelerna uppträder i vardera 9 fall i 3 olika kombinationer. 1 dominant allel tillsammans med 2 recessiva finner man i 3 fall. Det s k klyvningstalet för kombinationen av Aa, Bb och Cc blir således 27:9:9:3:3:3:1, vilket vid lika allelfrekvens reflekterar proportionen mellan de olika fenotyperna.

ra stora kirurgiska ingrepp, så kan de åtgärder som står till buds ge dessa kvinnor många goda levnadsår.

### Komplex gensamverkan

Vad gäller komplexiteten hos folksjukdomarna så behöver den inte bero på att ett stort antal olika alleler i många olika lokus är inblandade, utan den kan ha en enklare genetisk bakgrund. Bara en enkel samverkan mellan tre olika gener utan koppling och med vardera två alleler med allelfrekvensen 0,5, dvs båda allelerna är lika vanliga, leder till 64 olika anlagskombinationer i genotypen. Vid dominans för den ena allelen i vardera genen leder detta i sin tur till åtta olika fenotyper (Figur 1), där den

mest sällsynta trippelrecessiva fenotypen förekommer i en frekvens av ca 1,5 procent av populationen.

En annan orsak till komplexiteten är förekomsten av modifierande gener, dvs gener vars alleler påverkar penetransen av en annan gen, vilka anses vara orsaken till en stor del av den variation som ses i en gens uttryck. Ett flertal sådana gener är kända hos människan [5].

Från växtgenetiken är begreppet epistasi välkänt sedan början av 1900-talet. Det myntades av Bateson 1907, samme man som gav den då nya vetenskapen namnet »genetics». Epistasi innebär att uttrycket av en gen helt bestäms av alleluttrycket av en annan gen. Om man betecknar dessa gener med A och B med de dominanta allelerna som A respektive B och de recessiva som a och b, så blir de olika tänkbara fenotypiska kombinationer som uppvisar AB, Ab, aB och ab. Om A är epistatisk över B innebär det att AB och Ab inte kan skiljas åt fenotypiskt, vilket däremot är möjligt vad gäller fenotyperna aB och ab.

Om nu avsaknad av allelen B, dvs genotypen bb, leder till sjukdom kommer de individer som uppvisar fenotypen Ab att skyddas från att insjukna. Detta innebär i sin tur att även om allelen b är vanlig i befolkningen så styrs

sannolikheten att den skall orsaka sjukdom av hur vanligt det är att allelen A saknas. Om vi studerar de båda generna var för sig kan vi inte se något klart samband mellan någondera av generna och sjukdom. Detta blir synligt först om vi studerar sambandet mellan sjukdomen och båda generna samtidigt. Något exempel finns känt hos människan [5].

### Nyttig skepticism

I sin klassiska lärobok i genetik »Ärftlighetsforskning» beskriver Arne Müntzing [6] redan i den första upplagan 1953 denna och många andra olika former av avvikande klyvningstal som ett resultat av interaktion mellan två eller tre olika gener med vardera två alleler, som man kunnat studera vid kontrollerade korsningsförsök hos djur och växter. Att reda ut dessa komplexa förhållanden hos människan kommer att bli en grannlaga, men ingalunda omöjlig uppgift, där mycket säkert finns att hämta metodologiskt från genetiska studier av växter och djur. Sekvenseringen av det humana genomet kommer att ge oss verktygen, men det gäller sedan att identifiera de olika kombinationerna av gener som uppvisar klara samband mellan ärftlig konstitution och risk att drabbas av en viss sjukdom. Efter hand som dessa samband kartläggs kommer vi också att få kunskap om folksjukdomarnas genetik.

I vad mån vi sedan kan utnyttja denna kunskap inom hälso- och sjukvården är det för tidigt att uttala sig om, men det är med all sannolikhet nyttigt att ta med sig lite av den skepticism gentemot alltför snabba framsteg som kommer till uttryck i Neil Holzmans och Theresa Marteaus resonemang.

### Referenser

1. Bell J. The new genetics in clinical practice. *BMJ* 1998; 3126: 618-20.
2. Holzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *N Engl Med* 2000; 343: 142-4.
3. Tambor ES, Bernhardt BA, Chase GA, Silver A, Mathew C, Bobrow M et al. Offering cystic fibrosis carrier screening to an HMO population: factors associated with utilization. *Am J Med Genet* 119; 55: 626-37.
4. Bekker H, Modell M, Denniss G, Faden RR, Geller S, Hofman K et al. Uptake of cystic fibrosis testing in primary care: supply push or demand pull? *BMJ* 1993; 306: 1584-6.
5. Vogel F, Motulsky AG. Human genetics problems and approaches. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1996.
6. Müntzing A. Ärftlighetsforskning. Stockholm: LT Förlag, 1953.