

Persontilpasset medisin – et teknologisk anliggende?

Teknologiske nyvinninger har gjort det mulig å utvinne genetisk informasjon raskt, billig og med høy kvalitet. I tråd med dette argumenterer Helsedirektoratet nå for at undersøkelse av pasienters genom bør danne utgangspunktet for persontilpasset medisin.

Så sent som ved siste tusenårsskifte ble det antatt at mennesket trengte nærmere 100 000 gener for at kroppen skulle kunne utøve sine komplekse funksjoner. Overraskelsen var derfor stor da genomsekvenseringen i 2001 viste at vi kun har rundt 35 000 proteinkodende gener til rådighet (1). Men også dette estimatet var satt for høyt – nyere anslag tilsier at tallet er 19 000 (2). At de første estimatene var basert på den best tilgjengelige kunnskapen, men likevel feilet grovt, viser modelltenkingens begrensninger overfor empirisk forskning. I tillegg tydeliggjøres hvor komplisert det er å relatere kroppslige funksjoner til arvestoffets sammensetning.

Fra forskning til diagnostikk

Med genomforskningen fulgte en enorm teknologisk utvikling. Og etter hvert som prisene på analyseutstyr og reagenser falt, ble det mulig å utføre helgenomsekvensering til en relativt rimelig pris. En rekke norske laboratorier utfører nå slik sekvensering, og ved det har metodologien vunnet innpass på den diagnostiske arenaen.

Persontilpasset medisin

Sammenhengen mellom genomisk informasjon og fenotypisk uttrykk er komplisert og mangetydig. Selv for enkle mikroorganismer er det fortsatt umulig å utlede fenotypisk funksjon utelukkende basert på kjennskap til genomisk informasjon (3).

Fordi hver enkelt av oss har et unikt og dermed personlig genom, knyttes det likevel store forventninger til genomsekvensering av pasienter. I Helsedirektoratets *Nasjonale strategier for persontilpasset medisin i helse-tjenesten* (4) fremstilles persontilpasset medisin som «forebygging, diagnostikk, behandling og oppfølging tilpasset biologiske forhold hos den enkelte» (s. 4). Og man går svært langt i rapporten med å likestille «biologiske forhold hos den enkelte» med genomiske forhold.

Tre sykdomsområder

Helsedirektoratets strategi angir «tre sykdomsområder der nytteverdien vurderes som størst: kreft, sjeldne arvelige sykdommer og infeksjonsmedisin» (s. 20). At helgenomsekvensering kan være nyttig ved utredning av enkelte arvelige sykdommer synes innlysende. Men for de to andre

områdene fremstår sammenhengen mellom genom og fenotype som langt mer kompleks.

Økologisk utviklingsbiologi

At genregulering og endring av genuttrykk over livssyklusen kan gi kraftfulle fenotypiske utslag, ble tydeliggjort ved kartleggingen av sjimpansens genom i 2005. Men-

«Sammenhengen mellom genomisk informasjon og fenotypisk uttrykk er komplisert»

nesket og sjimpansens genom viste seg da å være så pass like at forskjellene mellom artene vanskelig kunne forklares ved gensekvenser alene (5). I tillegg ble det klart at ulike miljøfaktorer innvirkning på organismens funksjonelle modning må tas med i regnskapet.

Miljøfaktorer bidrar til endring av genuttrykk over livssyklusen er i de siste par årene blitt god underbygd ved studier av mikrobers innvirkning på vertsorganismers utvikling. Dyr som vokser opp under bakteriefrie betingelser, utvikler dysfunksjonelle sentralnervøse, endokrine og immunologiske systemer (6, 7). Feilfunksjoner utvikles også hos dyr som koloniseres med «avvikende» mikrobefolkning i kritiske faser av utviklingen. Den etter hvert godt dokumenterte hygienehypotesen tilsier for eksempel at fravær av mikrobielle stimuli gir opphav til folkesykdommer som allergi og autoimmunitet (8).

I kjølvannet av slik kunnskap er det oppstått et nytt fagfelt – økologisk utviklingsbiologi. Faget integrerer forskningsdata som tilsier at fenotypiske forskjeller mellom individer kan knyttes til omgivelsesfaktorer innvirkning på genregulering. Tilnærmingen søker med det å fremstå som en samlende teoretisk overbygning for forhold knyttet til enkeltorganismers fenotypiske uttrykk slik disse fremstår i skjæringspunktet mellom gen, organisme og miljø (9).

Gen, organisme, miljø og sykdom

Gitt perspektivet skissert ved økologisk utviklingsbiologi, vil genomsekvenseringens betydning for persontilpasset medisin være tydeligst der relasjonen mellom gen og sykdom er én-til-én, slik det vil kunne være for arvelige sykdommer og sykdommer forårsaket av nyoppståtte genetiske forandringer. Også infeksjonsmedisinen vil kunne nyttiggjøre seg genomsekvenseringsteknologiens muligheter, men da med utgangspunkt i sekvensering av mikrobielle genom, ikke av pasientens.

For store sykdomsgrupper – inklusive autoimmune sykdommer, allergiske tilstander, psykiske lidelser og delvis kreft og kroniske infeksjoner – vil nytteverdien av genomsekvensering for persontilpasset medisin være lav. Tilstandene preges mer av akkumulert miljøpåvirkning og endret genregulering enn av karakteristika knyttet til pasienters nedarvede genom, og for slike lidelser trenger man andre analytiske tilnærminger enn genomsekvensering.

Et utarmet begrep

Gitt miljøets betydning for variasjon i fenotypisk uttrykk blir det vanskelig å hevde at menneskets helsetilstand kan reduseres til genotypen det besitter. Slik Helsedirektoratets strategi nå fremstår, underestimeres menneskets biologiske kompleksitet, og ved det overselges sekvenseringsteknologiens muligheter. Honnørbetegnelsen persontilpasset medisin omformes dermed til et teknisk imperativ tappet for mening.

Elling Ulvestad

elling.ulvestad@helse-bergen.no

Elling Ulvestad (f. 1958) er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin. Han er avdelings-sjef ved Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus, professor ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen og redaktør i APMIS (Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica). Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

>>>

Litteratur

1. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860–921.
2. Ezkurdia I, Juan D, Rodriguez JM et al. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19,000 human protein-coding genes. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 5866–78.
3. Dey G, Thattai M, Baum B. On the archaeal origins of eukaryotes and the challenges of inferring phenotype from genotype. *Trends Cell Biol* 2016; 26: 476–85.
4. Nasjonal strategi for personilpasset medisin i helsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet, 2016. <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1192/Nasjonal%20strategi%20for%20personilpasset%20medisin%20i%20helsetjenesten%20IS-2446.pdf> [5.7.2016].
5. Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* 2005; 437: 69–87.
6. Ulvestad E. Mennesket og mikrobene. Oslo: Universitetsforlaget, 2015.
7. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014; 5: 427.
8. Sironi M, Clerici M. The hygiene hypothesis: an evolutionary perspective. *Microbes Infect* 2010; 12: 421–7.
9. Gilbert SF, Epel D. Ecological developmental biology. Integrating epigenetics, medicine, and evolution. Sunderland: Sinauer Associates Inc., 2009.

Mottatt 18.5.2016, første revisjon innsendt 4.7.2016, godkjent 5.7.2016. Redaktør: Ragnhild Ørstavik.

Publisert først på nett.