

Gnothi seauton – känn dig själv! Vill du kartlägga din arvs massa?

Dagens DNA-test ger begränsade möjligheter att förutsäga vilka sjukdomar en person kommer att drabbas av. Men i framtiden kan man få hela sitt genom avläst. Tolkningarna av denna enorma informationsmängd kommer också att förbättras kraftigt. Men att förutsäga sjukdom kommer fortfarande att vara svårt, på grund av de komplexa processer som styr deras uppkomst.

Molekylärgenetiken kan sägas ha fötts 1953, då James Watson och Francis Crick klarlade DNA-molekylens uppbyggnad. Denna »århundradets upptäckt« inom biologin blev startpunkten för studier av geners struktur och funktion på molekylär nivå [1].

Tack vare en serie metodologiska genombrott inom molekylärgenetiken har detta område genomgått en dramatisk utveckling [2], vilket avspeglas i ett stort antal Nobelpris. I samband med detta har kostnaden för att införskaffa genetisk information med hjälp av olika test sjunkit kraftigt, och denna utveckling fortsätter i snabb takt.

För fyra år sedan avslutades den första kartläggningen av människans arvs massa – vårt genom – inom ramen för det humana genomprojektet, en milstolpe i mänsklighetens historia [3]. Man använde sig här av flera människors DNA. Avancerade metoder har nyligen gjort det möjligt att också kartlägga genom hos enskilda individer.

Den 31 maj 2007 mottog James Watson vid en ceremoni på Baylor College of Medicine i Houston, USA, en DVD med resultatet av kartläggningen av hans eget genom. Den 7 juli blev hans genom, ApoE-genen undantagen, till-

gänglig online på databasen Gene Bank [4]. Nio dagar tidigare hade dock Craig Venter, uppfinnaren av »shotgun«-sekvensningsmetoden, publicerat *sin* DNA-sekvens på nätet [5, 6].

I väntan på tillräckligt billiga metoder för att rutinemässigt avläsa hela arvs massan hos gemene man, har det upprättats kartor över miljontals s k singel-nukleotid-polymorfismer (snippar) i våra genom, dvs platser där man vet att DNA-sekvensen ofta varierar från individ till individ. Samtidigt har tekniker utvecklats som gör det möjligt att till en begränsad kostnad undersöka hundratusentals sådana varianter hos ett stort antal människor. Man använder nu dessa metoder för att undersöka vilka platser i genomet som är statistiskt associerade med en mängd sjukdomar, där man vet att genetiken spelar en viss roll. På detta sätt är man nu i färd med att identifiera genetiska riskfaktorer som är statistiskt förknippade med en benägenhet att utveckla olika sjukdomar [7].

Nyligen introducerade det isländska företaget Decode, det av Google och Genentech finansierade amerikanska företaget 23andMe, och Navigenetics i Kalifornien ett DNA-test, baserat på celler i ett salivprov. För några tusenlappar kartlägger de en persons genom. De tar också fram information om ens risker att utveckla vissa monogena eller polygena sjukdomar, dvs sjukdomar som endera orsakas av förändringar i enstaka gener eller av variation i många gener, oftast i kombination med miljöfaktorer.

Kartläggningen utförs genom att man avläser variationen hos cirka 600 000 snippar. Utifrån snippmönstret ges information i form av en webbtjänst, bl a om det finns en förhöjd risk att utveckla

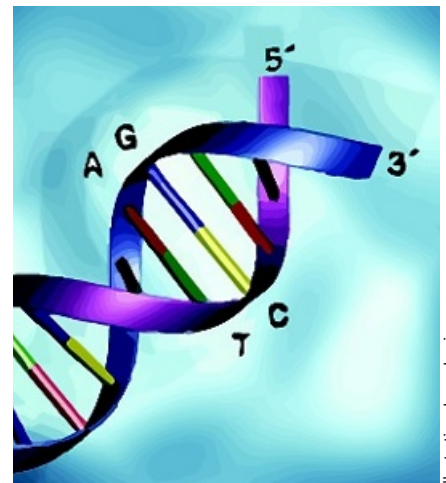


Illustration: Jonas Jarvius

En schematisk bild av DNA-spiralen. Ordningföljden mellan AT- och GC-basparen i DNA-spiralen bestämmer den genetiska koden och därigenom proteiners struktur. Nya genetiska test som marknadsförs till allmänheten påvisar basparsvariationen på hundratusentals platser i arvs massan.

olika sjukdomar. För närvarande kan man få information om huruvida man är anlagsbärare av ett tjugotal sjukdomar, bl a bröst- och ovariecancer, blödarsjuka, diabetes och astma. 23andMe skriver i sin information till läkare: »Våra kunder är dina patienter.»

I marknadsföringen framhålls att informationen också kan användas för att utforska släktband långt tillbaka i tiden för att se varifrån man härstammar. På Decodes webbplats framhålls att testet inte i första hand ska användas för sjukdomsdiagnostik, utan för att mannen på gatan ska få möjlighet att dra nytta av de vetenskapliga framstegen för att få veta mera om sig själv.

Om många människor får sitt genom kartlagt, skulle detta kunna skapa databaser med genetisk information av stort värde för humangenetisk forskning, bl a för studier av variationen i DNA-mönstret inom och mellan olika befolkningsgrupper, och för studier av sambandet mellan genotyp och förhöjd risk för sjukdomar, något som kan uttryckas genom begreppet relativ risk.

I marknadsföringen meddelas att man kan kräva att resultaten av kartläggningen av ens genom utsluts ur databasen, men att man helst bör sam-



KARL-HENRIK GUSTAVSON
professor, barnläkare, klinisk genetiker, avdelningen för klinisk genetik, Rudbecklaboratoriet, Akademiska sjukhuset, Uppsala
karl-henrik.gustavson@genpat.uu.se



ULF LANDEGREN
med dr, professor i molekylärmedicin, Rudbecklaboratoriet, Uppsala universitet

tycka till att provet och undersökningsresultaten får användas för forskning.

Ger en kartläggning av snippmönstret adekvat och användbar information till den enskilda personen?

Eftersom man inte avläser hela arvsmassan vid de erbjudna testen, utan bara undersöker ett stort antal skilda platser i genomet, så kan man inte hoppas på att påvisa alla de sekvensvariationer som kan tänkas finnas hos de undersökta patienterna. När det gäller vissa monogena sjukdomar, som t ex dominant nedärvda sjukdomar med fullständig manifestationsgrad (penetrans) hos genen, kan det vara värdefullt att få veta att man kommer att få sjukdomen, om ett test kan fånga upp den aktuella förändringen. Detta förutsätter dock att sjukdomen kan förebyggas eller behandlas effektivt, och det kan innebära ett svårt trauma att i unga år få veta att man har anlaget för en allvarlig, icke behandlingsbar, dominant ärftlig sjukdom såsom Huntingtons chorea.

Det förhåller sig emellertid så att det stora flertalet monogent nedärvda sjukdomar är sällsynta, och sekvensvariationen är oförutsägbar. Det är därför osäkert om det lönar sig att testa människor utan känd ärftlighet, och de nyligen introducerade testen har små möjligheter att påvisa monogena sjukdomar.

Vid multifaktoriella sjukdomar är det däremot vanligare att sekvensvarianter som är vanliga i befolkningen kan påverka risken att insjukna. Till gruppen multifaktoriella sjukdomarna räknas tillstånd där den ärftliga konstitutionen, tillsammans med miljöfaktorer, bidrar till sjukdomens uppkomst. Hit hör hypertoni, hjärt-kärlsjukdomar, tumörsjukdomar, diabetes typ 2, allergier och psykiska sjukdomar.

Vid dessa sjukdomar kan den specifika genetiska koden på sin höjd ge information om huruvida det finns en viss förhöjd risk att få sjukdomen. Risken att utveckla sjukdomen är vanligtvis måttligt förhöjd [8]. I informationsmaterialet som tillhandahålls av 23andMe är man också försiktig med att utlova klara besked om sjukdomsrisik. Det är dessutom endast beträffande hjärt-kärlsjukdomar, diabetes typ 2 och några andra multifaktoriella sjukdomar som man kan sägas ha god kunskap om vilka livsstilsfaktorer som kan förebygga sjukdomen, om en ökad genetisk risk är för handen.

Den snabba utvecklingen inom molekylärmedicinen ger nya möjligheter att säkrare påvisa sjukdomsanlag och att möjliggöra effektivare förebyggande åt-

gärder och riktad, individualiserad behandling, under begreppen molekylär medicin och farmakogenomik [2]. De nya molekylära verktygen kommer också att möjliggöra utökad sjukdomsdiagnostik och billiga analyser av enskilda individers genom.

Det finns anledning för sjukvården att hålla sig à jour med de nya genetiska test som nu bjuds ut till allmänheten. För att kunna ta ställning till marknadsföringen från företag i privat regi, som okritiskt erbjuder en kartläggning av allmänhetens genom, är det angeläget att sprida kunskap om genetik och dess tillämpningar, så att alla har möjlighet att fatta informerade och genomtänkta beslut. Det behövs även mer utbildning för vårdpersonal i molekylärgenetik och dess tillämpningar i hälso- och sjukvården.

»Som beskrivits här kan de test som nu erbjuds ... ge en bra bild av släktskapsförhållanden, men deras möjligheter att förutsäga sjukdom är betydligt mer begränsade.«

Det är viktigt att en provtagning för att kartlägga en persons genom föregås och åtföljs av informationsamtal, helst med en klinisk genetiker eller genetisk informatör, som avhandlar de genetiska, medicinska, etiska och psykologiska frågor som är associerade med en kartläggning av vederbörandes genom [9]. Det kommer därför att behövas allt fler kliniska genetiker och genetiska informatörer för att tillgodose det ökade behovet av genetisk information.

Med hjälp av information om vårt genom kan man i vissa fall få kunskaper om framtida sjukdomsrisiker, vilket kan göra att man kanske tecknar försäkringar för att gardera sig mot framtida sjukdom. Försäkringsbolag och arbetsgivare kan ha intresse av att skydda sig mot dessa konsekvenser genom att ställa frågor till kunder respektive anställda om eventuella ärftliga riskfaktorer.

I den nya lagen om genetisk integritet, som trädde i kraft den 1 juli 2006, anges att ingen utan stöd i lagen ska få ställa som villkor för ett avtal att den andra parten genomgår en genetisk undersökning eller lämnar genetisk information om sig själv. Vidare gäller att ingen utan stöd i lagen i samband med avtal får efterforska eller använda genetisk information om en person. Det är också förbjudet att olovligen bereda sig tillgång till genetisk information om någon an-

nan. Försäkringsbolag är undantagna från förbudet att efterforska och använda genetisk information vid riskbedömda personförsäkringar på mycket höga belopp. Situationen kompliceras av att de genetiska testen kan skickas efter postorder och mycket väl kan utföras i ett annat land än där man bor.

Som beskrivits här kan de test som nu erbjuds av 23andMe och av Decode ge en bra bild av släktskapsförhållanden, men deras möjligheter att förutsäga sjukdom är betydligt mer begränsade. Emellertid kan vi räkna med att kostnaden för att delvis eller fullständigt sekvensbestämma mänskliga genom kommer att fortsätta att sjunka. Inom några år kommer företag att kunna erbjuda »1 000-dollarsgenomet«, dvs för en begränsad kostnad kan man få hela sitt genom avläst. Då rör det sig om tio tusen gånger mer information än vad som levereras i de nu aktuella testen, och det blir också möjligt att påvisa nya genetiska varianter. Förutsättningarna för att tolka den informationsmängden kommer också att förbättras kraftigt, även om det trots allt förblir oklart med vilken säkerhet man kommer att kunna förutsäga sjukdom, på grund av de komplexa processer som styr deras uppkomst.

Vid sidan av gentesten kommer vi troligen också att kunna lära känna oss själva med hjälp av en arsenal av test på proteinnivå, som inte avläser sjukdomsrisiker i framtiden, utan påvisar sjukdomsprocesser som pågår någonstans i kroppen mycket tidigt i förloppet, men det är en helt annan historia.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Gustavson KH. Många milstolpar i genetikens historia. Framgångsrik genterapi kan snart vara en realitet. *Läkartidningen*. 1999;96:5764-8.
- Landegren U, Kamali-Moghadam M, Nilsson M. Verktyg för molekylär medicin. Ny teknik ger framtida möjligheter. *Läkartidningen*. 2006;103:1-5.
- Baltimore D. Our genome unveiled. *Nature*. 2007; 409:814-6.
- Check E. Celebrity genomes alarm researchers. *Nature*. 2007;447:358-9.
- Church GM. The personal genome project. *Mol Syst Biol*. 2005;1:2005.0030. doi: 10.1038/msb4100040.
- Levy S, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP, et al. The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol*. 2007;5:e254.
- Pennisi E. Breakthrough of the year: Human genetic variation. *Science*. 2007;318:1842-3.
- Marusina K. Broadening genetic tests into the consumer market. *Genetic Engineering & Biotechnology News* 2007;27:36-7.
- Petterson U. Genomforskningen genererar många etiska problem. *Läkartidningen*. 1999;96: 4660-4.