

Mindre av skräp-DNA i genomet

Skräp-DNA är benämningen på arvs-massa som inte har någon känd funktion. Nu visar ett omfattande forskningsprojekt att en betydligt mindre del av vårt genom utgörs av skräp än vad man tidigare trott.

Projektet går under namnet Encode, en förkortning för Encyclopedia of DNA Elements. Det kan ses som en uppföljning till det omfattande HUGO-projektet som färdigställdes kring millennieskiftet och som omfattade kartläggning av samtliga tre miljarder baspar i den mänskliga arvsmassan. Det visade sig i HUGO-projektet att människan bara har ca 20 000 gener, färre än vad man trott. Förbryllande nog var det bara ett par procent av arvsmassan som ingick i dessa 20 000 gener. Resten, upp mot 98 procent, kallades »skräp-DNA« (junk DNA) då det antogs vara verkningslöst. Resultatet förvånade många. Varför skulle vi bära runt på stora mängder meningslöst DNA, som vid varje enskild celledelning måste kopieras med den energi detta kräver? »Biologins mörka materia«, som det kom att kallas, blev en omdebatterad gåta.

Encode-projektet påbörjades 2003 med syftet att analysera vad den del av arvs-massan som inte ingår i gener har för funktion. Totalt har 442 forskare vid 32 centra, majoriteten av dem i USA och Storbritannien, ingått i satsningen, som främst finansierats av amerikanska National Institutes of Health. Med hjälp av flera olika genteknologiska metoder har forskarna analyserat om arvsmassan har någon biologisk funktion i 147 olika former av mänsklig vävnad, exempelvis myocyter, hepatocyter, neuron och endotelceller men också stamceller från embryon och cancerceller. Med hjälp av mycket omfattande datakraft – hundratal terabyte rådata har byggts upp – har aktiviteten i bit för bit av arvs-massan analyserats i respektive vävnadsform. Resultatet av hela projektet presenteras nu i flera vetenskapliga och medicinska tidskrifter, bl a Nature.

Sammantaget visar forskarna att ca 80 procent av vår arvs-massa har en funktion i minst en biokemisk process i minst en typ av vävnad. De innebär i korthet att merparten av vår arvs-massa är biologiskt aktiv inom något område och inte verkningslös. Författarna tror att de delar av genomet som inte innehåller gener orsakar mer variabilitet än generna själva. De förundras över kom-

»... som om vår arvs-massa vibrerar av liv.«

plexiteten i genomet, som tycks vara mer kaotiskt och mindre strukturerat än vad man tidigare trott. En av författarna uttrycker det i en kommentar »som om vår arvs-massa vibrerar av liv«. Man har tex funnit ett stort antal hittills okända transkriptionsfaktorer, som var och en kan reglera uttrycket av tusentals olika gener. Därtill har hundratusentals sk enhancers identifierats, områden som kan förstärka eller dämpa genernas uttryck. Det intressanta är att dessa enhancers kan påverka gener som befinner sig mycket långt ifrån dem i arvs-massan. Förmodligen spelar de en viktig roll för varför helt olika proteiner uttrycks i olika celltyper.

All information från Encode har samlats i en databas som är öppen, dvs som fritt kan användas av andra forskare. Forskarna beskriver databasen som en »mänsklig encyklopedi«. Men precis som HUGO-projektet ska Encode sannolikt främst ses som en viktig del av början på kartläggningen av vår arvs-massa, inte som en komplett rapport som ger slutgiltiga svar. Under kommande decennier kommer kunskap att byggas upp kring hur genomet kan kopplas till olika sjukdomsprocesser. Det kan i sin tur ge vägledning om varför behandlingssvaret på ett och samma läkemedel kan skilja sig mellan olika människor. I förlängningen kan detta innebära möjligheter att skräddarsy behandlingen utifrån en individs unika genetiska egenskaper.

Flera studier av hela genomet hos patienter med olika sjukdomar (s k genom-associationsstudier, GWAS) har under senare år identifierat områden i arvs-massan som kan kopplas till olika sjukdomar. De flesta av dessa områden har legat utanför generna, och det har varit svårt att svara på varför en mutation i ett givet, till synes verkningslöst, område påverkar risken för en viss sjukdom. Förhoppningsvis finns det bättre förut-sättningar att svara på dessa frågor nu och därigenom att öka förståelsen kring de biologiska processerna bakom en mängd olika sjukdomar.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Encode project consortium. Nature. 2012.
doi: 10.1038/nature11247



Långt före symtomdebuten kunde bl a förändringar i hjärnan ses hos individer med autosomt dominant alzheimer.

Foto: SPL/IBL

Förändringar som föregår alzheimer

I New England Journal of Medicine presenteras en studie i vilken författarna med hjälp av prov från bl a cerebrospinalvätska och blod samt MR- och PET-undersökningar tittat på biomarkörer och subkliniska förändringar som föregår alzheimer. Studien har gjorts på individer med autosomt dominant alzheimer, en relativt ovanlig genetisk form som bryter ut tidigt och, som namnet antyder, har en kraftigt ärftlig komponent, vilket gör att man utifrån föräldrarnas sjukdomshistoria brukar kunna förutsäga den drabbades symtomdebut med ganska god precision.

De 128 deltagarna har genomgått kognitiva test, PET- och MR-undersökning av hjärnan samt provtagning av cerebrospinalvätskan. Författarna har påvisat förändringar så lång tid som 25 år före symtomdebuten. Det visade sig nämligen att koncentrationerna av betaamyloid i cerebrospinalvätskan minskade redan 25 år före förväntad symtomdebut. Vid PET-undersökningarna noterades att deposition av betaamyloid i hjärnan ökade 15 år före symtomdebuten. Vid samma tidpunkt noterades höjda nivåer av tauprotein i cerebrospinalvätskan samtidigt som MR-undersökningen visar påbörjad atrofi i hippocampus. Tio år före symtomdebuten försämrades det episodiska minnet, medan kognitiv nedsättning (enligt Mini-mental state examination och Clinical dementia rating scale) noterades fem år före förväntad symtomdebut. Studien visar därtill att patienterna uppfyllde kriterierna för alzheimer cirka tre år efter symtomdebuten.

Det rör sig som nämnts om en relativt ovanlig form av alzheimer, och författarna understryker att det inte per automatik går att överföra fynden till »vanlig« alzheimer. De understryker även att studien baseras på tvärsnittsdata och betonar behovet av framåtblickande studier inom fältet.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Bateman RJ, et al. N Engl J Med. 2012;367(9):795-804.

Längre telomerer hos barn till äldre fäder

Det är välkänt att moderns ålder kan påverka risken för vissa fostermissbildningar. På senare tid har även visats att faderns ålder kan påverka barnets hälsa.

I en nyligen publicerad studie i *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* rapporteras att barn till äldre fäder och farfäder har längre telomerer, dvs repetitiva DNA-sekvenser i kromosomernas ändrar som förkortas i samband med celledelning.

Långa telomerer skyddar kromosomernas övriga DNA innanför telomernerna vid upprepade celledelningar. Förkortning av telomerer är associerad med åldrande, och individer med från början långa telomerer åldras långsammare. I den nypublicerade artikeln visas att farfaderns ålder vid faderns födelse är associerad med barnbarnets telomerlängd. Intressant nog verkar denna effekt vara oberoende och additiv till den effekt av faderns ålder som var känd sedan tidigare. En möjlig meka-



Foto: SPL/BL

Generellt ändrad telomerlängd, som dessutom byggs på i flera generationer, kan i princip påverka alla barn och till och med ändra medellivslängden.

nism kan vara att det finns höga halter av telomeras, som ökar telomerlängden, i testiklarna. Det har visats att äldre män har längre telomerer i spermernas kromosomer, vilka ju sedan utgör hälften av barnets kromosomer. Däremot verkar telomerlängden i kvinnans ägg-

celler, som bildats redan på fosterstadiet, inte öka med åldern.

I en artikel i *Nature* som refererats i *Läkartidningen* (nr 38/2012, sidan 1666) visas att äldre män löper större risk att få barn med genetiskt betingade sjukdomar, troligen på grund av ackumulering av mutationer i spermerna. Dessa resultat är också intressanta, men genetiska sjukdomar är sällsynta, vilket innebär att barn till äldre fäder trots allt löper ganska liten risk. Däremot kan en generellt ändrad telomerlängd, som dessutom byggs på i flera generationer, i princip påverka alla barn, och till och med ändra medellivslängden i en population.

John-Olov Jansson

professor, leg läkare, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborg

Eisenberg DT, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(26):1051-6.

Fysisk inaktivitet dödar lika många som rökning

I *Lancet* riktar man blickarna mot den globala sjukdomsburden som orsakas av alltför lite fysisk aktivitet.

Fysisk inaktivitet har definierats som att inte vara fysiskt aktiv på medelnivå (tex gång) i minst 30 minuter och minst fem gånger per vecka eller på hög nivå (tex löpning) minst 20 minuter per gång och minst tre gånger per vecka. Författarna har sedan gjort en omfattande genomgång av publicerade studier och undersökningar och sammanställt hur stor andel av befolkningen i ett stort antal länder som uppfyller kriterierna för detta.

Sammantaget räknar man med att 1,5 miljarder människor över 15 års ålder världen över är fysiskt inaktiva. Det motsvarar ungefär var tredje människa. Föga förvånande är skillnaderna mellan olika länder mycket stora. På Malta beräknas tex att 71 procent av befolkningen är fysiskt inaktiv, medan Bangladesh har en andel på 5 procent. Några intressanta samband som noterats på global basis är att kvinnor överlag är mer fysiskt inaktiva än män. Inaktiviteten stiger dessutom med ökande ålder och med inkomsten i landet, dvs människor i rika länder är i högre utsträckning inaktiva.

Sammantaget beräknas att fysisk in-

aktivitet orsakar 5,3 miljoner premature dödsfall per år globalt, vilket är i samma storleksordning som rökning. Det är onekligen en stor andel av de totala 36 miljoner dödsfall per år i icke-smittsamma sjukdomar, infektionssjukdomar undantagna.

Författarna har därtill beräknat hur stor del av den totala sjukdomsburden av typ 2-diabetes, hjärt-kärlsjukdom och cancer som beror på fysisk inaktivitet. För det sistnämnda har man använt sig av »population attributable fraction» (PAF), ett epidemiologiskt mått på hur stor del av sjukdomsburden som skulle minska givet att en riskfaktor, i detta fall fysisk inaktivitet, eliminerades eller reducerades. För hjärt-kärlsjukdom beräknas fysisk inaktivitet ligga bakom 5,8 procent av den totala sjukdomsburden globalt. För typ 2-diabetes är andelen 7,2 procent och för cancer i bröst och kolon är siffrorna 10,1 respektive 10,4 procent.

Tittar man specifikt på Sverige noteras att 7,3 procent av alla fall av hjärtinfarkt beräknas bero på fysisk inaktivitet. För diabetes och bröst- och koloncancer är siffrorna 11,5, 13,1 respektive 11,8 procent. Effekten av att få fler att röra på sig analyseras också i studien. Att alla män-

niskor skulle kunna uppfylla kriterierna för att vara fysiskt aktiva är naturligtvis inte realistiskt.

Författarna har därför beräknat effekterna om andelen fysiskt inaktiva kunde minskas med 10 respektive 20 procent jämfört med dagens nivå. Man beräknar att globalt över en halv miljon liv årligen skulle räddas med en 10-procentig minskning av fysisk inaktivitet och 1,3 miljoner med en 20-procentig minskning.

Det intressanta med studien är att man valt att titta på riskerna med att vara fysiskt inaktiv, till skillnad från att lyfta fram fördelarna med att vara fysiskt aktiv. Detta är med andra ord samma inställning som när det gäller rökning då riskerna med rökning oftare understryks än fördelarna med att vara rökfri.

I en kommentar till artikeln, som också den publiceras i *Lancet*, understryks att just riskerna med inaktivitet bör poängteras i större utsträckning än vad som normalt sker. Eller, om man vill uttrycka saken enklare: lite mer piska och lite mindre morot.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Lee I, et al. *Lancet*. 2012;380:219-29.