

Sudanesiska cytogenetiker – vision om en ny form av bistånd



Genom personliga initiativ, informella kontakter och ny teknik är det möjligt att i liten skala skapa en effektiv medicinskt avancerad verksamhet i ett fattigt och politiskt osäkert land. Ett laboratorium för genetisk diagnostik i Sudan är exempel på en ny typ av medicinskt biståndsarbete. Med billiga analysmetoder och genom att utbilda lokala läkare och forskare kan kromosomavvikelser nu diagnostiseras.

THÉRÈSE NILSSON
doktorand, avdelningen för klinisk genetik, Universitetssjukhuset i Lund
(therese.nilsson@klingen.lu.se)

MONA ELLAITHY
MSc, Institute of Endemic Diseases,
University of Khartoum, Sudan

MUNTASER E IBRAHIM
PhD, Institute of Endemic Diseases,
University of Khartoum, Sudan

IMAD FADL ELMULA
dr med vet, MD, Institute of Endemic Diseases,
University of Khartoum, Sudan

DAVID GISSELSSON
dr med vet, MD, avdelningen för klinisk genetik, Universitetssjukhuset i Lund

■ Specialiteten klinisk genetik inriktar sig på utredning av genetiska faktors betydelse för sjukdomar, utvecklingsrubbingar och missbildningar hos människan. Kunskapen om vårt genetiska material har ökat lavinartat under det senaste decenniet. Det humana genomprojektet har nu kartlagt nästan hela arvsmassan. Samtidigt har en veritabel explosion skett inom bioinformatiken, vilket innebär att man i praktiken efter endast några minuters sökning på Internet kan få information om såväl DNA-sekvens som position för en viss gen. Detta borrar för en snabb utveckling av tekniker inom cytogenetik och molekylär-genetik. Dessa tillämpas idag rutinmässigt i modern västerländsk sjukvård, där genetisk diagnostik spelar stor roll för förebyggande insatser och behandling av ärftliga syndrom (t ex cystisk fibros), kromosomalt betingade tillstånd (t ex Downs syndrom) samt vid kartläggningen av förvärvade mutationer i tumör-sjukdomar.

Medan detta är verkligheten i Nordamerika, Europa, Australien och delar av Asien är förutsättningarna i resten av världen ofta väsentligt annorlunda. Vi beskriver här våra försök att bygga upp

basal klinisk genetisk diagnostik i Sudan, ett av världens fattigaste länder. Idén om projektet föddes när tre av författarna tillsammans var doktorander vid avdelningen för klinisk genetik i Lund.

Billig och dyr teknologi

Den kliniskt genetiska laboratorieverksamheten baseras på såväl molekylära som morfologiska metoder. Ärftliga mutationer och tumörrelaterade genfusioner detekteras till stor del med olika varianter av polymeraskedjereaktions-teknik (polymerase chain reaction, PCR) och i vissa fall även med den äldre Southern blot-tekniken. Å andra sidan spelar de klassiska kromosombandningsteknikerna fortfarande stor roll vid analys av bl a leukemiceller, fostervattenprov och vid utredning av olika kromosomsyndrom. Den vanligaste bandningsmetoden är G-bandning, som skapar en karakteristisk streckkod längs varje kromosom. Denna gör det möjligt att analysera de 46 kromosomerna (22

Vad gäller bandningsmetoderna är situationen annorlunda. Teknikerna har funnits sedan 1970-talet och kräver endast sådan basal utrustning som finns i många laboratorier även i tredje världen.

Global hälsa

Gästredaktör för serien Global hälsa: Staffan Bergström
Se också artikel på sidan 696 i detta nummer och i nr 3, 4, 5, 6 och 7 2004.

par autosomer och 2 könskromosomer) med hjälp av ett vanligt ljusmikroskop.

G-bandningens styrka är att den ger en översikt av den mänskliga arvs-massan och därför kan vara givande även utifrån breda frågeställningar. Nackdelen är att upplösningen är begränsad till ca 10 miljoner baspar, vilket skall jämföras med de molekylära teknikerna som gör det möjligt att finna förändringar av enskilda kvävebaser. För att öka kromosomanalysens upplösning utvecklades under 1990-talet ett antal molekylärcytogenetiska metoder, av vilka in situ-hybridisering (ISH) är den som främst används i den kliniska vardagen.

Såväl bandningsteknikerna som de molekylära metoderna är relativt robusta och väletablerade i Europa och Nordamerika. Dock utgör kostnaderna för många av de molekylära metoderna ett påtagligt hinder för ett laboratorium med små ekonomiska resurser. Vad gäller bandningsmetoderna är situationen annorlunda. Teknikerna har funnits sedan 1970-talet och kräver endast sådan basal utrustning som finns i många laboratorier även i tredje världen. Kemikalierna är lättåtkomliga på marknaden och mycket billiga i jämförelse med dem som krävs för molekylär diagnostik. Kromosomanalysen kräver dock odling av celler från patienten under ett par dagars tid, vilket i princip ställer krav på tillgång till steril draghuv, sterila odlingskärl och ett serumbaserat odlingsmedium. Detta kan i praktiken åtgärdas relativt lätt genom användning av penicillin och streptomycin.

cin i mediet och krav på antiseptisk provtagning och hantering.

Mer en fråga om »know-how«

Ett problem med bandningsteknikerna är att varje analys är relativt tidskrävande. För att uppnå tillförlitliga resultat är det viktigt att teknikern gör snygga kromosompreparat och känner igen de olika kromosomerna i mikroskopet för att korrekt kunna beskriva de kromosomavvikelser som förekommer. Detta arbete, som kan liknas vid ett hantverk, kräver mycket handledning för att behärskas till fullo.

Då det behövs relativt litet material och utrustning handlar således överföring av cytogenetisk metodik mest om »know-how«. När kunskapen och den metodologiska traditionen väl etablerats i ett laboratorium kan det i stort sett bli tekniskt självförsörjande. Att ge en grundlig cytogenetisk utbildning till en utvald skara studenter blev därför en första målsättning för vårt projekt.

Vad behövs egentligen?

Mycket av den genetiska diagnostik som bedrivs i Sverige idag utgör en del av ett avancerat och väloljat multidisciplinärt diagnostiskt maskineri. Ett utmärkt exempel på detta är leukemierna och lymfomen, där såväl analys av kromosomer som analys av enskilda gener spelar en viktig roll för en korrekt subklassificering. Denna kan i sin tur ofta bidra till prognosbedömningen och valet av behandlingsprogram, bestående av exempelvis cytostatika, transplantation och/eller immunterapi. I fattigare länder är terapi på denna nivå i regel något som endast existerar i teorin. Vid överföring av laboratorietekniker gäller det sålunda att först och främst välja bland de genetiska analysmetoder som är praktiskt genomförbara under rådande omständigheter och sedan göra ytterligare prioriteringar bland dem som kan vara till störst klinisk nytta. Då spektrumet av tillgängliga onkologiska behandlingar är mycket smalt i Sudan beslöt vi oss för att i första hand inrikta oss på analys av medfödda kromosomavvikelser.

Majoriteten av dessa patienter är barn, där en korrekt diagnos spelar stor roll för rehabilitering och prognos. Ibland kan det också handla om riskbedömning och att fastställa ett eventuellt behov av preventiva åtgärder.

Utbyte av metodik och tänkesätt

Sommaren 2001 beslöt vi oss för att försöka överföra några basala cytogenetiska analysmetoder från vårt laboratorium i Lund till en utvald skara kliniker och forskare i Sudan. Arbetet initierades genom att två av oss höll en kurs i kromo-



Figur 1. Förutom en undervisningsverksamhet försökte vi bygga upp en liten kontinuerlig klinisk verksamhet.

somanalys i huvudstaden Khartoum. Kursen organiserades av två lokala institutioner, Tropical Medical Institute, som lyder under Sudans hälsoministerium, och Institute of Endemic Diseases vid Khartoums universitet. Det var ett spännande experiment att försöka sätta upp våra hemvanda tekniker under helt andra förhållanden. Vi föreläste om basal cytogenetik, cancergenetik och olika metoder, och deltagarna fick praktiskt prova på både bandning och ISH. Tonvikt lades även på de nya kostnadsfria resurser som finns att tillgå via Internet. Fastän Khartoumregionen är väl utveck-

Vi misstänkte att detta berodde på att den torra ökenluften försvårade den långsamma torkning som är av stor vikt vid preparatframställning.

lad vad gäller telekommunikation, med många uppkopplade universitet och privatus, förekom diverse tekniska problem, bl a frekventa strömavbrott.

De som genomgick den första kursen var en blandad skara av totalt 21 medicinstudenter, biologer, patologer och kliniska kemister. Vi hade också den stora äran att ha professor Ahmed al-Hasan, legendarisk parasitolog och f d utbildningsminister, som kursdeltagare. Trots bristen på laboratoriemateriel kunde kursen i stort sett genomföras enligt planerna.

När vi återvände till Khartoum sommaren 2002 var vi något bättre förberedda. Ytterligare en forskare följde med, och vi kunde dessutom medföra en utökad mängd utrustning, som generöst utlånats av avdelningen för klinisk genetik i Lund. Kursen 2002 innehöll i stort sett samma moment som föregående år, men det hela gick nu betydligt smidigare. Då en av oss, Imad Fadl Elmula, precis hade fått en tjänst vid medicinska fakulteten vid Upper Nile-universitetet inkluderades även studenter från detta lärosäte i kursen. Formellt tillhör universitetet södra Sudan, men det har på grund av inbördeskriget i denna del av landet tillfälligt flyttats till Khartoum. I kursen år 2002 deltog totalt 18 studenter och läkare från åtta olika universitet och sjukvårdsinrättningar från Port Sudan i norr till Juba i söder. Emellertid var det denna gång, precis som föregående år, mycket svårt att framställa vackra kromosompreparat, trots att den sammanlagda tekniska erfarenheten hos oss tre lärare är tämligen stor. Vi misstänkte att detta berodde på att den torra ökenluften försvårade den långsamma torkning som är av stor vikt vid preparatframställning. Genom att modifiera proceduren något, stänga av luftkonditioneringen och ibland hålla glaset över ett ångande vattenbad löste sig det problemet inom någon vecka, och verksamheten flöt därefter fint.

Klinik och kultur

Förutom undervisningsverksamhet försökte vi detta år bygga upp en liten kontinuerlig klinisk verksamhet (Figur 1). Den byggde på att Fadl Elmula stannade kvar i Sudan under hösten 2002 och fortsatte att lära upp de tre sudanesiska magisterstudenter som tillkommit inom projektet. För tillfället är kromosomlaboratoriet lokaliserat till Institute of Endemic Diseases i Khartoum, och sedan sommaren 2002 har vi analyserat 41 patienter med misstänkt medfödd kromosomavvikelse.

Den lilla verksamheten har snabbt blivit känd bland många läkare i huvudstaden. Remisserna duggar tätt, och en

positiv anda har spridit sig bland lokala kliniker, som visar stor beredvillighet att göra sitt bästa för att hjälpa dessa patienter och deras anhöriga. Som en initial, extra kvalitetskontroll analyseras just nu glas från varje patient både i Sudan och av oss i Lund, dit material skickas med kurirpost. I vissa mer svårtolkade fall analyseras preparaten även med ISH-teknik. Målet är att nästa år sätta upp en billigare variant av denna analys som rutin i Khartoum.

De nya tekniska verktygen har också attraherat flera akademiskt intresserade läkare som ideellt erbjuder sina tjänster. En fullvärdig kliniskt genetisk verksamhet bör omfatta såväl laboratorieservice som omhändertagande av patienter. I enlighet med detta har en av oss bildat en lokal grupp av intresserade kliniker som handlägger de patienter som blir föremål för analys. Gruppen består hittills, förutom av Fadl Elmula som har specialistkompetens i urologi, av en pediatriker, en gynekolog, en hematolog och en molekylärgenetiker. Några specialiserade kliniska genetiker finns inte i landet. Inte heller finns det några andra kromosomlaboratorier. Emellertid har vi alltid möjlighet att konsultera specialisterna på laboratoriet i Lund i svåra fall. De första besluten om behandling och/eller habilitering av patienterna tas alltså av en lokal multidisciplinär grupp, som står i direkt elektronisk kontakt med Lund. Eftersom alla som är engagerade i projektet arbetar ideellt debiteras inte patienterna, vilket garanterar att det skall finnas möjligheter till hjälp oavsett vilken samhällsgrupp man tillhör.

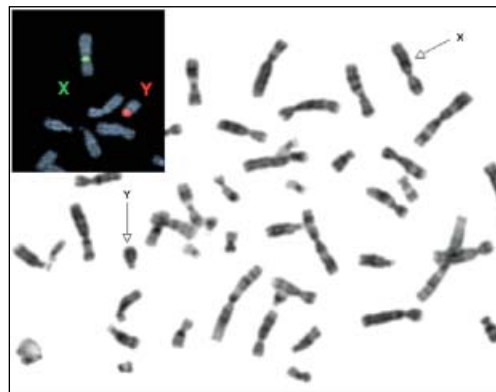
Klinik och social kontext

Nitton av de 41 patienter som vi hittills analyserat hade olika intersextillstånd. De flesta av dem var nyfödda barn, men även patienter i 20-årsåldern förekom. De äldre patienterna kunde ofta berätta exceptionella livshistorier (Fall 1). Att växa upp utan att med säkerhet veta vilket kön man tillhör, eller att känslan av könstillhörighet inte stämmer överens med utseendet i övrigt, är svårt att hantera, oavsett i vilken kultur man lever. Självfallet är inte en kromosomanalys lösningen på den sociala problematik som ett intersextillstånd medför. För vissa av patienterna verkar dock kunskapen om kromosombilden faktiskt kunna ha ett visst terapeutiskt värde i sig.

Det viktiga med kromosomanalysen är emellertid i första hand att identifiera de intersextpatienter som bär på material från Y-kromosomen men saknar nedvandrade testiklar, eftersom dessa patienter löper en markant förhöjd risk att drabbas av gonadoblastom. För dessa patienter rekommenderas profylaktiskt

Fall 1

Patient O/J är 18 år och föddes med missbildade könsorgan. Eftersom föräldrarna inte visste om barnet var pojke eller flicka fick patienten ett namn av vardera sorten. I tonåren utvecklade O/J bröst och uppmanades av sin familj att bära slöja. O/J uppger att han kände sig mer som en pojke. Kromosomanalys påvisade både X- och Y-kromosom, vilket bekräftades med FISH-teknik (övre vänstra hörnet). Patienten har remitterats för profylaktisk extirpation av kvarvarande gonader. Anslag söks från hjälporganisationer för plastik av yttre genitalier.



Fall 2

Två år gamla L är första barnet till en 22-årig mor och en 30-årig far. Vid födseln ses epikantusveck och hypoton muskulatur. Kromosomanalys visar en robertsonsk translokation mellan två kromosomer 21, vilket ger upphov till överskott av genetiskt material från den långa armen. Om en av föräldrarna bär en balanserad motsvarighet till translokationen är upprepningsrisken 100 procent vid nästa graviditet. L:s föräldrar hade dock båda normala kromosomer, vilket ger en upprepningsrisk som är lägre än 1 procent.



borttagande av kvarvarande gonader. Så har varit fallet hos tre av våra patienter, vilka nu har remitterats till kirurgi.

En annan grupp patienter är de som föds med misstänkt autosomt syndrom. Hittills har vi identifierat tre patienter med Downs syndrom (trisomi 21) och en patient med Edwards syndrom (trisomi 18). En av patienterna med Downs syndrom bar på den ovanliga variant som orsakats av att två kopior av kromosom 21 råkat smälta samman i sina korta armar – en så kallad robertsonsk translokation – förutom en normal kromosom 21 (Fall 2). I detta och liknande fall ger kromosomanalys av föräldrarna viktig information om återupprepningsrisken.

Vid kromosomsyndrom söker föräldrarna ofta genetisk diagnostik i första hand just för att få reda på hur hög denna risk är. Ultraljud vid graviditeter är ovanligt i Sudan, och abort är illegalt. Samtidigt kan födseln av ytterligare ett sjukt barn innebära en ekonomisk katastrof för familjen. Det utgår inget stöd

från den sudanesiska staten för att ta hand om dessa barn i hemmet, och de få institutioner som finns är i dåligt skick. Vår roll blir att identifiera just sådana ovanliga fall där återupprepningsrisken är hög och kunna ge en risksiffra inför en kommande graviditet.

Mot en osäker framtid

Målet för det kommande året är att lära upp våra tre utvalda studenter i rutinmässig kromosompreparation och -analys. Samtidigt arbetar vi för att alla studenter från årets kurs som visat intresse för fortsatt utbildning inom området skall kunna öka sitt kunnande och bli involverade i eventuella framtida projekt. Vi planerar även att försöka etablera ISH för analys med högre upplösning än den som bandningsanalysen ger. Detta skulle ge oss möjlighet att diagnostisera några av mikrodeletionssyndromen, såsom CATCH22, Prader-Willis och Angelmans syndrom. Slutligen hoppas vi att så småningom kunna bedriva analys av lymfom och leukemier för kliniskt bruk.

Målet är att laboratoriet skall kunna fungera utan hjälp från Lund senast år 2005. Parallellt bygger vi även upp en forskningsverksamhet. Fokus för denna är för närvarande den bilharziainducerade blåscancern, som är endemisk i Nildalen och ett stort hälsoproblem i både Sudan och Egypten.

En hel del bekymmer kommer säkert att uppträda under projektets fortsatta gång. För oss är det viktigt att upprätthålla kommunikationen och kunna fortsätta att uppbåda svenska ideella insatser. Finansieringen av resor och materiel kan bli ett problem. Hittills har vi stötats av små lokala stiftelser i Sydsverige samt av Internationella cancerunionen (UICC). Att få de stora hjälporganisationerna att bli intresserade av vårt lilla projekt kan bli svårt.

Slutligen är det politiska läget i Sudan osäkert. Landet har sedan länge styrts av en militärregim, med förankring i landets norra delar. Regimen för krig mot ett antal rebellrörelser i söder sedan 1983. Fredsförhandlingar i Kenya har pågått en tid och ser för närvarande lovande ut.

Man kan förstås fråga sig varför man skall satsa på att försöka överföra rela-

tivt avancerad genetisk diagnostik till just detta land, där infektionssjukdomar, torka, miljöförstöring och svält florerar. Samtidigt går det inte att förneka att behovet av korrekt diagnostik är lika stort i Sudan som på alla andra håll i världen.

Vad som än sker hoppas vi i alla fall på att kunna sprida så mycket teknisk kompetens som möjligt. Kontinuiteten i verksamheten har hittills bibehållits med hjälp av smidig telekommunikation och stabila flygförbindelser. Att skicka bilder och elektronisk post via Internet har visat sig vara ett synnerligen säkert sätt att dagligen konferera om den kliniska verksamheten. Kanske visar vårt projekt att en ny typ av medicinskt biståndsbete är möjlig i dagens globala samhälle – baserat på informella kontakter, personliga initiativ och ny teknik kan man skapa en effektiv verksamhet i liten skala.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Projektet har erhållit ekonomiskt stöd från Alf Hanssons stiftelse, Kungliga fysiografiska sällskapet i Lund, Lunds läkaresällskap och Internationella cancerunionen (UICC).



= artikeln är referentgranskad