

Karakterisering av sykdom på molekylært nivå gir mulighet for å stille mer nøyaktige diagnoser

Diagnostisk mosaikk

Analyse av somatiske og arvelige mutasjoner er viktig både i populasjonsstudier og i klinisk praksis. I genetiske populasjonsstudier er slike analyser nødvendig for å avgjøre hvilke gener, hvis noen, som bærer mutasjoner assosiert med ulike sykdommer i familier eller i befolkningen. Når sykdomsgener og sykdomsrelaterte mutasjoner er kartlagt, kan analyser utføres på individer. Slike diagnostiske hjelpemidler kan gi hjelp ved valg av terapi eller gi grunnlag for mer nøyaktig og pålitelig prognose (1).

Identifisering og karakterisering av gener og DNA-varianter assosiert med sykdom kan være komplisert (2). Til tross for at både sensitive og spesifikke metoder for påvisning av genetisk variasjon er utviklet, er den genetiske sammensetningen ved vanlige sykdommer som kreft, hjerte- og karsykdom og diabetes ikke klarlagt. En viktig årsak til dette er at de fleste vanlige sykdommers genetikkkun kan forstås ved å studere flere gener eller DNA-varianter samtidig og i store pasientpopulasjoner (3). Det finnes få metoder med høy nok kapasitet til å analysere titusener av DNA-varianter i samme studie. Det finnes heller ikke standardiserte statistiske analyser for rasjonell evaluering av resultatene.

I 1998 publiserte Tidsskriftet en temaserie om diagnostisk molekylærbiologi (4). Siden den gang har det skjedd en rivende utvikling på dette området: polymerasekjedereaksjon er blitt standard analyseteknikk i de fleste laboratorier, mikromatriseteknikker kan bringe informasjon om samtlige geners mRNA-ekspressjon, og DNA-sekvensen som koder mennesket, er tilgjengelig i databaser. En del sykehus har innført rutineanalyse av utvalgte DNA-fragmenter basert på siste års nyvinninger. I dette nummer av Tidsskriftet starter en ny temaserie om diagnostisk molekylærbiologi med tre oversiktsartikler som tar for seg genetiske aspekter ved diabetes, endokrine svulster og defekter i hormonsyntesen (5–7). Ved defekter i hormonsyntesen og ved endokrine svulster er det funnet en rekke enkeltgenmutasjoner med assosiasjon til ulike sykdommer. Når det gjelder den genetiske bakgrunnen for diabetes, er det fortsatt mye som ikke er avklart.

Utviklingen innen molekylærbiologi er i ferd med å forandre en rekke etablerte sannheter innen medisin. Da menneskets arvemateriale ble kartlagt, ble forskerne etter hvert klar over at det mest oppsiktsvekkende ikke var *hvor mange* gener mennesket har, men den enorme *variasjonen* som finnes (8). Det er nå etablert databaser som rapporterer over fem millioner verifiserte enkeltnukleotidpolymorfismer. Slike polymorfismer bidrar til at hvert menneske har sitt unike arvemateriale (9). En konsekvens av dette er at hvert enkelt menneske også får ulike sykdommer med sannsynlig ulik respons på behandling og med individuell prognose.

Medisinen er altså på vei inn i en tidsalder der den enkelte eller små grupper mennesker kan og bør karakteriseres og behandles ut ifra sitt arvemateriale (10). Før slik kunnskap kan brukes til pasientrettet klinisk arbeid er det nødvendig med studier som kan avgjøre om det har noen praktisk verdi å identifisere bestemte genetiske varianter i forhold til terapierespons og prognose for ulike sykdommer. Det vil by på store utfordringer å designe slike studier, ettersom antallet pasienter med ulike varianter av sykdommer som tidligere ble betraktet som én og samme sykdom blir mindre. For å få nok pasienter til å teste en hypotese vil det derfor i enda

større grad enn i dag være nødvendig med bredt internasjonalt samarbeid. Noen ganger vil det kanskje vise seg å være umulig å få svar på en problemstilling, fordi antall pasienter rett og slett er for lite til å gi resultatene tilstrekkelig statistisk tyngde. Det er derfor ønskelig at det utvikles nye statistiske analyseverktøy for å håndtere slike situasjoner.

Selv om menneskets arvemateriale er kjent, er det ennå svært langt frem til sykdom hos enkeltmennesket er karakterisert på gennivå. Å finne assosiasjoner mellom genvarianter og sykdom har vist seg å være svært arbeidskrevende og avhengig av store pasientdatabaser, hurtige analysemetoder og tilpasset statistikk. Sist, men ikke minst, det trengs penger til finansiering av slike forskningsprosjekter, slik at man kan stille mer presise diagnoser og dermed gi mer målrettet behandling.

Dette er en enorm utfordring for alle deler av helsevesenet. På den ene side kan økt diagnostisk presisjon og kunnskap om legemiddelomsetning føre til færre bivirkninger og færre liggedøgn i sykehus for pasientene. På den annen side vil kunnskapen føre til krav om nye og mer spesifikke legemidler. Pasientgrupper som i dag behandles etter de samme retningslinjene, vil sannsynligvis oftere behandles med ulike legemidler eller behandlingsprotokoller ut ifra sin genetiske status. Dette kan føre til økte kostnader til diagnostikk, mangel på gode legemidler for sykdommer med ulik etiologi og store utviklingskostnader for nye legemidler.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no

Jens Bjørheim (f. 1971) er dr.med. og postdoktorstipendiat ved Institutt for kreftforskning, Universitetet i Oslo. Han arbeider som assistentlege ved Fagområdet medikamentell behandling ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet og som medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Need AC, Motulsky AG, Goldstein DB. Priorities and standards in pharmacogenetic research. *Nat Genet* 2005; 37: 671–81.
2. Wang WYS, Barratt BJ, Clayton DG et al. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 109–18.
3. Newton-Cheh C, Hirschhorn JN. Genetic association studies of complex traits: design and analysis issues. *Mutat Res* 2005; 573: 54–69.
4. Børresen-Dale AL, Lothe R, Nesland JM. Grunnlag for økt sykdomsforståelse og bedret diagnostikk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 1681.
5. Bjørkhaug L, Johansson S, Ræder H et al. Molekylærgenetisk diagnostikk ved diabetes mellitus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2968–72.
6. Husebye ES, Varhaug JE, Heimdal K. Arvelige endokrine tumorsykdommer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2964–7.
7. Berg JP, Bjørknes R. Molekylærdiagnostikk av endokrine sykdommer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2959–63.
8. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001; 409: 928–33.
9. www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/ (11.10.2005).
10. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Ann Rev Med* 2005; doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724. E-publert 1.9.2005.