

**genetik.** I sommar är det tio år sedan Francis Collins och Craig Venter, inför president och TV-kameror, tillkännagav att det mänskliga genomet var kartlagt. Sedan dess har stora framsteg skett vad gäller att snabbt få fram mer och mer detaljerad information om arvsmassan. Men i de flesta fall har denna kunskap ännu inte varit till någon större hjälp i kliniska sammanhang.

text: ulrika kahl foto: scanpix

# HUGO fyller 10

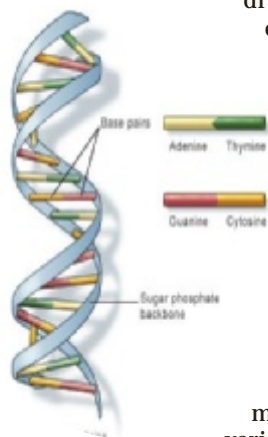
**S**nart har tio år gått sedan människans arvs massa publicerades under storslagna former i tidskrifterna Nature och Science i februari 2001. Bakom kartläggningen av DNA-sekvensen låg ansträngningar från de två tävlande i jakten – det publika, internationella Human Genome Project (HGP), som drevs av Human Genome Organisation (HUGO) och det privata, vinstdrivande amerikanska företaget Celera. De två kartläggningarna tillkännagavs dock som färdiga av de två ledarna för projekten, Francis Collins och Craig Venter, redan den 26 juni 2000.

Detta skedde vid ett uppmärksammat TV-framträdande inför USA:s dåvarande president Clinton. Plötsligt hade världens forskare och vetenskapsmän till sitt förfogande kunskapen om hur de över tre miljarder baspar som utgör vårt DNA ligger ordnade. Kartläggningen sågs som starten för en ny era inom molekylärmedicin och förhoppningarna om att kunna upptäcka, behandla och därmed förhindra eller bota sjukdomar höjdes.

Nu frågar man sig hur

mycket som egentligen har hänt under det decennium som gått sedan kartläggningen slutfördes. Har förhoppningarna infriats? Vad kommer att hända härnäst? Det ska tilläggas att den sekvens som publicerades kallades för ett utkast över sekvensen. Det som kallades hela humangenom-sekvensen var i själva verket bara 90 procent av den. Först i april 2003 hade man nästan hela sekvensen klar, över 99 procent.

Flera stora genomprojekt inleddes åren som följde efter kartläggningen. Bland dem finns the International HapMap (Haplotype Map) Project, ett internationellt samarbete som inleddes 2002 och som är fokuserat på genetiska likheter och skillnader i humangenomet. Bakom projektet ligger forskare och finansierare från Japan, Storbritannien, Kanada, Kina, Nigeria och USA. Genom att studera DNA-sekvensen från friska



respektive sjukdomsdrabbade individer och sedan titta på vilka de genetiska variationerna är och var i sekvensen de ligger kan man få fram en så kallad haplotypkarta. Med denna karta kan man sedan se om det finns ett samband mellan de genetiska variationernas förekomst och sjukdomar som cancer, diabetes, hjärtsjukdom, stroke eller psykiska sjukdomar, för att nämna några. All data läggs sedan in i en publik databas och tanken är att de ska vara tillgängliga för forskare världen över som ett hjälpmedel och en grund för utveckling av läkemedel och diagnos- och behandlingsmetoder.

Ett annat projekt med samma slutsyfte är ENCODE (Encyclopedia of DNA elements) som startades 2003 av the National Human Genome Research Institute (NHGRI). Chef för NHGRI mellan 1993 och 2008 var just Francis Collins, som förra året dock

flyttade till National Institutes of Health (NIH), där han blev den sextonde chefen i ordningen. I detta projekt är man intresserad av att ta reda på vilka funktionella element som arvs massan innehåller. Även de data som genereras inom ENCODE finns tillgängliga för allmänheten.

Vid NIH pågår sedan 2008 ett projekt, the National Institutes of Health Roadmap Epigenomics Project, som studerar de reversibla förändringar i DNA som ligger bakom regleringen av genernas uttryck. Genom dessa epigenetiska studier hoppas man få en bild av på vilket sätt och vid vilken tidpunkt olika gener slås på och av i olika typer av vävnader. Man hoppas bland annat hitta mönster för hur kromatinet modifieras, kartlägga mekanismer för hur olika transkriptionsfaktorer verkar och vad exempelvis metylering av olika delar av DNA leder till.

Tack vare billigare och mer effektiva sekvenseringsteknologier har projekt som dessa och andra genererat enorma mängder data.

För att få en uppfattning om hur mycket billigare det är att sekvensera DNA i dag kan nämnas att kostnaderna be-



räknas ha sjunkit 100 000-falt de senaste tio åren. Detta innebär i rena siffror att man i dag kan sekvensera tre miljoner baser av DNA för mindre än en dollar. Som en följd av denna utveckling har i dag mer än ett dussin human-genom publicerats och runt 200 stycken sägs ännu vara opublicerade. Dessa genomdata finns dock tillgängliga i Genbank, bakom vilken ligger National Center for Biotechnology Information (NCBI), DNA Data Bank of Japan (DDBJ) och European Molecular Laboratories (EMBL). Fler och fler humangenom förväntas också publiceras inom ett fortfarande pågående projekt, 1000 Genomes Project, där forskare från Storbritannien, Kina och USA arbetar med att kartlägga genomsekvenser och genetiska variationer hos ett tusental individer med europeiskt, asiatiskt och afrikanskt ursprung.

Förutom de regioner av DNA som kodar för proteiner finns det även en stor mängd ickekodande regioner, som har en regulatorisk funktion. Dessa finns i många olika varianter och tycks kontrollera transkription av både DNA och RNA på ett sätt som ännu

inte är helt klart.

En av de molekyler som studerats mest är p53. Detta protein upptäcktes redan 1979 och troddes till en början stimulera tillväxt av cancerceller. Vidare studier visade dock på att p53 i stället verkade som en cancerhämmare. Genom komplexa mekanismer motverkar den tillväxt av tumörer genom att »döda« celler med skador på DNA.

Trots att det nu gått över 30 år sedan upptäckten av denna genomets väktare är dessa mekanismer ännu inte helt klarlagda. Mycket tyder på att p53 binder direkt till DNA och på så vis kontrollerar transkription. Man känner i dag till tusentals ställen i DNA dit p53 binder och styr celltillväxt, celldöd och reparation av skadat DNA. p53 tros samverka med inte bara proteinkodande, utan även ickekodande, regioner.

En studie publicerad förra året visar på en alternativ modell för hur p53 motverkar cancer. I denna hjälper p53 till att bilda små bitar RNA, mikro-RNA, som sedan binder till budbärar-RNA och därigenom hämmar uttrycket av gener som främjar cancerutveckling. Fallet med p53 visar på hur komplex reg-

leringen av genomet är, och mycket arbete återstår för att kartlägga denna och andra molekyler påverkan på genomet. Med de nya, alltmer avancerade teknikerna kan bioinformatiker i dag, tack vare att man nu känner till proteinsekvensen för många genreglerande molekyler, snabbt och smidigt leta efter ställen i arvsmassan dit dessa kan tänkas binda och på sätt påverka olika biokemiska processer.

Det råder ingen som helst tvekan om att förutsättningarna för att kunna ta fram genomdata är långt större och enklare i dag än vid tiden för kartläggningen av humangenomet för tio år sedan. Men många problem kvarstår. De stora datamängderna hopar sig, så till den grad att de växer till obestigbara berg. De metoder och tekniker som dagens bioinformatiker har till sin hjälp är fortfarande i många fall inte tillräckliga för att omvandla siffror till slutsatser.

Inom systembiologin, en relativt ny forskningsdisciplin, arbetar man med att kartlägga interaktionerna inom olika nätverk, exempelvis det som p53 ingår i, eller interaktionerna mellan olika

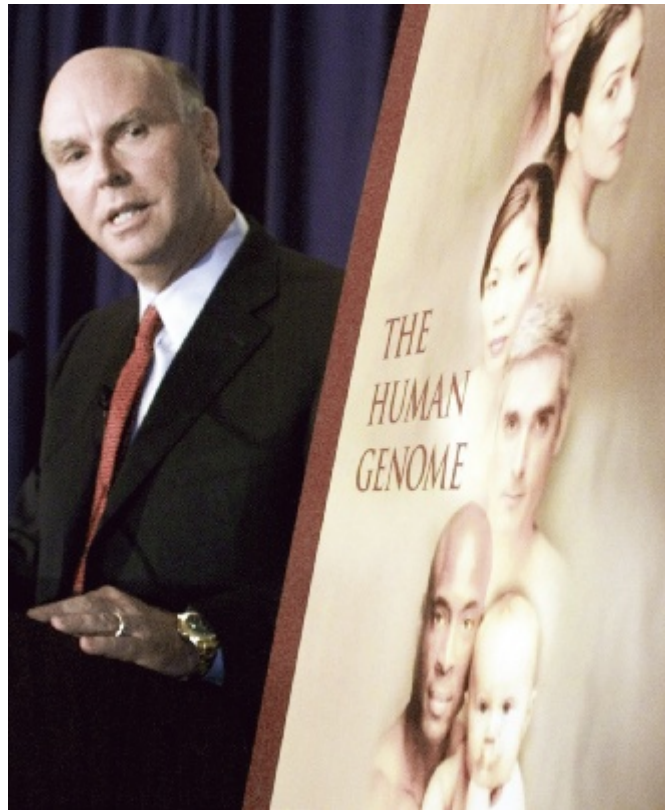
Kartläggningen av människans arvs massa presenterades under storslagna former vid ett uppmärksammat TV-framträdande inför USA:s dåvarande president Clinton av Francis Collins och Craig Venter.

cellgrupper. Genom att sedan skapa datamodeller för dessa interaktionssystem hoppas man kunna förstå hur olika biologiska system fungerar. Problemet inom systembiologisk forskning, menar vissa emellertid, är att många forskare fokuserar för mycket på detaljerna i de mycket komplexa systemen och på så vis trasslar in sig i sitt tänkande. I stället vore det kanske bättre om individuella forskare fokuserade mer på helheten i systemen, snarare än bara på en gen eller molekyl i hela kuggjulet.

I en artikel i Nature tidigare i år listade Francis Collins några punkter från den Powerpointpresentation han visade i Vita huset för tio år sedan. Bland annat förutsåg han att det 2010 skulle finnas genetiska test för ett dussin sjukdomar och att det skulle vara möjligt att minska ris-



... kostnaderna för arbetet med att kлона och karakterisera genen för cystisk fibros, som pågick i många år, uppgick till ungefär 50 miljoner dollar. I dag skulle ett sådant projekt kunna genomföras på ett par dagar av en doktorand med tillgång till Internet ...



ken att utveckla flera av dessa genom tidig intervention. Inom sjukvården skulle genetisk medicin tillämpas på många håll och genom diagnostisering hos barn redan i embryostadiet skulle man kunna ingripa och förhindra framtida sjukdom. Ett förbud mot genetisk diskriminering skulle ha instiftats i USA. Det sista av Collins' förutspåenden var negativt, nämligen att en stor del av jordens utvecklingsländer fortfarande inte skulle ha tillgång till genetisk medicin. Huruvida dessa påståenden stämmer i dag kan diskuteras, men Collins själv menar åtminstone i sin artikel att det i det hela är så, dock med vissa mindre brister.

Craig Venter besökte nyligen Karolinska institutet för att föreläsa vid ett fyradagars-symposium om genetik inom medicin. Hans föredrag handlade visserligen om de framsteg han och hans medarbetare vid J. Craig Venter Institute gjort i jakten på att bygga och skapa syntetiskt liv, men han hade ändå tid att kommentera vad som hänt och inte hänt i stort efter publiceringen av humangenomets sekvens för tio år sedan. Han menar att det kanske inte har skett riktigt så mycket som man skulle ha hoppats på, speciellt inte just i klinisk mening. Kanske, och

förhoppningsvis, kommer vi att se fler framsteg inom de kommande tio åren. Han påpekar också att det var förvånande att bevittna den intensiva spurt som ledde fram till kartläggningen av humangenomet för tio år sedan, och att i nästa sekund konstatera att många forskare därefter inte längre verkade så intresserade av att delta i det arbete som man trodde skulle ta vid efter kartläggningen.

En hel del har dock hänt. Framför allt, menar Venter, den enorma teknologiska utvecklingen som gjort att man med så pass knappa resurser, liten tidsåtgång och finansiella medel kan sekvensera hela genom och nu alltså även bygga dem. Ett stort genombrott anser han också var sekvenseringen av det första individuella genomet 2007.

Sammantaget kan sägas att stora framsteg har skett i fråga om att få fram mer och mer detaljerad information om arvsmassan, men i de flesta fall har denna kunskap inte

varit till någon större hjälp i kliniska sammanhang.

För att råda bot på detta har flera initiativ tagits på flera olika håll i världen. I såväl USA som Europa har exempelvis flera centra startats, som arbetar med att överbrygga gapet mellan grundforskning och klinisk praktik. Genom att studera hela genom och söka efter genetiska skillnader mellan sjuka och friska individer försöker man hitta variationer som ökar risken att drabbas av en rad sjukdomar, som cancer, diabetes, hjärtsjukdom eller autoimmunitet. I projekt som TCGA (The Cancer Genome Atlas) studerar man ett tjugotal olika cancerformer genom att jämföra tumörprov med blodprov hos cancerdrabbade patienter.

Projektet inleddes 2005 på initiativ av National Cancer Institute (NCI) och NHGRI. I dag har arbetet lett fram till allt större förhoppningar om att de upptäckter som hittills gjorts rörande genetiken bakom cancer snart ska kunna användas i

I en artikel i Nature tidigare i år listade Francis Collins några punkter från den Powerpointpresentation han visade i Vita huset för tio år sedan. Bland annat förutsåg han att det 2010 skulle finnas genetiska test för ett dussin sjukdomar och att det skulle vara möjligt att minska risken att utveckla flera av dessa genom tidig intervention.

terapeutiskt syfte och för utveckling av läkemedel mot cancer.

Återigen, mycket tack vare bättre teknologier inom genomanalytisk forskning och funktionell genomik har möjligheterna att finna sätt att upptäcka och råda bot på sjukdomar ökat det senaste decenniet. Och återigen gör de sjunkande kostnaderna för att bedriva sådan forskning och utveckling det allt enklare och möjligare att göra framsteg, inte bara för stora forskningsprojekt och konsortier, utan även för enskilda forskare och forskningsinstitut.

Ett exempel på en vanlig genetisk sjukdom är cystisk fibros, som i Sverige drabbar en på 5 000 födda. Francis Collins och hans medarbetare var de som först lyckades klonna och karakterisera genen för cystisk fibros. Upptäckterna publicerades 1989 i en artikel i Science. I sin artikel i Nature tidigare i år avslöjar Collins att kostnaderna för detta arbete, som pågick i många år, uppgick till ungefär 50 miljoner dollar. I dag, menar han, skulle ett sådant projekt kunna genomföras på ett par dagar av en doktorand med tillgång till Internet, de biologiska prov som behövs, inte alltför dyra reagens, en PCR-apparat och en maskin för DNA-sekvensering. ■