
Människans kromosomantal och numeriska kromosomavvikelser – hur originalupptäckterna gjordes

KATARINA PELIN OCH CARINA WALLGREN-PETTERSSON

Svenskfödda Maj Hultén var med och gjorde historia när människans kromosomantal konstaterades vara 46. I dag, när vi rutinemässigt får fint redigerade digitala bilder av tydligt bandade kromosomer kan vi förledas att tro att många forskares misstag från 1920-talet fram till 1956 var att man alltför lätt lät sig duperas av den rådande uppfattningen att antalet kromosomer var 48. Men faktum är att det på den tiden inte alls var lätt att komma över ett bra kromosompreparat och inte heller att fotografera det med sådan precision att karyotypen skulle ha gått att bestämma. Många olika faktorer bidrog till att det rätta antalet slutligen kunde fastställas. Prologen utgjordes av den unga Maj Hulténs vandring mot djurstallet på Genetiska institutionen i Lund natten mot den 23 december 1955.



Maj Hultén är född och uppvuxen i Lund. På 1950-talet studerade hon först psykologi och senare genetik vid Stockholms universitet. Efter fastställandet av människans korrekta antal kromosomer 1956 beslöt hon sig för att studera medicin och specialisera sig på medicinsk genetik.

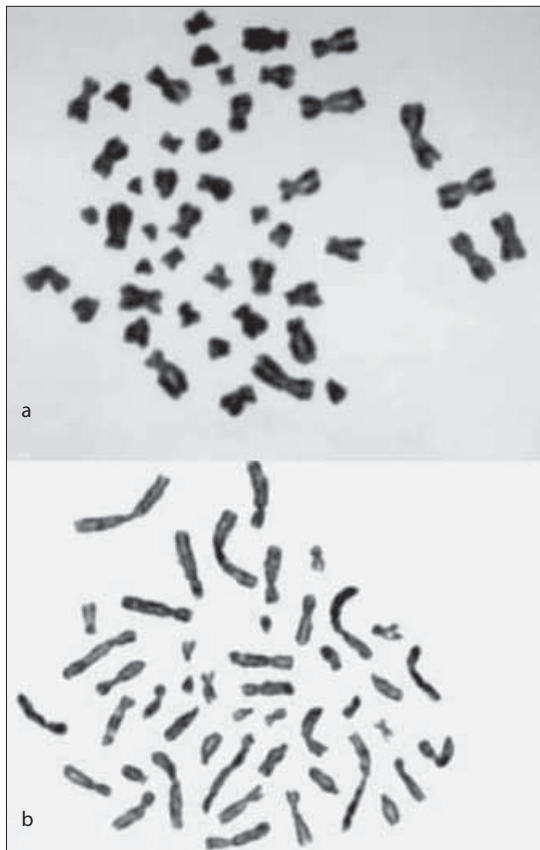
Hon tog medicine licentiatexamen 1966 vid Stockholms universitet och disputerade 1974 vid samma universitet. Främst verksam i Storbritannien har Maj Hultén gjort en lång och förtjänstfull karriär inom den medicinska genetik och genetiska rådgivningen. Mellan 1975 och 1997 ledde hon det regionala genetiklaboratoriet och rådgivningstjänsten vid Birmingham Heartlands Hospital, 1989-1999 innehade hon en personlig professor i cytogenetik vid University of Birmingham, 1996-2007 en personlig professor i medicinsk genetik vid University of Warwick och från 2007 en personlig professor i reproduktiv genetik vid University of Warwick. Maj Hultén har publicerat över 200 vetenskapliga artiklar om människans kromosomer och kromosomavvikelser.

Inledning

Försök att fastställa människans kromosomantal gjordes redan på 1890-talet, men få kom nära den korrekta siffran. Först antog man att antalet låg kring 23–24. Sedermera blev uppfattningen att kromosomerna är 48 rådande i över 30 års tid. År 1956 fastställde Tjio och Levan att människans normala diploida kromosomantal är 46.

Efter det skedde snabba framsteg inom den medicinska cytogenetiken. De vanligaste numeriska kromosomavvikelserna som orsakar utvecklingsstörning i kombination med strukturella avvikelser i enskilda organ samt den första specifika strukturella kromosomavvikelsen som kunde kopplas samman med cancer publicerades inom de därpå följande fyra åren. Nästa stora genombrott inom den medicinska cytogenetiken var utvecklingen av kromosombandningstekniken i slutet av 1960-talet. Färgningsmetoden möjliggör specifik identifiering av de enskilda kromosomerna, som dittills endast åtskilts på basis av storlek och form.

Denna artikel baserar sig på samtal med Maj Hultén och på hennes föredrag och artiklar.



Figur 1.
Kromosomer i metafasa hos människa, fotograferade av Joe-Hin Tjio och försedda med dedikationer på svenska och kinesiska: "Till Maj Hultén med vänliga hälsningar 23 december 1955 kl. 02.00" (Hultén 2002).

Människans normala antal kromosomer

Theophilus Painter (1889–1969) är den som har fått bära bördan av att ha gjort det felaktiga kromosomantalet ($2n = 48$) känt och allmänt accepterat i över 30 år. Painter konstaterar dock i sin artikel publicerad i *Science* (Painter 1921) att människans normala antal diploida kromosomer ligger mellan 45 och 48, och att endera 46 eller 48 sannolikt är det korrekta. Han säger faktiskt att han räknar till 46 i de bästa preparaten och erbjuder sig att låna ut dem till kolleger som vill se dem med egna ögon. I en senare artikel konstaterar han (tyvärr) att det korrekta antalet är 48 (Painter, 1923).

Före 1950 undersöktes människans kromosomer i paraffinsnittpreparat av testisvävnad, en av de få tillgängliga vävnaderna med ett stort antal celler i delningsstadium. I sådana preparat är det emellertid mycket svårt att identifiera enskilda kromosomer i och med att kromosomerna inte åtskiljs tillräckligt och snitten kan dela celler och kromosomer itu. I början av 1950-talet utvecklades metoder för odling av celler från olika vävnader. Cellodlingar är ett utmärkt utgångsmaterial för framställning av kromosompreparat av hög kvalitet.

De bästa förutsättningar för att fastställa människans korrekta kromosomantal fanns på 1950-talet på Genetiska institutionen vid Lunds universitet. Albert Levan (1905–1998) var verksam vid institutionen, som leddes av professor Arne Müntzing, och Levan hade redan 1938 publicerat en artikel om colchicinets effekt på mitoser. Colchicin förstör kärnspolen, celldelningen stannar upp i metafasstadiet och metafaskromosomerna kontraheras, vilket ger dem ett mer distinkt utseende. Genom att behandla cellodlingar med colchicin får man ett större antal metafaser i kromosompreparaten. I Lund tillämpade man också i början av 1950-talet hypotoni-behandling av cellodlingar, vilket får cellerna att svälla upp och kromosomerna att lösgöra sig från varandra. Colchicin- och hypotoni-behandling är numera rutin för att framställa kromosompreparat av hög kvalitet.

Under år 1954 hade Eva och Yngve Melander vid Genetiska institutionen i Lund studerat människans kromosomer i svårtolkade preparat från embryonal levervävnad och i flera av preparaten funnit 46 kromosomer i cellerna. De berättade om fyndet för Albert Levan, men resultatet publicerades aldrig.

Joe-Hin Tjio (1919–2001) samarbetade med Albert Levan i Lund från år 1946, i början inom växtcytogenetiken och senare inom cancercytogenetiken. I december 1955 hade Joe-Hin Tjio framställt kromosompreparat av mycket hög kvalitet från embryonala lungfibroblastodlingar som han hade fått av Rune Grubb vid Virologiska laboratoriet på Institutionen för mikrobiologi vid Lunds universitet. Det råkade sig också så att Tjios far var fotograf och hade gett sitt intresse i arv till sonen, som lär ha fotograferat allt och alla. Det hade han stor nytta av vid karyotypningarna.

Maj Hultén, ung studerande vid Genetiska institutionen i Stockholm, fick chansen att arbeta med ett projekt för Levan i Lund, där hon var upp vuxen. Hon hoppades få studera

människans kromosomer men gavs i stället ett projekt som gällde kromosomuppsättningen i tumörer hos möss. Trots besvikelsen tog hon uppgiften på allvar och beslöt ta prover av mössen var fjärde timme dygnet runt. Levans kommentar var att hon inte skulle klara sig länge med den arbetstakten.

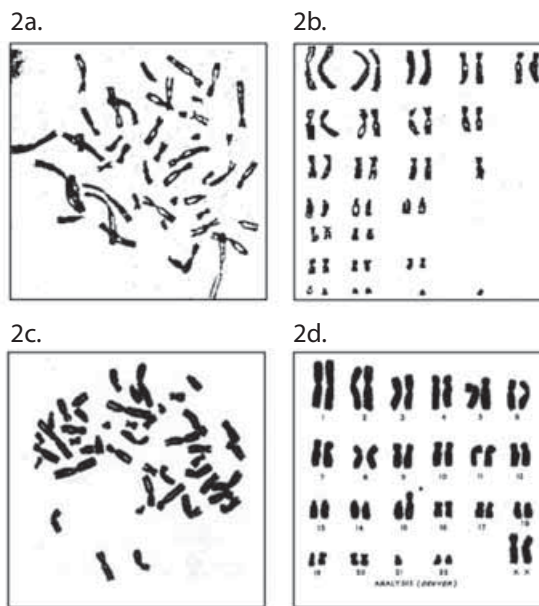
På efternatten den 23 december 1955 vandrade Maj Hultén med en musbur i handen mellan institutionen och djurstallet, när hon plötsligt hörde steg bakom sig och kände en tung hand på sin axel. Där stod Joe-Hin Tjio, som också hade för vana att arbeta nattetid. Han frågade om hon ville komma upp till hans rum för att se något intressant. ”Ja tack!” svarade Maj. I sitt rum visade sig Tjio ha preparerat av humana kromosomer i metafasa, och Maj slog sig ner vid mikroskopet. Efter en stund sade hon: ”Det ser ut som om Du tappat bort två”. Men resultatet var entydigt, i nästan varje metafasa fanns det 46 kromosomer (Figur 1). Långt senare, vid ett möte om den medicinska genetikens historia i Gregor Mendels stad Brno (Brünn), svarar Maj Hultén på en fråga av specialredaktören för detta nummer: ”Ja, jag kände mycket tydligt att det var viktig historia som skrevs den natten!”

Fyndet publicerades av Tjio och Levan i början av år 1956 i *Hereditas*, efter en segsliten diskussion om vilken av herrarna som skulle vara första författare. Tjio, som hade varit internerad på fångläger i Indonesien, betecknade i ett brev till Maj Hultén denna dispyt som en värre upplevelse än krigsfångenskapen.

Trisomi 21

Redan tidigt insåg man att orsaken till Downs syndrom, eller mongoloid idioti som syndromet kallades på den tiden, kunde ligga i antalet kromosomer. År 1952 publicerade Ursula Mittwoch en artikel där hon rapporterade slutsatser som senare visade sig vara ett dubbelmisstag: att människan har 48 kromosomer och att antalet kromosomer hos patienter med Downs syndrom inte avviker från detta. Anledningen till analysen var att hennes överordnade, Penrose trodde att Downs syndrom orsakades av triploidi.

Det korrekta kromosomantalet vid Downs syndrom, dvs. 47, som orsakas av en extra kromosom 21, fastställdes av Jérôme Lejeune (1926–1994) och hans medarbetare och publicerades 1959. Några år senare blev det klarlagt att trisomi 21 i sällsynta fall kan orsakas av en translokation (Figur 2). Egent-



Figur 2.
Kromosomuppsättningen vid Downs syndrom.
Återgiven med tillstånd.

2a: Metafasplatta med 47 kromosomer från manlig person med Downs syndrom, undersökt i originalstudien av Lejeune och medarbetare 1959.

2b: Karyotyp av samma cell som i figur 2a.

2c: Metafasplatta av kvinnlig bärare av translokation av kromosom 21, studerad i originalarbetet av Penrose och medarbetare 1960.

2d: Karyotyp av samma cell som i figur 2c. Den visar material från kromosom 21 translokerat till en annan kromosom, med betydligt förhöjd risk för trisomi 21 som följd hos eventuella barn till bäraren.

ligen skulle det rätta namnet ha varit trisomi 22, eftersom den kromosom som betecknas med numret 21 i själva verket är kortare än 22:an (Hultén 1974).

Den extra kopian av kromosom 21 härstammar i de allra flesta fall från modern, och detta har antagits bero på felaktig segregation av kromosomerna i moderns meios (primär nondisjunktion). En färsk upptäckt av Maj Hultén är att orsaken till 21-trisomi med största sannolikhet i själva verket är ovariell mosaikism, dvs. att en del av de äggproducerande cellerna (oocyterna) uppvisar 21-trisomi. Det här le-

der till obligatorisk sekundär nondisjunktion vid meiosens första delning. Upptäckten kan också förklara dels varför 21-trisomi är vanligare hos barn till äldre kvinnor, dels varför yngre kvinnor som redan fått ett barn med trisomi 21 har en hög upprepningsrisk. Det är troligt att ålderseffekten beror på att oocyter med 21-trisomi utgör en större andel av alla oocyter i högre åldrar. Dessa abnorma oocyter sacker efter i utvecklingen från fosterstadiet till ägglossningen och kommer därför att öka i proportion till antalet normala oocyter, som kraftigt minskar med åldern från många miljoner under fostertiden till 300–400 som ovuleras. Den höga upprepningsrisken hos unga kvinnor kan förklaras av att vissa kvinnor har en högre grad av gonadal mosaikism (Hultén et al. 2008).

Övriga autosomala trisomier och aneuploidi av könskromosomerna

Kort efter upptäckten av trisomi 21 som orsak till Downs syndrom rapporterades två andra trisomier, som orsakar betydligt svårare utvecklingsstörningsyndrom, d.v.s. Edwards syndrom och Pataus syndrom. Resultaten publicerades 1960, tio år innan kromosombandningstekniken allmänt togs i bruk inom cytogenetiken. Det här innebar att man inte specifikt kunde säga vilken kromosom som var överflödig. Pataus syndrom kallades D-trisomi, eftersom det var en av D-gruppens kromosomer som var överflödig. Till D-gruppen hör kromosomerna 13–15, och senare visade det sig att Pataus syndrom orsakas av trisomi 13. Edwards syndrom kallades E-trisomi, enligt kromosomgruppen 17–18. Senare visade det sig att trisomi 18 är den korrekta benämningen. Den tyskfödde forskaren Klaus Patau var för övrigt gift med forskaren Eeva Therman från Finland. Båda verkade vid universitetet i Madison, Wisconsin i USA.

Kromosombandningstekniken utvecklades av Lore Zech och Torbjörn Caspersson vid Karolinska Institutet i Stockholm i slutet av 1960-talet. Metoden publicerades 1970. Maj Hultén fick om nätterna använda Casperssons fluorescensmikroskop för studier som sedan ingick i hennes doktorsavhandling 1974.

Avvikelse i antalet könskromosomer upptäcktes också i slutet av 1950-talet. År 1959 publicerades orsaken till Klinefelters syndrom (47, XXY), Turners syndrom (45, X) och

trisomi X (47, XXX). År 1961 publicerades en manlig karyotyp med en extra Y-kromosom (47, XYY).

Ungefär 50 procent av alla missfall har visat sig bero på kromosomavvikelse hos fostret, i de flesta fall någon autosomal trisomi (vanligast trisomi 16) eller X-kromosomal monosomi (45, X). Även mångfaldigande av hela kromosomuppsättningen, dvs. triploidi och tetraploidi, förekommer hos en del spontant aborterade foster.

Till slut

Påvisandet av människans rätta kromosomantal kom alltså tre år efter det att James Watson, Francis Crick och Rosalind Franklin hade beskrivit DNA:s dubbelspiralstruktur (Watson och Crick 1953). På dessa två grundläggande upptäckter bygger hela den moderna genetiken.

Docent Katarina Pelin
katarina.pelin@helsinki.fi

Docent Carina Wallgren-Petterson
carina.wallgren@helsinki.fi

Litteratur

Personporträtt

Hultén M., Fredga K. Levan Albert. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)* 2006 (doi:10.1002/9780470015902.a.0006253).

Hultén M. Tjio, JH. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)* 2006 (doi:10.1002/9780470015902.a.0006252).

Tekniska metoder för kromosom- och DNA-analys

Hultén M: Chiasma distribution at diakinesis in the normal human male. *Hereditas* 1974; 76: 55-78.

Hultén, M, Tease C. Genetic Mapping: Comparison of Direct and Indirect Approach. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)* 2006 (doi:10.1002/9780470015902.a.0006268).

Hultén M., Tease C. Genetic maps: Direct Meiotic Analysis. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)* 2006 (doi:10.1002/9780470015902.a.0006250).

Människans kromosomantal

Tjio JH, Levan A: The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1-6.

Harper PS: First years of human chromosomes. *The Beginnings of Human Cytogenetics*. Scion Publishing Ltd, 2006.

Hultén MA: Numbers, bands and recombination of human chromosomes: Historical anecdotes from a Swedish student. *Cytogenet Genome Res* 2002, 96: 14–19.

Autosomala aneuploidier

Trisomi 21

Lejeune J, Turpin R, Gautier M: Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bull Acad Natl Med* 1959;143:256-265.

Hultén MA, Patel SD, Tankimanova M, Westgren M, Papadogiannakis N, Jonsson AM, Iwarsson E: On the origin of trisomy 21 Down syndrome. *Molecular Cytogenetics* 2008;1: 21.

Edwards syndrom

Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH: A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960;1:787-790.

Patau syndrom

Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP: "Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome". *Lancet* 1960; 1:790–793.

Aneuploidi av könskromosomerna

Klinefelters syndrom (XXY)

Jacobs & Strong. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959;183:302–303.

Turners syndrom

Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959;273:711–713.

47, XXX

Jacobs PA, Baikie AG, Brown WM, MacGregor TN, Maclean N, Harnden DG: Evidence for the existence of the human "super female". *Lancet* 1959;274:423–425.

47, XYY (den senast upptäckta)

Sandberg AA, Koepf GF, Ishihara T, Hauschka TS: An XYY human male. *Lancet* 1961;278: 488-489.

Kromosomavvikelser vid cancer

Nowell & Hungerford. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497 (Mötesabstrakt).

DNA-strukturen

Crick JD, Watson F.H.C. 1953. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 171:737-738.