



Molekylærbiologi

REDAKSJONELT

BØRRESEN-DALE A-L

LOTHE R

NESLAND JM

Grunnlag for økt sykdomsforståelse og bedret diagnostikk

Molekylærmedisin er et felt i rask utvikling, og vår forståelse av sykdomsprosessene på det molekylære plan øker daglig. I dette nummer av Tidsskriftet (1, 2) starter en serie artikler om molekylærbiologiske forhold ved noen av våre vanligste sykdommer.

Det som har gjort denne utviklingen mulig, er i hovedsak DNA-teknologien eller genteknologien. Den fikk sitt gjennombrudd i 1970-årene med oppdagelsen av restriksjonsenzymene, mulighetene for genspleising, kloning og isolering av gener. Med innføring av DNA-teknologien i 1980-årene ble det mulig å isolere DNA fra humant prøvemateriale. Ved hjelp av polymerasekjedereaksjonen (PCR) kunne man raskt fremstille DNA i store mengder. Dette ble et gjennombrudd for diagnostisk bruk av genteknologien.

Genenes betydning for både arvelige og ervervede sykdommer er etter hvert blitt klarere når det gjelder de fleste av våre folkesykdommer. Kreft, hjerte- og karsykdommer og diabetes har en genetisk komponent som er av betydning for sykdomsrisiko. Hvilken rolle den genetiske komponenten spiller varierer, den er gjennomsnittlig estimert til ca. 30% (3). Ved multifaktorielle sykdommer er det ofte mange gener og genforandringer som hver for seg ikke er sykdomsfremkallende, men som i kombinasjon kan gi sykdom under forutsetning av at visse miljøfaktorer er til stede.

Genforandringer kan være nedarvet eller oppstått i enkeltceller, spontant eller som resultat av ytre eller indre miljøpåvirkninger. Den genetiske konstitusjonen, dvs. individets totale genetiske utrustning sammen med de gener som er skadet og som feilaktig er skrudd av eller på, vil bestemme utviklingen av sykelige forandringer i celler og vev. Kunnskapen om genetiske forhold både på arvelig og somatisk nivå vil derfor kunne gi informasjon om prognose og valg av behandling.

Gjennom humant genom-prosjektet (HGP), som startet i 1990, er mengden av genetisk informasjon mangedoblet de siste årene (4, 5). HGP organiseres gjennom HUGO (Human Genome Organization), og er et samarbeidsprosjekt finansiert av energidepartementet og National Institute of Health (NIH) i USA. Målet med prosjektet er "å karakterisere hele det genetiske materialet", mer enn 100 000 humane gener, som derved blir tilgjengelige for videre biologiske studier. Prosjektet er planlagt fullført i 2005. Mer enn 95% av genomet står

igjen å sekvensere, og teknologien må ytterligere forbedres dersom målet skal nås. Informasjons- og datateknologien må styrkes for at man skal kunne ta hånd om den enorme mengde informasjon som blir fremskaffet om vårt arvestoff.

Hittil er ca. 5 000 gener helt eller delvis karakterisert på DNA- og/eller proteinnivå. De fleste av disse styrer sentrale prosesser i cellen, slik som cellevekst, celledeling, celleproliferasjon og celledød. Disse genene er ofte konserverte, dvs. vi finner homologer gjennom dyrerekkene. Eksempelvis har over 80% av de genene vi kjenner hos bananfluen, humane homologe sekvenser. For hvert gen er det gjennomsnittlig beskrevet ca. 100 forskjellige varianter eller mutasjoner. Variasjonen mellom befolkningsgrupper er stor, og et eget underprosjekt av humant genom-prosjektet, "the human genome diversity project" (HGDP), skal kartlegge dette (6). Siktemålet med dette prosjektet er å forstå både den normale genetiske variasjon og den variasjon som er ansvarlig for arvelig betinget sykdom.

Den nye kunnskapen om våre gener har i første omgang gjort det mulig å diagnostisere genforandringer som bidrar til sykdomsutvikling, og som har implikasjoner for behandling, både ved nedarvede og ervervede tilstander. Ved de arvelige tilstander vil bærerdiagnostikk ved bruk av DNA-teknologi være langt mer presis enn tidligere metodikk og gi bedre muligheter for forebygging og behandling. Ved ervervede tilstander vil genforandringene, både kvantitative og kvalitative, kunne gi informasjon om terapivalg samt være grunnlag for nye typer behandling.

I en tidligere serie i Tidsskriftet i nr. 28-33/1989 ble en del av basisteknikkene både for kloning og sekvensering beskrevet, i tillegg til det diagnostiske repertoar som den gang var tilgjengelig. Nå settes søkelyset på den teknologien som er i diagnostisk bruk. Man har tatt opp molekylærgenetiske forhold ved en rekke sykdommer og beskrevet en del sentrale gener og deres funksjoner.

Fronten innen medisinsk forskning ligger nettopp innen dette feltet, og både våre laboratorier og kliniske avdelinger må øke sin kunnskap om fremskrittene slik at de kan utnytte den nye viten til pasientenes beste.

Anne-Lise Børresen-Dale

Ragnhild A. Lothe

Jahn M. Nesland

LITTERATUR:

1. Eiken HG, Børresen-Dale A-L. Molekylærgenetisk diagnostikk. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 1730-6.
2. Christensen B, Berg K. Molekylærbiolegisk diagnostikk av arvelige stoffskiftesykdommer. Tidsskr Nor Lægeforen 1998;118: 1737-42.
3. Collins FS. Positional cloning moves from perditional to traditional. Nature Genetics 1995; 9: 347-50.
4. Guyer MS, Collins FS. How is the human genome project doing, and what have we learned so far? Proc Natl Acad SciUSA 1995; 92: 10841-48.
5. Koonin SE. An independent perspective on the human genome project. Science 1998; 279: 36-7.
6. Wallace RW. The human genome diversity project; medical benefits versus ethical concerns. Mol Med Today 1998; 4:59-62.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

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