

Medicinsk genetik i stillbild: kunskap och tillämpningar 2023

Finska Läkaresällskapets Handlingar publicerade sitt andra temanummer om medicinsk genetik 2008, för femton år sedan. Det första utkom 1991 med Albert de la Chapelle som specialredaktör. År 2008 påpekade Johan Lundin i sin ledare att fem år hade förflutit sedan genomsekvensen första gången blev färdig (1). Förra året, 2022, publicerades sekvensen för det mänskliga genomet på nytt, denna gång utan några återstående luckor. Det var nu fråga om version T2T, telomere-to-telomere, alltså 3 055 miljarder baspar bestående av 23 hela autosomsekvenser och X-kromosomen (2). Nu är vi på sätt och vis framme.

Därför är det dags att återkomma till Johan Lundins sista mening i ledaren: Hur värdefull den genetiska informationen i grund och botten är, återstår att se. Vi har ställt frågan till både kliniker och grundforskare och fått aktuella svar från hela nitton författare i form av tolv artiklar. Artiklarna täcker in den kliniska användningen av gentester vid monogena sjukdomar, gendiagnostiken inom klinisk onkologi och tillämpningen i form av kommersiella gentester. Det stora finländska projektet FinnGen presenteras. I två artiklar diskuteras sociala synpunkter på användningen av genetiska uppgifter inom vården och i samhället samt juridiska aspekter på användningen och skyddet av genetiska uppgifter i förhållande till det europeiska regelverket. Etiska frågor, som pockar på uppmärksamhet i och med den alltmer omfattande användningen av personliga genetiska uppgifter, ställs och besvaras.

Framgångssagor och besvikelser inom cancerforskningen presenteras, och två artiklar diskuterar nyttan och användningen av polygena riskestimat och sällsynta mutationer. Vi tar med en intervju med en veteran inom medicinsk genetik i Sverige, Jan Lindsten, samt en presentation av Nobelpristagaren i fysiologi eller medicin 2022, Svante Pääbo.

Självklart kan innehållet i sin helhet bara bli ett ytskrap på allt som har hänt och allt som är på gång. Den kliniska genetiken, molekyलगenetiken och genomiken har utökats med ett antal nya -omiker som grundar sig på nya och känsliga metoder. Det går numera bra att sekvensera hela genomet hos enstaka individer till en mycket rimlig kostnad, under 1 000 euro. DNA-sekvensinformationen i databaser växer exponentiellt. Vi kan sekvensera de uttryckta generna – transkriptomet – i enstaka celler, även i vävnader med intakt struktur. Dessutom vet vi vilka gener som uttrycks under de första dagarna efter befruktningen, när det individuella genomet för första gången blir verksamt.

Vi vet att genuttrycket regleras av tidigare okända förstärkarelement (eng. enhancers), som samlokaliseras med de flesta varianter man konstaterat vara associerade med sjukdomar. Katalogen över helgenomtäckande associationsstudier (GWAS) listar nu över 6 000 publicerade studier som har identifierat över 400 000 associationer med över 5 000 olika egenskaper eller sjukdomar (3; <http://www.ebi.ac.uk/gwas/>).

Bioinformatiken har alltså blivit nyckelkunskap för unga forskare, allt medan maskininlärning och artificiell intelligens används som nya tolkningsmetoder.

Det går inte längre att greppa mera än en bråkdel av den oerhört breda forskningsfronten och det snabbt växande antalet utvecklingsprojekt inom läkemedelsindustrin. Den genetiska informationen har visat sitt värde på många sätt, men har också bjudit på överraskningar.

Förra året, 2022, publicerades även en annan grundläggande studie förutom den kompletta genomsekvensen. Kroppslängden, som alla känner till i och med barnens tillväxtkurvor, är i hög grad ärftlig – den genetiska komponenten är alltså stor. I en genetisk associationsstudie med 5,4 miljoner deltagare kunde forskarna identifiera 12 111 oberoende nukleotidpolymorfier (SNP), som tillsammans med de tätt associerade grannmarkörerna täcker 21 procent av hela genomet. Tillsammans förklarar dessa polymorfier i stort sett hela den teoretiska genetiska komponenten, sammanlagt 40 procent av kroppslängdsvariationen hos européer. En viktig slutsats var dock att dessa varianter kan förutse bara 10 till 20 procent av variationen i kroppslängden hos individer med ursprung i Asien och Afrika (4). Förklaringen måste vara att även om kroppslängden hos personer från dessa världsdelar troligen kontrolleras av i stort sett samma gener, har den genetiska driften förändrat den allmänna

profilen av associerade varianter. Slutsatsen är viktig med tanke på andra komplexa egenskaper och sjukdomsrisker.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har publicerats sedan 1841 och innehållet skapar en historisk bildserie av aktuella frågor inom medicinen och forskningens utveckling. Det är tanken på en dokumentation av nuläget, på många sätt ett brytningsskede, som har motiverat oss specialredaktörer. Vår strävan har varit att i detta nummer ge ett tvärsnitt av den snabba utvecklingen i och med vårt val av skribenter, var och en med sina respektive erfarenheter och visioner. Ingen kunde realistiskt förutse den utveckling som har skett under de femton år som förflutit sedan det senaste temanumret. Ännu svårare skulle det vara att nu förutspå var vi kommer stå i fråga om tillämpningar av gen- och genominformation 2038, femton år efter det att det här numret publiceras.

**Juha Kere, Jukka Moilanen och
Carina Wallgren-Pettersson**

Referenser

1. Lundin J. Bortom genomet. Finska Läkaresällskapets Handlingar 2008;168:2–3.
2. Nurk S, Koren S, Rhie A, Rautiainen M, Bizikadze AV, Mikheenko A, Vollger MR, et al. The complete sequence of a human genome. *Science* 2022;376: 44–53.
3. Sollis E, Mosaku A, Abid A, Buniello A, Cerezo M, Gil L, Groza T, et al. *Nucl Acids Res* 2023; 51: D977–D985.
4. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, Sidorenko J, Bartell E, Sakaue S, Graff M, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature* 2022;610:704–26.