

---

# Håller något stort på att ske inom prediktiv medicin?

ALBERT DE LA CHAPELLE

---

Det medför uppenbara medicinska och preventiva fördelar om man kan förutsäga individers benägenhet att insjukna i en given sjukdom. Benägenheten bestäms av yttre faktorer (livsstil) och inre faktorer (gener). Tills nyligen har de gener som bidrar till de vanliga sjukdomarna (folksjukdomarna) varit i stort sett okända. Framsteg inom genforskningen har lett till att sjukdomsalstrande mutationer och polymorfier kan spåras med stor tillförlitlighet. Det visar sig att många sjukdomar uppstår som ett resultat av talrika samverkande genförändringar som var för sig har en svag effekt. Enbaspolymorfier Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) tjänar som markörer för de mestadels oidentifierade verkliga mutationerna. Man kan föreställa sig att personlig hälsovård i framtiden baserar sina prediktioner på individens SNP-uppsättning. I den rådande SNP-euforin torde det vara hälsosamt att understryka att SNP endast är markörer medan de underliggande mekanismerna är okända. Det är för tidigt att basera medicinska beslut på dessa SNP. Den nyligen upplågnade kommersiella exploateringen av enbaspolymorfier borde stoppas eller kontrolleras.

## Arv eller miljö (*Nature versus nurture*)

Benägenheten att insjukna i sjukdomar bestäms av yttre faktorer (livsstil) och inre faktorer (gener). Den relativa andelen av dessa riskfaktorer varierar markant. Genernas betydelse är nära 100 procent hos många s.k. mendelskt ärftliga sjukdomar (längst till vänster på diagrammet) (Figur 1). Hit hör t.ex. de sjukdomar som utgör det mångomtalade ”finländska sjukdomsarvet”. I Minervasammanhang är det lämpligt att som exempel nämna selektiv malabsorption av vitamin B12 som orsakas av mutationer i en av tre gener (1), och som vi känner som Imerslund-Gräsbecks syndrom. För denna typ av sjukdomar gäller regeln att alla eller nästan alla som har genmutationen insjuknar, medan de som inte har genmutationen inte kan få sjukdomen. Mutationens penetrans ligger alltså nära 100 procent. Märk dock att penetransen kan vara betydligt lägre vid många mendelskt ärftliga sjukdomar, särskilt vid dem som nedärvs dominant. Bland personer som är bärare av mutationer för cancersjukdomen Lynchs syndrom (även kallad ärftlig icke-polypös kolorektal cancer, HNPCC) insjuknar ”endast” ca två tredjedelar. Orsakerna bakom varierande penetrans är för det mesta outredda men består sannolikt

av en kombination av modifierande gener och yttre faktorer (t.ex. diet).

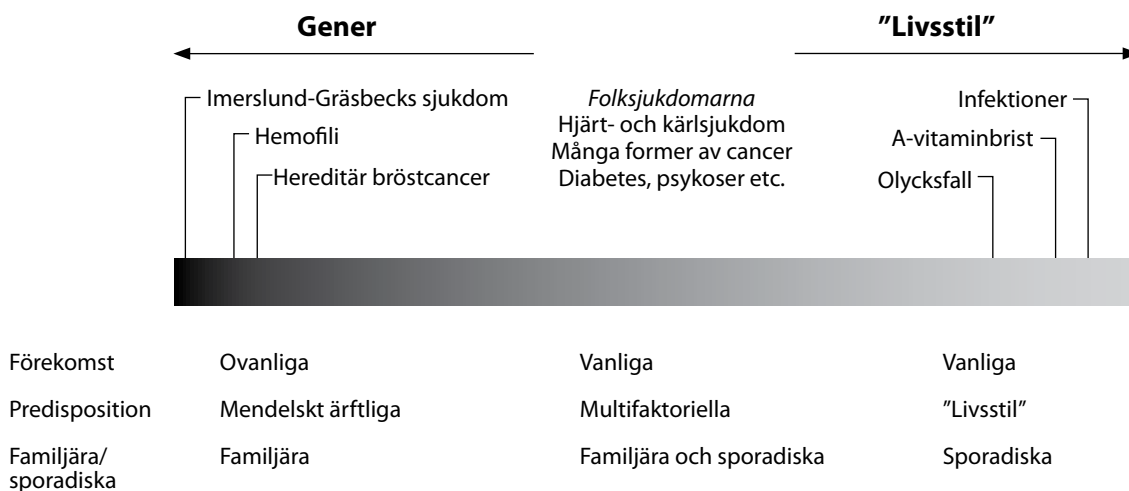
Längst till höger på diagrammet (Figur 1) har jag placerat infektioner. Olyckshändelser kunde också placeras långt till höger. Men de yttre faktorernas andel av benägenheten är inte 100 procent. Benägenheten att råka ut för olyckor är ju också en karaktärs- och temperamentsfråga där gener spelar en liten men klar roll. Benägenheten att insjukna i infektionssjukdomar är i många fall tydligt bunden till immunologiska och andra genetiskt betingade egenskaper.

Vi har nu begrundat de två ytterligheterna i diagrammet. Men det intressantaste finns i mitten: de vanliga sjukdomarna, folksjuk-

## FÖRFATTAREN

MKD **Albert de la Chapelle** är specialist i invärtesmedicin och klinisk genetik. Professor i medicinsk genetik vid Helsingfors universitet 1974–1997 därjämte överläkare i klinisk genetik. Professor i cancergenetik vid The Ohio State University, USA från 1997 och grundare av dess cancergenetiska forskningsprogram.

## Sjukdomsorsaker: ett spektrum från gener till "livsstil"



Figur 1.

Våra sjukdomar kan placeras på ett spektrum som anger andelen gener jämfört med yttre faktorer, "livsstil". Längst till vänster är genernas andel störst, längst till höger de yttre faktorernas. De flesta vanliga sjukdomar placeras sig i mitten (multifaktoriell uppkomst).

domarna. Vi tänker då genast på hjärt- och kärlsjukdomar, diabetes, många cancerformer, neurodegenerativa sjukdomar och psykoser. Typiskt för denna kategori är att benägenheten är uppenbart multifaktoriell med starka inslag av både genetiska och yttre faktorer. Det är ingen hemlighet att man inom den medicinska forskningen länge satsat stort på att utreda mekanismerna bakom dessa sjukdomar. Framsteg har noterats, men varje steg har varit oändligt kort, och man måste medge att framstegen har varit blygsamma i förhållande till insatserna. Tänk bara på komplexet obesitas, hypertension, diabetes, lipider och hjärt-kärlsjukdom. Något tillspetsat kan man säga att forskningen kring uppkomstmekanismerna har lett till tämligen blygsamma praktiska konsekvenser, medan bl.a. kärllkirurgi (t.ex. bypassoperationer) åstadkommit underverk. Vi ska heller inte glömma den allt viktigare roll rådgivning inom hälsovården och publicitet kring livsstilens andel i dessa sjukdomar kan spela.

### Nya vindar

Vi kommer nu in på frågan om vi eventuellt står inför ett nytt skede där djupare insikter

kan väntas i accelererande takt. Jag tänker snarast på att genmutationer som bidrar till de multifaktoriella sjukdomarna har börjat upptäckas allt oftare. Detta ger hopp om att de kemiska och metabola signalkaskaderna kan identifieras närmare, vilket dramatiskt ökar chanserna att utveckla specifika läkemedel. Men även om framstegen just nu syns svindlande, är vägen lång och besvärlig, inte minst ifråga om framtagningen av mediciner. Innan vi kommer dit ska vi rekapitulera hittills använda metoder och strategier.

### Metoder att bestämma geners andel i sjukdomar

För att karakterisera vilken andel gener (identifierade och oidentifierade) har vid uppkomsten av en sjukdom tillämpas främst fall-kontroll, s.k. *case control study*. Man identifierar en kohort patienter (probänder; t.ex. n = 500) med sjukdomen, och identifierar probändernas släktingar (t.ex. av första graden: föräldrar, syskon och barn, t.ex. n = 2 000). Med hjälp av register bestämmer man hur många av släktingarna som har samma sjukdom som probänderna (t.ex. 300/2 000). Därefter identifierar man en kohort individer som inte har

---

sjukdomen (kontrollprobander, t.ex.  $n = 500$ ), identifierar deras motsvarande släktingar och bestämmer hur många av dem som har sjukdomen (t.ex. 100/2 000). Med dessa siffror på hand räknar man ut den så kallade familjära riskfaktorn (family risk ratio) som i exemplet blir  $300/2\ 000$  dividerat med  $100/2\ 000$ , dvs. 3,0. Detta är ett mått på genernas andel i sjukdomen, dock med den viktiga reservationen att miljöfaktorer kan medverka till att höja värdet eftersom släktingar ofta påverkas av liknande yttre faktorer. – För de flesta vanliga sjukdomar ligger denna riskfaktor mellan 2 och 5.

För att eliminera effekten av yttre faktorer kan man gå in för *tvillingstudier*. Man identifierar monozygota och dizygota tvillingpar och undersöker hur ofta båda tvillingarna har fått samma sjukdom (konkordans). Ju högre konkordansen är hos monozygota par i jämförelse med dizygota par, dess större är genernas inflytande. Yttre faktorer roll är liten därför att tvillingar i allmänhet lever i samma miljö och har samma vanor. Med denna metodik beräknas den s.k. proportionen av varians som i procent uttrycker geners andel i sjukdomsmekanismerna. För många vanliga multifaktoriella sjukdomar ligger värdena mellan 20 och 60 procent.

Båda de beskrivna metoderna ger en allmän bild av genetikens andel, men säger ingenting om vilka och hur många gener det är fråga om.

För att identifiera gener som leder till sjukdomar har *kopplingsanalysen* (linkage analysis) under de senaste 50 åren varit den förhärskande metoden. Principen är enkel och bygger helt på förekomsten av afficerade familjer. De familjemedlemmar som har sjukdomen ska ha samma mutation, eller i varje fall ärva det DNA-segment där mutationen finns. Vid hög penetrans ska de familjemedlemmar som inte har sjukdomen inte alls eller endast i undantagsfall ha mutationen. Kopplingsanalys ledde under 1980- och 1990-talen till att den genetiska bakgrunden till ett stort antal ärftliga sjukdomar kunde klarläggas, inte minst exempelvis de s.k. finländska sjukdomarna, där den sista av ca 40 torde ha blivit klarlagd så sent som 2009. Kopplingsanalysen är fortfarande en viktig metod. Men den stora nackdelen är att den fungerar endast då en gen har hög penetrans. Om penetransen däremot är låg, påträffas av lättförståeliga skäl många individer med mutationen men utan sjukdomen, och analyserna blir omöjliga att tolka.

## Det nyaste nya

Förest bör vi introducera ett par allmänna begrepp. *Alleler* är alternativa former av en given DNA-sekvens. För det allra mesta är våra två alleler (en från far, en från mor) identiska. Men om de är olika, t.ex. nukleotiden A från den ena och nukleotiden G från den andra föräldern, har vi två olika alleler, i detta fall en A-allel och en G-allel. Flertalet sjukdomsframkallande mutationer är just en enda förändrad nukleotid i någon gen. Men vårt genom består endast till < 5 procent av gener; resten har för det mesta ingen klar funktion. Till och med inom de kända generna är stora delar av DNA-sekvensen icke-kodande introner. Variationer i dessa sekvenser saknar ofta biologisk effekt och kallas då *polymorfier*. Den vanligaste formen av polymorfier är just en enda förändrad nukleotid, på engelska Single Nucleotide Polymorphism eller SNP (ofta uttalat snip). Med en lindrig överdrift kan man säga att den medicinska forskningens modeord framför andra idag är SNP, varom mera i det följande.

*Associationsstudier* av *alleler* i stor skala är det nya men själva principen är inte ny. Om man identifierat en kandidatmutation, t.ex. en SNP och om man har anledning att tro att precis samma SNP/mutation nedärvt under många generationer (vilket är typiskt) och den bidrar till en viss sjukdom, bör den ena allelen vara vanligare hos patienter ("fall") än hos friska ("kontrollpersoner"), och för att bevisa detta behövs inga familjer som vid kopplingsanalys. Så om man har en SNP (t.ex. A/G) vars eventuella sjukdomsframkallande effekt man vill undersöka, jämför man helt enkelt allelerna hos fallen och kontrollpersonerna. En typisk associationsstudie kunde ge resultatet att A-allelen förekommer hos 40 procent av fallen och hos 30 procent av kontrollpersonerna. På detta kalkyleras en oddskvot (odds ratio, OR) som ett mått på riskens "styrka". Tillförlitligheten uttryckt som t.ex. 95 procent konfidensintervall är starkt beroende av det studerade antalet fall och kontrollpersoner. Om resultatet vore 40/100 bland fallen och 30/100 bland kontrollpersonerna vore  $OR = 1,55$ , konfidensintervallet 0,83; 2,9 och p-värdet 0,18. Med tiofalt fler fall och kontrollpersoner blir oddskvotens samma, men konfidensintervallet blir 1,29; 1,88 och p blir  $3,37 \times 10^{-6}$ .

Vad som ovan beskrivits gäller alltså undersökning av en SNP hos ett antal fall och kontrollpersoner. Man undersöker alltså en

---

kandidatmutation där det på olika grunder finns anledning att tro att den är sjukdomsframkallande. Det är emellertid viktigt att observera att det även om association föreligger, är långt ifrån säkert att den undersökta SNP-förändringen är "skyldig" till sjukdomsbenägenheten. Själva mutationen kan vara en annan SNP eller annan sekvensvariant som befinner sig i närheten av den undersökta SNP. Mutationen nedärvs då för det mesta tillsammans med den undersökta SNP tack vare fenomenet kopplingsobalans (linkage disequilibrium) Den undersökta SNP fungerar som "markör" och själva mutationen kan ibland hittas relativt lätt.

### Associationsanalys som omfattar hela genomet

Den eufori som just nu råder i fråga om allel-associationer är baserad på en utveckling som redan ägt rum på många håll. Det stora genomprojektet fullbordades på sätt och vis år 2002 då nästan hela genomet hade blivit sekvenserat. Undersökningar av individer från olika mänskliga populationer har fortsatt under namnet HapMap. Redan nu har detta lett till att hela 3 miljoner SNP blivit identifierade. Då vårt genom omfattar ca 3 miljarder nukleotider betyder detta att man redan har funnit en SNP per 1 000 nukleotider. Dessa SNP gör det möjligt att utföra allelassociationsstudier som täcker hela genomet. Man letar alltså "anonymt" igenom hela genomet för att hitta en eller flera SNP som associeras med den undersökta sjukdomen. Den teknik som gör detta möjligt har tills helt nyligen varit baserad på mikrochip, och den akronym som många läsare redan sett och kanske undrat över är GWAS vilket står för *Genome Wide Association Study*. Gör man en studie med 1 miljon SNP och tusentals fall och kontrollpersoner, har man en god chans att något fastnar i häven. I själva verket fastnar det alltid något i häven, frågan är bara vad som är viktigt och vad som möjligen är tillfälligheter utan betydelse. Litteraturen om GWAS efter bara ett par tre år är redan ganska omfattande. Jag använder nedan koloncancer som exempel på vad slags fynd man gjort. Det nedanstående är baserat främst på tre GWAS beskrivna i tidskriften *Nature Genetics* augustinummer 2007 (2-4) och några uppföljande artiklar (sammanfattade i ref. 5).

Tomlinson et al. (2) samlade in 930 fall av koloncancer med viss anrikning av familjärt

uppträdande fall. Studien omfattade två faser. I den första studerades ca 550 000 SNP hos de 930 fallen och hos 960 kontrollpersoner. Här upptäcktes många (antalet inte publicerat) SNP som uppvisade association med ett p-värde  $<0,0000001$ , ett allmänt utnyttjat gränsvärde för signifikans i dessa studier. I den andra fasen bekräftades dessa utpekade SNP i tre nya serier av fall ( $n = 4\ 361$ ,  $1\ 901$  och  $1\ 072$ ) och kontrollpersoner ( $n = 3\ 752$ ,  $1\ 079$  och  $415$ ). Resultatet var att en SNP (kallad rs6983267) visade ytterst övertygande association ( $p = 1,27 \times 10^{-14}$ ). Observera ytterligare några fakta:

\*Oddsquoten (OR) var endast 1,21 (95 procent konfidensintervall 1,15;1,27)

\* Den allel som var vanligare hos fallen än hos kontrollpersonerna ("riskallelen", i detta fall G vid en G/T polymorfi) är ytterst vanlig hos européer (ca 55 %)

\*Den utpekade SNP befinner sig på långa armen av kromosom 8 (8q24) och ligger långt från närmaste gen. Den ligger faktiskt i ett område som kan betecknas som en genetisk öken (inga gener, ingen känd funktion).

\*En känd cancerogen (MYC) ligger dock inom rimligt avstånd (ca 350 kb) från SNP, men preliminära försök kunde inte påvisa skillnader i uttrycket av MYC mellan bärare av G jämfört med individer utan G.

Ganska oväntat utpekades samma SNP i de båda andra samtidigt publicerade GWAS-baserade artiklarna (3, 4). Då man kombinerar alla tre blir OR ca 1,18. Det påvisades också att G-allelens frekvenser hos amerikaner av afrikansk härkomst var ytterst hög (85 %) och hos hawaiianer betydligt lägre (31 %), alltså starkt variabel.

Vad betyder nu allt detta? Olika perspektiv ger olika konklusioner.

1. *Betydelse för enskilda individer.* En OR kring 1,2 har knappast någon betydelse alls. Märk att över hälften av alla européer har denna "riskallel" och den antas ge en 1,2-faldig ökning av risken för koloncancer, vilket är så gott som försumbart. Den kumulativa incidensen av koloncancer är ca 5 procent. För den som har den "farliga" G-allelen är risken kanske ända upp till 6 procent, en skillnad helt utan praktisk betydelse. Någon med G kanske tänker mera på sin diet eller på koloskopi, medan andra kanske upplever fyndet som oroande eller irriterande utan att för den skull ändra på livsstilen. Läkare ger knappast specifika råd till bärare av G.

2. *Betydelse för populationer.* Om mörkhyade i USA har högre frekvens av G än ljushyade, och koloncancerfrekvensen anses vara högre hos mörkhyade, betyder detta något? Det kommer att kräva större undersökningar för att utreda vilken roll rs6983267 eventuellt spelar för dessa frekvenser. Detta ska ses mot bakgrunden av att yttre faktorer ("livsstil") kan medföra betydligt större variation. Likväl har man kalkylerat att den etiologiska fraktionen för populationen (*population attributable risk*), dvs. den andel av all koloncancer som hos européer är associerad med rs6983267, skulle vara hela 20 procent (5).
3. *Betydelse för forskning.* Ingen som helst insikt i vad rs6983267 åstadkommer eller leder till tycks ha vunnits under de två år som förflutit sedan de första publikationerna utkom. Här finns dock de stora möjligheterna. Förr eller senare kommer vi att veta om SNP möjligen trots allt ligger i en hittills oidentifierad gen (t.ex. en RNA-gen) som har en cancerframkallande effekt. Alternativt kan det tänkas att SNP påverkar en sådan DNA-sekvens som utövar kontroll över uttrycket av andra gener, t.ex. MYC (i närheten) eller vilken annan gen som helst i genomet. Nya metabola signaler kan bindas till disposition för koloncancer, t.ex. i form av cellernas interaktioner med tarminnehållet, tarmfloran eller dieten. När detaljerna har utretts kan man kanske sätta in läkemedel som ingriper i processerna. För att förhindra uppkomsten av koloncancer är det av primär betydelse att patogenesen är känd på molekylnivå. Här kan GWAS-upptäckta nya "riskassocierade" DNA-regioner eller gener spela en avgörande roll. Ett antal ytterligare arbeten har redan publicerats. Minst 10 associerade kromosomregioner har beskrivits, av vilka 6 finns uppräknade i Tabell I.

GWAS har utförts vid många vanliga sjukdomar. Inga forskare har blivit tomhänta: varje undersökning har lett till upptäckten av mer eller mindre starkt associerade SNP. Mycken aktiv forskning har bedrivits på t.ex. Crohns sjukdom där ett 30-tal mutationer och SNP är kända. Vid Crohns sjukdom skymtar man redan detaljerade beskrivningar av patogenetiska sammanhang (6). Genetisk associationsanalys vid diabetes av typ 1 och typ 2 har bedrivits länge, och vissa färskare resultat synes

ge hopp om kommande genombrott. Neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons sjukdomar undersöks intensivt och genombrott kan möjligen väntas. När det gäller psykoser ser det kanske mindre ljus ut. Möjligen kan det bero på att sjukdomarna är svåra att definiera med strikt objektiva mått (jfr histologi vid cancer och blodsocker vid diabetes).

### Nya perspektiv

Vi har fått nya slagord, som *prediktiv medicin* och *personlig hälsovård* (Personalized Health Care). Båda koncepten baserar sig delvis på de nya SNP-markörerna med låg penetrans som har upptäckts via GWAS. Jag tvivlar inte på att detta område kommer att utvecklas lavinartat i en nära framtid, men processen är inte enkel. Man har beräknat att antalet SNP som signifikant associeras med en sjukdom (t.ex. koloncancer) kan stiga till 200–400 (5). I de flesta fall är det mer än oklart hur dessa påverkar varandra, med andra ord om effekten är additiv eller multiplikativ. Än mer oklar är interaktionen mellan markörer som *ökar* och markörer som *minskar* risken för en sjukdom. Interaktion med livsstilsfaktorer är inte lätt att bedöma. För prediktiva test hos rådsökande individer krävs att testerna kan upprepas tillförlitligt, har solid vetenskaplig bakgrundsinformation, och röner stöd från läkare och annan sjukvårdspersonal. För närvarande uppfylls dessa krav nästan inte alls. Exempelvis läkarkårens kunskaper om betydelsen av allelassociationer är obetydliga av förståeliga skäl.

Det verkar riktigt att proklamera att dörren till något stort står på glänt. Lika rätt är att i detta skede avstå från balda löften om en ny sorts individualiserad hälso- och sjukvård. Vi bedriver ju redan i verkligheten just detta men med verktyg som vi förstår (blodtryck, kolesterolvärde, blodsockervärde, familjeanamnes, släkträd). De nya verktygen behöver ännu utvecklas innan de kan tas på allvar.

### Kommersialiserad prediktion

Till slut är det viktigt att komma med en skarp varning för den kommersialism som håller på att utvecklas i denna bransch. Det kostar idag mindre än 1 000 euro att utgående från ett salivprov undersöka en miljon SNP hos en individ. Dylrika "tester" har lanserats av ett par dussin företagare, främst i USA men

Tabell I.

Ett urval kromosomregioner där SNP associerade med koloncancer har påvisats.

Kromosom-region	SNP	Oddsquot* (95 % konfidensintervall)	Gener i området	Referens
8q24	rs6983267 rs7842552 rs7014346	1,26 (1,12–1,38) 1,21 (1,15–1,27) 1,17 (1,12–1,23) 1,19 (1,15–1,23) 1,24 (1,17–1,33)	Inga kända gener i området POUSFIPJ i närheten men inget samband påvisat MYC ligger 350 kb från SNP men inget samband påvisat	Haiman et al. 2007 (4) Tomlinson et al. 2007 (2) Zanke et al. 2007 (3) Tenesa et al. 2008 (9) Tomlinson et al. 2008 (7)
18q21	rs4939827 rs12953717 rs4464148	0,85 (0,80–0,91) 1,20 (1,16–1,24) 0,85 (0,81–0,89)	En av dessa SNP ligger i intron 3 av SMAD7, men samband ej säkert påvisat	Broderick et al. 2007 (8) Tenesa et al. 2008 (9) Tomlinson et al. 2008 (7)
15q13	rs4779584 rs10318	1,23 (1,14–1,34)	I närheten av ett område som tidigare visat koppling till koloncancer	Tomlinson et al. 2008 (7)
10p14	rs10795668	0,89 (0,86–0,91)	Inga gener av intresse	Tomlinson et al. 2008 (7)
8q23	rs16892766	1,25 (1,19–1,32)	Flera gener i närheten, inget påvisat samband	Tomlinson et al. 2008 (7)
11q23	rs3802842	1,11 (1,08–1,15)	Mycket genrik region; inget påvisat samband	Tenesa et al. 2008 (9)

\*OR över 1 innebär predisposition medan OR under 1 innebär protektion.

även i andra länder. Man kan gott tänka sig att denna mani snart sprids i de stora asiatiska länderna med avancerad teknik. Intresserade läsare vill kanske bekanta sig med ett par av dessa företag (se t.ex. [www.23andme.com](http://www.23andme.com) och [www.navigenics.com](http://www.navigenics.com)). Vad är det fråga om? Ja, kunden skickar in ett salivprov och får i retur en förteckning över SNP-resultaten. Så långt påminner företagets utbud om varandra. Däremot är det stora skillnader mellan bolagens sätt att kommunicera med kunderna. Somliga säger sig ge ut "alla" resultat medan andra ger ut ett obetydligt antal SNP-resultat med motiveringen att det bara är deras prediktiva förmåga som är väl dokumenterad och tillförlitlig. Den ovanbeskrivna markören rs6983267 som är associerad med koloncancer finns på vissa listor. Vidare marknadsförs sådana nonsensbetonade SNP som associerats med t.ex. öronvaxets konsistens (tjockt eller tunt). Ett bolag marknadsför en SNP som påstås förutsäga kroppslängden. Somliga bolag uppmanar kunderna på det skarpaste att inte ändra sin livsföring på basis av resultaten

(av rädsla för åtal) medan andra marknadsför kunskapen om risk som ett sätt att motarbeta sjukdom. Det är alltså rena villervallan. Helt förkastligt finner jag att minst ett bolag meddelar resultat av markörer som i själva verket utgör genmutationer för bröstcancer med hög penetrans. Samma bolag uppmanar kunden att inte låta resultaten påverka sitt handlande!

Denna kommersiella verksamhet har på sina håll mötts med berättigad skepsis och kritik. Mycket av den lagstiftning som reglerar sådana ärenden i USA sker på delstatsnivå. Vissa delstater (t.ex. Kalifornien) förbjöd i ett skede all marknadsföring av dessa tester direkt till kunden ("Direct To Customer", DTC). Läget i USA är i detta avseende kaotiskt och debatten livlig. De viktigaste reservationerna mot marknadsföringen av den här typen av undersökningar är följande:

- Det normala sättet att initiera medicinska tester är att läkare ordinerar dem, inte att bolag gör reklam för dem.

- 
- Resultaten av medicinska tester ska tolkas av läkare. Genetiska tester ska helst tolkas av genetiker eller utbildade genetiska rådgivare. Vad bolagen gör kan jämföras med att ta EKG eller EEG av kunden och sedan ge dem kurvorna.
  - Vissa bolag erbjuder genetisk rådgivning. Genetisk rådgivning per e-post eller telefon rekommenderas inte av experter.
  - De allra flesta resultaten är *inte* vetenskapligt tillförlitliga och kan alltså inte tolkas. Markörernas effekt på sjukdomsbenägenheten är i de flesta fall oklar.
  - Det är i skrivande stund oklart om DNA från ett postat salivprov ger tekniskt så tillförlitliga resultat som bolagen hävdar (>99 % konkordans med DNA från blod).
  - Direkt marknadsföring av detta slags tester till kunder borde inte alls förekomma och i synnerhet inte när det gäller barn.

### Konklusion

Det är uppenbart att, något stort håller på att ske inom prediktiv medicin men vägen är lång och slingrande.

Prof. Albert de la Chapelle  
Human Cancer Genetics Program  
Comprehensive Cancer Center  
The Ohio State University  
460 W. 12th Ave., Room 804  
Columbus, OH 43210  
USA  
albert.delachapelle@osumc.edu

### Referenser

1. Gräsbecks R. Imerlund-Gräsbecks syndrom. Finska Läkaresällskapets Handlingar 2008; 168:44–51.
2. Tomlinson I, Webb E, Carvajal-Carmona L, Broderick P, Kemp Z, Spain S et al. A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21. *Nat Genet* 2007;39(8):984–988.
3. Zanke BW, Greenwood C MT, Rangrej J, Kustra R, Tenesa A, Farrington SM et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. *Nat Genet* 2007;39(8): 989–994.
4. Haiman CA, Le Marchand L, Yamamoto J, Stram DO, Sheng X, Kolonel LN et al. A common genetic risk factor for colorectal and prostate cancer. *Nat Genet* 2007;39(8):954–956.
5. Tenesa A, Dunlop MG. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2009;10:353–358.
6. Wang K, Zhang H, Kugathasan S, Annese V, Bradfield JP, Russell RK, et al. Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn disease. *Am J Hum Genet* 2009;84(3):399–405.
7. Tomlinson IPM, Webb E, Carvajal-Carmona L, Broderick P, Howarth K, Pittman AM et al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. *Nat Genet* 2008; 40:623–630.
8. Broderick P, Carvajal-Carmona L, Pittman AM, Webb E, Howarth K, Rowan A et al. A genome-wide association study shows that common alleles of SMAD7 influence colorectal cancer risk. *Nat Genet* 2007; 39:1315–17.
9. Tenesa A, Farrington SM, Prendergast JG, Porteous ME, Walker M, Haq N et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat Genet* 2008; 40:631–637.