

Genetisk variasjon – nyttig informasjon for hver og en?

Menneskets hele arvemasse, genomet, er nå nesten ferdig sekvensert. Dette er et gjennombrudd som åpner enorme muligheter for forskning omkring sykdommers årsaksforhold og ved det nye måter å forebygge og behandle sykdom. Men hva betyr det for hver og en av oss at vi i fremtiden vil kunne kjenne vår egen genetiske sammensetning?

Menneskets arvemasse, genomet, består av ca. tre milliarder nukleotider eller baser, som er byggesteinene i DNA-molekylet. Rekkefølgen av de fire ulike basene i DNA-tråden inneholder den genetiske informasjonen. For gjennomsnittlig hver 300. base finnes det genetisk variasjon. Det vil si at på bestemte steder i genomet kan man hos en person finne én bestemt av de fire basene, mens det hos en annen på samme sted er en annen av de fire basene. Slik genetisk variasjon kalles polymorfisme. Hvis en polymorfisme er direkte knyttet til utvikling av genetisk sykdom, kalles det gjerne for mutasjon.

Det hersker en del uklarhet blant genetikere og epidemiologer om bruken av begrepene polymorfi og mutasjon. I nyere genetiske oppslagsverk reserveres begrepet mutasjon for prosessen å endre DNA, mens polymorfisme benyttes for å beskrive at et bestemt gen kan finnes i to ulike former i befolkningen. Polymorfisme som forekommer hos minst 1 % av befolkningen, er «nyttig» i forhold til bruk i genetisk-epidemiologiske studier (1).

Arvematerialet vårt er ustabilt og endrer seg hele tiden, men takket være effektive reparasjonsmekanismer oppstår mutasjoner fra en generasjon til neste relativt sjelden. Hvis endringen er nøytral eller negativ for avkommets overlevelse, vil mutasjonen stort sett forsvinne ut av befolkningen eller holdes på et lavt nivå. Hvis endringen gir avkommet en liten fordel i kampen for å overleve og selv lage avkom, vil den genetiske variasjonen over generasjoner spres i befolkningen og få økt forekomst. Enkelt sagt – genetisk polymorfisme kan oppfattes som genetisk variasjon som gjør oss som befolkning best mulig tilpasset miljøet. Under visse påvirkninger fra miljøet vil én bestemt genetisk variant eller sammensetning av varianter kunne favoriseres, mens i en annen situasjon vil det være en annen genetisk variant som vil være best egnet for å takle miljøutfordringene.

Anne Spurkland
anne.spurkland@labmed.uio.no
Bjarte G. Solheim
Immunologisk institutt
Rikshospitalet
0027 Oslo

Biobanker kommersielt interessante

Blant de utfordringer forskerne står overfor nå som genomet snart er ferdig sekvensert, er å få oversikt over hvilke gener som er polymorfe, og hva den genetiske variasjonen betyr for genets funksjon og eventuell disposisjon for ulike sykdommer (2). Med utvikling av ny teknologi og nye analyseverktøy som gjør det mulig å undersøke tusenvis av gener fra samme person samtidig, er det ventet at det vil komme mye ny, viktig kunnskap om sykdommers årsak og mange nye muligheter for å behandle og forebygge sykdom. For at forskerne skal kunne lykkes med dette trengs store samlinger av helseopplysninger fra mange personer og store banker med biologisk materiale fra de samme personene.

På Island har et privat firma, Decode, fått en tidsbegrenset enerett på etablering og kommersiell utnyttelse av tre databanker med informasjon om islendingers gener, helsetilstand og innbyrdes slektskapsforhold (3). Estland planlegger nå å opprette en nasjonal statlig eid DNA-bank med genprofiler og helseinformasjon fra 75 % av befolkningen. Kommersiell aktører vil kunne kjøpe avgrenset tilgang til databasen, mens uavhengige forskere vil kunne få tilsvarende adgang gratis eller til redusert pris (4).

Nylig la Biobankutvalget frem sin innstilling til hvordan norske samlinger av biologisk materiale bør kunne utnyttes på en juridisk og etisk forsvarlig måte (5, 6). Også i Norge har finansfolk og bioteknologifirmaer vist interesse for kommersiell utnyttelse av forskningsmulighetene norske biobanker og helseregistre åpner for (7). Disse ressursene er i verdenssammenheng unike, grunnet det norske helsevesenets og helseregistrenes kvalitet og Norges stabile og homogene befolkning. Det er derfor flere som har foreslått at disse ressursene skal kontrolleres av staten gjennom et såkalt Statgen, som en parallell til Statoil (7).

Genvariasjon viktig for ny kunnskap om folkesykdommene

I postgenomæraen er leting etter gener som disponerer for folkesykdommer – som hjerte- og karsykdom, kreft, diabetes og multipel sklerose – en høyt prioritert forskningsoppgave, med stort kommersielt potensial i forhold til muligheten for utvikling av nye medikamenter. Fordi genetiske polymorfismer i mange tilfeller kan ha fått stor utbredelse i befolkning som et resultat av samspill med miljøet, vil det finnes mange eksempler på at visse genvarianter gir en fordel i noen miljøsammenhenger, men er en ulempe under andre miljøforhold. Å avklare disse sammenhengene mellom gener og miljø er av stor betydning for å forstå hvordan sykdom kan oppstå og hvilke miljøpåvirkninger som har betydning for utvikling av sykdom. Slik informasjon vil også peke på nye muligheter for behandling og kanskje forebygging av sykdom. Men hvordan skal individet og for den saks skyld forsikringsselskapene forholde seg til denne typen informasjon? Har vi nytte av å kjenne til vår egen genprofil, der vi har oversikt over alle genvariantene vi er bærere av? Vårt svar på dette er et betinget tja. Det er få sykdommer som er rent genetisk bestemt og som en person ikke allerede vet om risiko for ut ifra familiens forhistorie. Påvisning av genetiske mutasjoner som vi med stor sikkerhet vet er sykdomsfremkallende, reiser en rekke spørsmål knyttet til retten til ikke å vite, til ikke å bli pådyttet diagnoser som ligger langt frem i tid, til fortsatt å kunne få forsikring osv. Det er ikke disse aspektene knyttet til genetisk testing vi ønsker å belyse.

Genvariasjon både disponerer og beskytter mot sykdom

Det aller meste av den genetiske informasjonen vi vil få tilgang til, hvis vi hadde kunnskap til hele vårt private genom, vil være informasjon om genetiske polymorfismer som i bare liten grad kan forutsi om vi vil få den eller den sykdom. Ved mange av de store folkesykdommene, slik som diabetes, leddgikt osv., er det flere gener som sammen disponerer for sykdommen (polygen arv). Dessuten kan det være store individuelle forskjeller i geners penetrans, det vil si i hvilken grad gener som disponerer for sykdom faktisk gir opphav til sykdom. Det er trolig en uheldig kombinasjon av isolert sett normale, hyppig forekommende genvarianter som disponerer for sykdom under gitte miljøbetingelser.

Det vil også være en rekke motsigelser i den genetiske informasjonen vi vil få tilgang til. Samme genetiske profil vil med all sannsynlighet både beskytte mot utvikling av en sykdom og disponere for en annen under ulike miljøbetingelser. Det vil sannsynligvis være vanskelig eller umulig å vekte de ulike typene informasjon mot hverandre for å beregne en generell livstidsrisiko for utvikling av sykdom.

For å gi noen velkjente eksempler fra vår egen hverdag: Hudfarge er genetisk bestemt, og skyldes polymorfisme i en eller noen få gener som kontrollerer melaninmengde i hudcellene våre. Soleksponering av huden er viktig for å lage vitamin D, som beskytter mot rakitt eller engelsk syke (8). Jenter som får rakitt, kan få store problemer med å føde barn, fordi bekkenet kan bli misdannet i oppveksten. Gitt samme grad av soleksponering, produserer personer med mørk hud mindre vitamin D i huden enn personer med lys hud. I førhistorisk tid har trolig lys hudfarge gitt et så stort forplantningsmessig fortrinn at det kan forklare at jo lenger nord i Europa man kommer, jo mindre sollys man blir eksponert for, jo lysere hud har befolkningen. Men mens lys hud beskytter mot rakitt i nord, disponerer lys hud for hudkreft i sør. For eksempel er det vist at risikoen for plateepitelkarsinom er høyest blant australske innbyggere av nordeuropeisk herkomst, det vil si folk med særlig lysfølsom hud (9). Samme genetiske variasjon disponerer således for sykdom under visse miljøbetingelser, men beskytter under andre miljøbetingelser.

Sigdcelleanemi er en blodsykdom som er svært utbredt blant afrikanere. Sykdommen skyldes homozygoti for en hemoglobinvariant som fører til at de røde blodcellene blir stive og får tendens til å klumpe seg sammen. Pasientene har anemi og risikerer å få infarkter i ulike organer. Grunnen til at den genetiske varianten er så utbredt i Afrika, er sannsynligvis at personer som er heterozygote for sigdcellelegenvarianten er beskyttet mot alvorlig malaria (10). At heterozygote har en miljøbestemt genetisk fordel brukes ofte som forklaring på hvorfor en tilsynelatende sykdomsfremkallende genvariant er relativt hyppig i en befolkning.

Et av de mest polymorfe genområdene vi kjenner, HLA-genkomplekset, har vært studert i over 40 år nå. Gener i dette genkomplekset disponerer for en rekke sykdommer, hovedsakelig autoimmune, og det har vært gjennomført et meget stort antall undersøkelser av sammenhengen mellom sykdomsutvikling og bestemte HLA-gener (11). På tross av denne forskningsinnsatsen verden over gjenstår det en rekke uavklarte spørsmål knyttet til hvordan disse genene disponerer for sykdom. En av lærdommene man så langt kan trekke fra disse studiene, er at HLA-genene som disponerer for sykdom ikke er tilstrekkelige for å utvikle autoimmune sykdommer, og stort sett heller ikke

nødvendige for å utvikle disse sykdommene. For eksempel finnes HLA-DR2,DQ6, som disponerer for multipl sklerose, hos 60 % av pasientene og 30 % av friske blodgivere (12). En annen lærdom man kan trekke, er at samme genvariant kan disponere for én sykdom, men beskytte mot utvikling av en annen. Eksempelvis vil HLA-DR2,DQ6 som disponerer for multipl sklerose, samtidig beskytte mot utvikling av diabetes (13).

Listen over slike eksempler som vi har nevnt over, der bestemte genvarianter i noen sammenhenger beskytter mot sykdom, i andre sammenhenger disponerer, vil bli lang når forskerne har fått kartlagt sammenhengen mellom genetisk variasjon, miljøpåvirkninger og sykdomsutvikling.

Skreddersydd medisinsk behandling kan bli mulig

Kjennskap til ens individuelle genom, eller genetiske profil, vil kunne være nyttig i noen situasjoner. Det er klart at effekten av medikamenter viser individuell variasjon. Noen av disse forskjellene skyldes genetisk variasjon i hvordan kroppen tar opp og reagerer på medikamentet og hvordan kroppen nedbryter medikamentet og skiller det ut igjen. Ved å kartlegge hvordan genetisk variasjon påvirker effekten av medikamenter (kalles gjerne «farmakogenomikk»), vil man kunne tilpasse doseringen av medisiner bedre til hver enkelt pasient, noe som vil bety færre bivirkninger og mer kostnadseffektiv behandling (14). Med ny kunnskap om samspill mellom gener og miljø vil det også være mulig å gi mer spesikke råd i forhold til hvilke miljøfaktorer man bør unngå. For eksempel vet vi nå at personer som er homozygote for bestemte varianter av hemokromatosegenet i HLA-komplekset, bør få råd om å unngå jernberiket kosthold for å minske faren for sykdomsfremkallende jernopphopning i kroppen (15).

Genetisk-epidemiologisk forskning viktig og lite risikabelt

Som vi her har fremhevet vil genomkunnskap på enkeltindividnivå etter vår mening i liten grad gi mulighet for å kunne forutsi om en person vil utvikle en bestemt sykdom. Derimot vil man gjennom epidemiologiske studier som også inkluderer genetisk informasjon, kunne samle viktige opplysninger om risikofaktorer for utvikling av sykdommer på befolkningsnivå.

Det er derfor all grunn til å oppfordre folk til å støtte opp om genetisk-epidemiologisk forskning. De nye mulighetene til å kombinere genetisk informasjon med informasjon om miljøfaktorer og forekomst av sykdom vil bidra til å fremskaffe ny og viktig kunnskap om de store folkesykdommene. Vi mener det er liten grunn til bekymring i forhold til hva storskalert genomtyping vil avsløre av informasjon om folk flest som ikke allerede fremkommer gjennom en grundig fami-

lieanamnese. I lys av familiens tidligere sykehistorie vil imidlertid en individuell genprofil kunne brukes til å forsterke eller svekke det inntrykket av sykdomsrisiko som familiehistorien representerer.

Litteratur

1. Terwilliger JD, Goring HH. Gene mapping in the 20th and 21st centuries: statistical methods, data analysis, and experimental design. *Hum Biol* 2000; 72: 63–132.
2. Charkravarti A. To a future of genetic medicine. *Nature* 2001; 409: 822–3.
3. Halvorsen P. Vikingarv på vidvanke? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1808–10.
4. Frank L. Population genetics. Estonia prepares for national DNA database. *Science* 2000; 290: 31.
5. Norges offentlige utredninger. Biobanker. NOU 2001: 19. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 2001.
6. Sundar T. Nye innskuddsregler for biobanker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2706–7.
7. Enebakk V, Myrvang C. Pass opp for biobankran. *Aftenposten* (morgenutgave) 2.6.2001.
8. Holick MF. Sunlight «D»ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet* 2001; 357: 4–6.
9. English DR, Armstrong BK, Kricke A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer* 1998; 76: 628–34.
10. Kwiatkowski D. Genetic susceptibility to malaria getting complex. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 320–4.
11. Lechler R, Warrens A, red. HLA in health and disease. London: Academic Press, 2000.
12. Hillert J, Fogdell-Hahn A. HLA and neurological disease. I: Lechler R, Warrens A, red. HLA in health and disease. London, Academic Press, 2000.
13. Nepom G. HLA and Type I diabetes I Lechler R, Warrens A, red. «HLA in health and disease.» London: Academic Press, 2000.
14. Rusnak JM, Kisabeth RM, Herbert DP, McNeil DM. Pharmacogenomics: a clinician's primer on emerging technologies for improved patient care. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 299–309.
15. Undlien DE, Bell H, Heier HE, Akselsen HE, Thorsby E. Genetisk diagnostisk test for hemokromatose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 238–40.

○

