

Bortom genomet

Fem år har förflutit sedan DNA-sekvensen för människans samtliga kromosomer första gången beskrevs. The Human Genome Project har följts upp av andra ambitiösa projekt, och en kartläggning av variationer inom det mänskliga genomet hör just nu till de mest uppmärksammade. HapMap-projektet har gett betydande insikter i hur våra genom skiljer sig från varandra på nukleotidnivå. Storskaliga analyser av variationer i arvsmassans byggstenar – genome wide association studies – är för närvarande den medicinska vetenskapens haute couture.

Och visst börjar den enträgna dechiffreringen av nukleinsyrasekvenserna ge praktiskt användbara resultat. Att hitta rätt dos för antikoagulansbehandling med warfarin är ett erkänt kliniskt dilemma, som krävt komplicerade titreringsförfaranden. Den rätta dosen kan ligga allt mellan 2 och 20 mg, och en patients kropps-konstitution,

kön eller annan fenotyp ger dålig vägledning. Däremot ger nukleotidvariationer i två gener betydande tilläggsinformation (1). Med att kombinera kliniska data och genotypinformation kan man hos 80 procent av patienterna komma till rätt dos med ett milligrams noggrannhet.

Men alla resultat inom genomiken är inte lika omvälvande. Man har haft stora förväntningar på att upptäcka nya riskgener för de polygena sjukdomarna. Här har helgenomanalyserna närmast varit en besvikelse. Riskökningar på endast 1,2–1,4 för de starkast associerade diabetesgenerna är överraskande anspråkslösa resultat. Detta kan jämföras med enkel okulär inspektion på mottagningen, där konstaterad obesitas ger information om femfaldigt förhöjd risk för diabetes. Ett flertal nya riskgener för bröstcancer beskrevs förra året, men andelen bröstcancerfall som kan förklaras med genvariationer ökade med ynka 0,3 procent från 2,5 procent till 2,8 procent (2).

Detta ger orsak att reflektera över genetiken och den ”genocentriska” världsbilden. Enligt forskningshistoriker Evelyn Fox Keller vid Massachusetts Institute of Technology är vår generation forskare fixerade vid gener. Hon påpekar att allt för stark fokus på gener leder till en enkelspårig och tvådimensionell syn på livet, en modell där instruktioner bara avläses och plikttröget utförs. Man kan inte heller beskriva en ekonomi eller ett ekosystem med bara en enda modell. Det är inte generna som ger upphov till en cell. Generna utgör endast en del av cellen.

Individuellt anpassad medicin kommer alltså inte att vara synonymt med genomik, och Human



Villa Dalby på pärmbilden var Ossian och Betsy Schaumans sommarresidens vid Bodom träsk. Professor Ossian Schauman var Samfundet Folkhälsans grundare och första ordförande. Han var sekreterare för Finska Läkaresällskapet 1893–94, dess ordförande 1906 och huvudredaktör för Handlingarna 1910–12. Hans och hans makas testamenterade förmögenhet möjliggjorde grundandet av Folkhälsans genetiska institut.

Genome Project gav inte konstruktionsritningarna för det mänskliga livet. Snarare erbjöd det en förteckning över tillgängliga delar och byggmaterial. Men tåget går vidare och nya intressanta projekt lanseras, som kanske ger ett mer uttömmande svar på frågan var gränsen för genernas informationsvärde går. Ett av de mer intressanta är Harvardprofessorn och excentrikern George Churchs Personal Genome Project (PGP). Han ämnar låta sekvensera 100 000 frivilliga personers fullständiga genom och samtidigt kartlägga deltagarnas fenotyp i minsta detalj (3). Allt från sjukdomar till favoritprogram på tv ingår i ett enormt batteri av karakteristika, som sedan ska korreleras med gendata. Och som i tidigare liknande projekt görs all denna information fritt tillgänglig för andra forskare att användas inom ett obegränsat antal studier.

Church och nio av hans medarbetare har föregått med exempel och publicerat sina genom och "fenom" på nätet. Nytt inom PGP-projektet är att informationen också kommer att gå i motsatt riktning, dvs. tillbaka till de frivilliga deltagarna. Om man upptäcker nya riskgener eller andra

vetenskapliga fynd, kommer deltagarna att kunna ta del av detta och använda informationen på bästa sätt. Studien verkar alltså signalera slutet på helikoptergenetiken, dvs. ett tillvägagångssätt där forskare dyker upp, tar sina prover och snabbt avlägsnar sig utan att ge något i utbyte till de individer som deltagit i studien. Hur värdefull den genetiska informationen i grund och botten är, återstår att se.

Johan Lundin

Referenser

1. Millican EA, Lenzini PA, Milligan PE, et al. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood*. 2007;110:1511-5.
2. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447:1087-93.
3. Goetz T. How the Personal Genome Project could unlock the mysteries of life. *Wired Magazine* 2008. Issue 16.08.