

Mye ligger i genene. Men kodene er så komplekse at vi er langt fra å knekke dem

## De gåtefulle genene

«Jeg kan ikke forstå annet enn at dette vil revolusjonere biologien,» uttalte Craig Venter til New York Times i 1994 (1). Han snakket om å kartlegge gener og genomer. Under en høring i den amerikanske kongressen våren 2000 utdypet han videre: «Sekvensering av det humane genomet er det første, men ikke det siste, kapittel i denne revolusjonen. Det siste kapitlet vil innebære en full forståelse av livsprosessene, slik at sykdom endelig kan bli behandlet og kurert direkte der den oppstår. Vi ser for oss dagen da medisinsk behandling som involverer slike ting som stråling og kjemiske giftstoffer, med sine tvilsomme bivirkninger og all usikkerheten knyttet til prøving og feiling, vil bli betraktet som middelaldersk.» Craig Venter er den talentfulle, utålmodige og kontroversielle molekylærbiologen som brøt ut fra det offentlig finansierte Human Genome Project for å forsøke å sekvensere genomet på sin egen måte i et privat firma. Det fulgte konkurranse og kontroverser i kjølvannet da Venter brøt ut, men det førte også til at forskningen ble intensivert. For det var ingen vesentlig uenighet om Craig Venters teori og visjon: Oversikt over det humane genomet ville gi helt avgjørende innsikt i hvordan den menneskelige organisme fungerer. Dermed ville man også kunne forstå hvordan sykdom oppsto og kanskje kunne behandles. Når de proteinproduserende genene var kartlagt, ville det vanskeligste og vesentligste være gjort. Et tidkrevende, men enklere arbeid ville gjenstå – nemlig å finne ut nøyaktig hva hvert gen kodet for, hvilke eventuelle feil i genet som ville føre til sykdom og hva som kunne påvirkes av behandling.

I 2001, på Darwins fødselsdag 12. februar, holdt de to konkurrerende forskningsgruppene en felles pressekonferanse der de kunngjorde at de hadde sekvensert det humane genomet. Deretter publiserte de sine resultater i henholdsvis *Science* og *Nature* (2, 3). Den store overraskelsen var ikke bare at de hadde fått det til flere år tidligere enn man opprinnelig hadde trodd, men også antallet gener de hadde funnet.

Hvor mange proteinproduserende gener har et menneske? Det var et av de store spørsmålene mens sekvenseringsprosjektet pågikk. Svaret hadde både teoretisk og kommersiell interesse fordi man antok at nettopp de enkelte genene ville være utgangspunkt for sykdomsforståelse og behandling. Anslagene varierte mellom 60 000 og 100 000, noen mente det kunne være så mange som 150 000. Mennesker produserer tross alt nesten 100 000 ulike proteiner og har anslagsvis  $10^{14}$  celler. Til sammenlikning hadde man allerede funnet ut at den enkle ringormen *Caenorhabditis elegans* hadde om lag 20 000 gener. Det kom derfor som litt av et sjokk at vi mennesker ikke hadde særlig mange flere gener enn ringormen, sannsynligvis mellom 20 000 og 25 000 (4)!

Hvordan er det mulig? Fordi det viser seg at i komplekse organismer er det ikke fullt så enkelt som at ett gen koder for ett protein. Informasjonen i hvert enkelt gen kan uttrykkes på ulike måter gjennom intrikate reguleringsmekanismer, bl.a. såkalt alternativ mRNA-spleising (5). Dette har en rekke konsekvenser, men ikke

minst betyr det at det blir svært mye vanskeligere å finne ut av og forstå det genetiske grunnlaget for egenskaper og sykdommer.

Bare svært få egenskaper og sykdommer kan knyttes til endret funksjon av enkeltgener. De fleste arvelige egenskaper skyldes en kombinasjon av aktivitet i en rekke gener. Store forhåpninger har likevel vært knyttet til om man kunne finne årsaken til de store, vanlige sykdommene som f.eks. hjertesykdom, diabetes og kreft i spesielle kombinasjoner av arveegenskaper. Det har man forsøkt å finne ut ved å gjennomføre studier av hele genomet til en stor gruppe syke og friske mennesker – «genomwide association studies». Slike studier er svært ressurskrevende både når det gjelder teknologi og antallet personer som må inkluderes. Men gjennom disse koblingsstudiene er det identifisert en rekke genvarianter som er assosiert med ulike egenskaper og sykdommer. Problemet er at det nå viser seg at disse variantene bare kan forklare en liten del av sammenhengen mellom genetik og sykdom. I en serie kommentarartikler i siste utgave av *New England Journal of Medicine*, nr.17/2009, drøftes dette (6–9). Forfatterne er uenige om slike studier i det hele tatt er en farbar vei å fortsette på. Goldstein argumenter for at det ikke er det og at det nå vil være mer fornuftig å konsentrere seg om grundige studier av DNA fra spesielle enkeltpersoner (8). Kraft & Hunter mener at teknologien kan utvikles og raffineres og at det ville være uheldig å stoppe studiene nå (9). Mens Hirschhorn understreker at selv om studiene i liten grad gir grunnlag for å si noe om individuell risiko for sykdom, kan assosiasjonsstudiene være med på å belyse viktige biologiske mekanismer (7).

De virkelige gjennombruddene innenfor genteknologien har latt vente på seg, til tross for store forhåpninger og betydelig forsknings- og ressursinnsats de senere år. Vi er langt unna den fulle forståelsen av livsprosessene som Craig Venter så for seg. Og det er heller ikke gitt at økt genetisk forståelse vil gi mindre sykdom.

**Charlotte Haug**  
redaktør

### Litteratur

1. Wade N. Scientists at work: J. Craig Venter – a bold short cut to human genomics. *New York Times* 22.2.1994.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304–51.
3. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860–921.
4. Human Genome Project Information. How many genes are in the human genome? [www.genomics.energy.gov](http://www.genomics.energy.gov) [20.4.2009].
5. Bjørheim J. Avdekker mekanisme for proteinmangfold. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2907.
6. Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 1759–68.
7. Hirschhorn JN. Genomewide association studies – illuminating biologic pathways. *N Engl J Med* 2009; 360: 1699–701.
8. Goldstein DB. Common genetic variation and human traits. *N Engl J Med* 2009; 360: 1696–8.
9. Kraft P, Hunter DJ. Genetic risk prediction – are we there yet? *N Engl J Med* 2009; 360: 1701–3.