

På vei mot den postgenomiske æraen

VI INTERVJUER

TOM SUNDAR,

Email: tom.sundar@legeforeningen.no
Tidsskriftet

Kartleggingen av det humane genom går så det suser, og Hans Prydz prøver så godt han kan å henge med i svingene. Han øyner muligheten for mange fremtidige bioteknologiske solskinnshistorier. Men i horisonten lurar mørke skyer av tunge kommersielle interesser og etiske dilemmaer.

Snart 90 % av det humane genom, menneskelivets blåkopi, er nå sekvensert. Senere i år vil den første raskissen av menneskets genkart være på plass, og innen to år vil det komplette genom være kartlagt. Det bebuder Hans Prydz, lederen for Bioteknologisenteret ved Universitetet i Oslo. Senteret har bidratt til at Norge har fått et lite hakk i det store fjellet med navnet Humant genom-prosjektet, forkortet HGP (1-3). Prydz' utkikkspost er den lange armen til kromosom nummer 16, hvor hans forskerteam har kartlagt to store DNA-sekvenser.

– Når genbrikkene nå faller på plass, blir utfordringen å forstå og regulere genfunksjonen. Lykkes man i dette, vil det om noen år komme nye generasjoner av rasjonelle, målrettede legemidler.

Kunnskapseksplasjon

Det biomedisinske kunnskapsvolumet har eksplodert siden Prydz tidlig i 1950-årene gikk på doktorskolen og lærte at mennesket, som poteten, hadde 48 kromosomer. Det riktige tallet er 46. – Den gangen klarte man ikke engang å telle kromosomene i lysmikroskopet, humrer veteranforskeren. Han blir nesten blank i øynene når han forteller om perlerekken av molekylærbiologiske landvinninger i kjølvannet av oppdagelsen av DNA-dobbeltspiralen i 1953 og den genetiske koden i 1966.

Prydz peker på flere genteknologiske milepæler. Funnet av restriksjonsenzymmer i 1960-70-årene gjorde det mulig å kutte opp DNA i bestemte segmenter. Metoder for å transformere bakterier til å produsere små DNA-biter gav muligheten til å klonere og karakterisere gener

og proteinprodukter. Dette banet veien for en ny, rekombinant DNA-teknologi som muliggjorde masseproduksjon av legemidler som insulin, veksthormon, hematopoietiske vekstfaktorer og koagulasjonsfaktorer. I 1980-årene kom polymerasekjedereaksjonen (PCR), et prinsipp som tillot enkel fremstilling av DNA og som ble beskrevet første gang i 1971 av den norske forskeren Kjell Kleppe. I 1990-årene har nye sekvenseringsteknikker satt fart i HGP, historiens største biomedisinske forskningsprosjekt.

Da amerikanerne kom i gang med HGP i 1990, regnet man med at genomets 3,5 milliarder DNA-basepar i beste fall kunne kartlegges i løpet av 15 år. I dag er slutttiden for prosjektet fremskyndet med to år.

Kromosom 16

Ingen vet nøyaktig hvor mange gener som finnes i det humane genomet. Hans Prydz anslår minst 100 000, men utelukker ikke at det kan være opptil 140 000 gener. Det største kjente genet på 2,5 millioner DNA-basepar finnes på X-kromosomet og kan gi opphav til den recessivt arvelige sykdommen Duchennes muskeldystrofi. De minste genene, derimot, omfatter bare noen hundre DNA-basepar.



Hans Prydz med et genkart over en del av kromosom nummer 16. Lederen ved Bioteknologisenteret i Oslo er aktiv i forskningen innen Humant genom-prosjektet. Foto T. Sundar

Genomforskningen ved Bioteknologisenteret omfatter områder på den lange armen til kromosom nummer 16, betegnet som 16q. Av kromosomets 92 millioner DNA-basepar har Prydz og hans forskerteam kartlagt to områder som teller 2,8 og 2,0 megabaser. Den norske interessen for kromosom 16 har en historisk forklaring. Kromosomet bærer nemlig genmutasjonen for enzymet LCAT, lecitin-kolesterol-acyl-transferase, først beskrevet av norske forskere på 1960-tallet. Enzymet fører til en feil i kolesterolomsetningen.

– Arbeidet med LCAT gav støtet til å sekvensere mer av kromosom 16. Vi har funnet 55 gener, flere med patofysiologisk interesse, blant annet regulatoriske gener for brystkreft, forteller Prydz. Jevnlig rapporterer han resultatene til internasjonale fagtidsskrifter eller til de årlige kongressene i regi av HUGO, kortformen for Human Genome Organization, et internasjonalt forum for forskere som er tilknyttet HGP. Hans Prydz og ti andre nordmenn er medlemmer der.

Farmakologiske fremskritt

Et blikk i den molekylærmedisinske krystallkule til Hans Prydz åpenbarer mange spennende perspektiver. Den nye genkunnskapen vil ikke bare åpne for en mer nøyaktig og objektiv diagnostikk og risikovurdering av sykdommer, men også for store farmakologiske fremskritt. Nøkkelordet i denne sammenhengen er farmakogenetikk, et fagområde som Prydz mener vil eksplodere etter hvert som flere DNA-polymorfismer blir oppdaget. Dette er varianter av DNA-sekvenser innenfor de enkelte genene, med intervaller på 300–500 DNA-basepar. HGP har nylig etablert et samarbeid med de store farmasøytiske selskapene for å

kartlegge forekomsten av slike polymorfismer i ulike befolkningsgrupper (2).

– Vi har flere eksempler på at polymorfier påvirker effekten av psykofarmaka og anestesimidler. I fremtiden vil det komme legemidler som er tilpasset individuelle polymorfier, slik at sykdomsbehandlingen kan bli mer effektiv, sier han. Han tror at de største suksessene vil komme i nevrobiologi og biologisk psykiatri, for eksempel innen behandlingen av schizofreni og manisk-depressive lidelser. – Flere av dagens tunge medisiner som gir ubehagelige bivirkninger, kan bli erstattet av skreddersydde terapier basert på pasientens polymorfier. Dermed kan de verste bivirkningene unngås, forklarer Hans Prydz. Han tror også på fremskritt innen genterapi, først og fremst for behandlingen av arvelige, monogene sykdommer.

Genøkonomi

Biotechnologiens fremmarsj og utsikter til avkastning går ikke upåaktet hen i finansverdenen. I pressen skrives det nå om en ny genøkonomi med risikovillige investorer som løfter blikket fra Internett-bransjen til den bioteknologiske sektor.

Hans Prydz applauderer ikke akkurat for denne utviklingen. Men han har heller ikke prinsipielle innvendinger mot den kommersielle delen av forskningen, så lenge grunnforskningen ved universitetene og de offentlige forskningsinstitusjonene blir sikret.

Han mener at kommersialisering er den viktigste årsaken til at den molekylærbiologiske forskningen har skutt fart. – I alle år har man snakket om hvor viktig det er med åpenhet i genomforskningen. Men i dag trenger man ikke skrape lenge på en amerikansk forsker før et firmanavn dukker opp på navneskiltet, sier han med utilslørt sarkasme.

Den mest omtalte aktøren innen genomforskningen er amerikaneren Craig Venter og hans selskap Celera Genomics. – Craig Venter har satt en rakett i baken på hele HGP-prosjektet, men også andre private selskaper har meldt seg på til genkapløpet. Den genteknologiske forskningen som foregår i den farmasøytiske industrien, vil bare øke, fordi potensialet for økonomisk avkastning er så stort, sier Hans Prydz.

Absurd genpatentering

Når dørene åpnes til industriens pengebinger, blir det også kamp om patentrettigheter, et tema som engasjerer den lavmælte professoren. Han blir grå i blikket når samtalen penser inn på EUs patentdirektiv om bioteknologiske oppfinnelser, som fra 30.7. 2000 skal harmonisere europeisk patentlovgivning.

– EU-direktivet kan låse den bioteknologiske forskningen. Det fremgår klart av teksten at det i praksis kan bli mulig å ta patent på visse gensekvenser. Dette innebærer en monopolisering av geninformasjon og kan forsinke genteknologisk utvikling av nye diagnostiske og behandlingsmessige hjelpemidler, mener Prydz. Han advarer mot at USA, som fører an i bioteknologien, skal skaffe seg et reelt forretningsmessig herredømme over det menneskelige arvestoffet samt arvestoffet i viktige jordbruksvekster.

Prydz er ikke motstander av patentering, så lenge det er snakk om teknikker og metoder. Men det er absurd, mener han, om patentinstitusjonen skal omfatte genetisk og biologisk informasjon som ligger til grunn for bioteknologisk forskning: – Menneskets genom er en felles arv som alle må ha adgang til, fastslår bioteknologisjefen. Han viser til skrekkeeksemplet på Island, hvor ett farmasøytisk firma (Hoffmann-La Roche) for 12 år har kjøpt rettighetene til å koble genetiske tester med helseregistre (4):

– I praksis innebærer dette et monopol på genetisk informasjon, mener han.

Forskersjel

Hans Prydz har alltid vært en forskersjel, tiltrukket av objektive og rasjonelle kunnskapsmodeller. At han etter artium begynte å studere kunsthistorie, betrakter han

som en kunstnerisk avsporing på karriereveien. Valget av medisin tilfredsstilte mer hans vitenskapelige nysgjerrighet og var i tråd med familietradisjonen. Både faren og farfaren var leger, og sønnen Peter Prydz er allmennlege i Hammerfest.

Da han var nyutdannet, jobbet Hans Prydz noen år ved Rikshospitalet, der han fikk interesse for tromboseforskning. I 1965 disputerte han for doktorgraden ved Biokjemisk institutt ved Universitetet i Oslo på et arbeid om koagulasjonsprosessen. Senere har han viet sin karriere til biomedisinsk forskning.

At han aldri har vært medlem av Den norske lægeforening, forklarer han med at han som nyutdannet lege oppfattet Legeforeningen som en autoritær yrkesorganisasjon som var mest opptatt av å dekke legenes bord. – Det var mer snakk om penger enn fag, og det appellerte bare ikke til meg, sier han enkelt. I dag ser han annerledes på Legeforeningen, som han mener har fått økt troverdighet gjennom satsing på fagutvikling og kvalitetsarbeid. Han synes også det er positivt at Legeforeningen går inn for å styrke den medisinske forskningen.

Differensiert lovverk

Som medlem av Bioteknologinemnda og Helsetilsynets fagråd for bioteknologi gjennom flere år, har Prydz vært aktiv i etikkdebatten. Han mener det ikke er grunnlag for å frykte en genetisk determinisme i medisinen, dvs. at pasientens lidelser skal bli redusert til et spørsmål om genmutasjoner. Derimot er han mer redd for at vi skal få et samfunn der sosiale skiller blir basert på om man har gode eller dårlige gener.

Han tror ikke at løsningene på etikkens dilemmaer ligger i å innføre rigide lover for hva som skal være tillatt og ikke tillatt innen biomedisinsk forskning. – En bioteknologilov som for eksempel forbyr bruken av abortert fostervev, vil forhindre at pasienter med kreft og kroniske sykdommer får tilgang til nye behandlingstilbud innen stamcelleteknologi. Unødige restriksjoner er altfor ofte basert på kunnskapsløse skremmebilder.

– Ønsker du et liberalisert lovverk, som i USA?

– Jeg vil ha et differensiert lovverk. Urimelige restriksjoner kan bety at vi slår ut barnet med badevannet. Men det aller viktigste er å ha en kontinuerlig, informert og åpen debatt, mener Hans Prydz.

Fakta

- – Hans Prydz, født 6. september 1933
- – Cand.med. i Oslo 1957, dr.med. i Oslo 1965. Forfatter av 275 artikler innen biokjemi, cellebiologi, molekylærbiologi og molekylærgenetikk
- – Professor ved Institutt for medisinsk biologi ved Universitetet i Tromsø, 1971–78. Professor ved Institutt for indremedisinsk forskning ved Universitetet i Oslo fra 1980 og leder for Bioteknologisenteret ved UiO fra 1989
- – Medlem av Bioteknologinemnda 1991–98 og av Statens helsetilsyns fagråd for medisinsk bruk av bioteknologi siden 1995

LITTERATUR:

1. Collins FS. Shattuck lecture – medical and societal consequences of the human genome project. N Engl J Med 1999; 341: 28–37.
2. Ørstavik R. Humant genom-prosjekt – med ekspressfart mot nye muligheter. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 2079–81.

3. Berg K. Det internasjonale genomprosjektet. Tidsskr Nor Lægeforen 1991; 111: 671-3.
4. Getz L. Norrøn arv på New York-børsen. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 3666-9.

Publisert: 10. april 2000. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no