

Stor satsning på cancersekvensering

Den genetiska forskningen utvecklas som bekant snabbt, och efter sekvenseringen av det mänskliga genomet riktar nu många forskare blickarna mot sekvensering av tumörer för att hitta onkgener. Organisationen International Cancer Genome Consortium (ICGC) har som mål att sekvensera 500 tumörer från 50 cancerformer, alltså totalt 2 500 kompletta sekvenseringar. Dessa sekvenser från tumörceller kommer att jämföras med friska celler från respektive individ i syfte att identifiera gener som kan kopplas till cancerutveckling.

Tidskriften *Nature* har redogjort för satsningen. ICGC grundades 2008 och har i dag knutit till sig forskningsinstitut från elva länder. ICGC inkluderar två omfattande projekt: The Cancer Genome Project med rötter i Sanger-institutet i Cambridge och den amerikanska satsningen US National Institutes of Health's Cancer Genome Atlas (TCGA). Kostnaden för ICGC beräknas till cirka sju miljarder kronor (en miljard dollar). Projektet drivs på av den explosionsartade utvecklingen inom sekvensering som kan göras allt snabbare och billigare. ICGC konstaterar att 1990 skedde sekvensering med en hastighet av 1 000 baspar per dag. Tio år senare rörde det sig om en miljon per dag, medan det i dag går att sekvensera en miljard baspar per dag till en bråkdel av vad det kostade för bara ett par år sedan.

En grundläggande förutsättning i projektet är det faktum att många tumörer ter sig ganska lika kliniskt men trots det kan ha vitt skilda genetiska orsaker. Det rör sig ofta om tiotusentals olika mutationer för varje tumör som analyseras. Som exempel kan nämnas att det i ett enskilt fall av lungcancer kan finnas närmare 23 000 punktmutationer. I ett sekvenserat fall av malignt melanom var siffran 33 000. Men alla dessa mutationer driver inte nödvändigtvis utvecklingen av tumören, det kan finnas mutationer som är centrala för utvecklingen (drivers) och sådana som bara »åker med« (passengers) och som inte

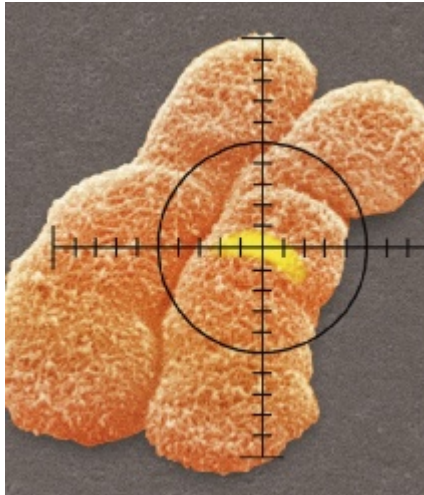


Foto: SPL/IBL

Den stora utmaningen är att hitta klinisk användning för den genetiska information som nu skapas – och inte bara katalogisera en stor mängd mutationer.

spelar någon roll för sjukdomsutvecklingen. Vissa mutationer är viktiga men förekommer sällan (low frequency drivers), och för att hitta dem behövs ett stort material med många tumörer.

Om man sekvenserar 500 tumörer av en given tumörform kommer man att kunna hitta mutationer i ca 3 procent av sjukdomsfallen, och mer ovanliga mutationer riskerar man att missa. Även om man lyckas samla in och analysera 1 000 tumörer av en given tumörform riskerar man att missa mer ovanliga mutationer. Ett sätt att komma runt det och minska antalet potentiella mutationer är att bara titta på områden i genomet som kodar för proteiner, men då finns givetvis risken att man missar mutationer som är centrala för sjukdomsutvecklingen men som ligger utanför proteinkodande delar. Ett annat alternativ är helt enkelt att vänta med den här typen av projekt.

Om ett par år kommer sekvensering med all sannolikhet att gå snabbare och bli billigare. Kritiker menar att sekvenseringen av tumörer faktiskt kräver än snabbare och inte minst billigare teknik

än vad som i dag är möjligt då det kommer att behövas tusentals tumörer från varje tumörtyp för att hitta »low frequency drivers«. Fördelarna med att sekvensera många tumörer inom ett och samma projekt är flera. Exempelvis kan gener som leder till olika tumörformer identifieras. Ett exempel är genen IDH1 (isocitratdehydrogenas 1), som upptäcktes 2006 i ett projekt där ett antal fall av koloncancer sekvenserades. Genen förekom då, i likhet med mängder av andra gener, i muterad form i något enstaka tumörfall och röntte ingen större uppmärksamhet. Men IDH1 blev desto intressantare när den senare kunde kopplas till både akut myeloisk leukemi och glioblastom. För den sistnämnda visade sig IDH1 vara vanligt förekommande i muterad form, medan den var ovanlig bland de kolontumörer som sekvenserats.

Mycket tyder på att många gener är inblandade i utvecklingen av de flesta tumörer. En intressant aspekt av ICGC är att projektet kan komma att visa just kluster av gener som krävs för att en viss cancer ska uppstå. Det kan röra sig om gener som alla påverkar samma signalkaskad. ICGC fokuserar även på att analysera i vilken utsträckning en viss mutation kan förutsäga prognosen för en viss tumör och om tumören svarar på behandling med strålning eller cytostatika. Just genetiska markörer som kan förklara prognos och behandlingsmöjligheter är exempel på vad som sannolikt är den största utmaningen för ICGC: nämligen att skapa forskningsrön som kan användas kliniskt.

Bert Vogelstein, cancerforskare vid Johns Hopkins, sätter huvudet på spiken när han fastslår att det viktigaste för ICGC är att hitta sätt att använda den genetiska information som nu skapas för att hjälpa sjukdomsdrabbade och inte bara katalogisera en stor mängd mutationer.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Ledford H. *Nature*. doi:10.1038/464972a

Snart är det val. Var står du i sjukvårdspolitiska frågor?
Testa dig på **VALKOMPASSEN**. Lakartidningen.se

Utmanande saklig
Läkartidningen