



GENialt

Tidsskrift fra Bioteknologinemnda

Nr. 2/2009 18. årgang



Evolusjon

Kreftgenomprosjekter
 Genetikk og høyt blodtrykk
 Norsk Rødt Fe og genomisk seleksjon

Det internasjonale kreftgenomprosjektet

Nye sekvenseringsmetoder blir såpass rimelige og raske at helt nye kliniske undersøkelser blir mulige. Ikke bare kan man nå sekvensere enkeltpersoners arvestoff, men også pasienters svulster. Ved å se etter hva som er forskjellen på genomet i en kreftcelle og en normal celle fra en og samme person kan man avdekke mutasjoner i kreftcellene. Men slike forskningsprosjekter og diagnostiske metoder reiser også helt nye utfordringer. Hva er sensitiv informasjon, og hvorledes skal pasientene informeres for å kunne avgi et reelt samtykke?

Ola Myklebost



Foto: Istockphoto

Selv om prisene på sekvensering stadig faller, koster det fortsatt mellom hundre og to hundre tusen kroner for hvert genom. Muligheten til å bestemme individuelle genomsekvenser er fascinerende, og enkelte høyprofilerte forskere, deriblant Craig Venter, James Watson og George Church, har gått i bresjen ved å legge ut sin egen genomsekvens på nettet, dog med noen grad av sensur på sensitive områder (se blant annet GENialt 4/2007). De poengterer hvor verdifullt det er å "kjenne sitt genom" for å forvalte både sin egen og etterkommernes helse (se <http://www.personalgenomes.org/>).

Andre hevder at dette er den ultimale ekshibisjonisme, eller en utrolig naiv tilnærming siden vi ikke er i nærheten av å forstå genomets kompleksitet, og enda mindre hvordan denne kunnskapen skal bidra til å forhindre sykdom eller hvordan vi skal få et langt og godt liv. Men sekvensering av eget genom er en ting. Noe helt annet er å legge det ut på Internett. Da røpes også en stor del av arveegenskapene til dine nærmeste familiemedlemmer og konsekvensene er vanskelige å overskue.

Sangerinstuttet i nytt storprosjekt

Den britiske veldedighetsorganisasjonen Wellcome Foundation finansierer store deler av Storbritannias medisinske forskning

og har satset mye på genomforskning. De har blant annet etablert det svært avanserte Sangerinstituttet i Cambridge (oppkalt etter sekvenseringsguru Frederick Sanger som har fått to nobelpriser i kjemi; i 1958 for proteinsekvensering og i 1980 for DNA-sekvensering). Sangerinstituttet er et av verdens fremste genomsentre og stod sentralt i det humane genomprosjektet. De er nå sterkt involvert i et nytt satsingsområde, Det internasjonale kreftgenomprosjektet (International Cancer Genome Project, se icgc.org). Dette prosjektet har som mål å sekvensere i detalj arvematerialet i 50 kreftsvulster av 50 forskjellige slag, deriblant bryst- og benkreft (osteosarkom) i samarbeid med Radiumhospitalet. Takket være et fremsynt tverrfaglig lag av klinikere, patologer og forskere i Norge har vi altså materiale av så høy kvalitet at det åpner dører til avanserte internasjonale prosjekter og utviklingsarbeid.

Hver svulst representerer et eget genomprosjekt, eller egentlig to, for man må også sekvensere en normalprøve, som for eksempel blod, for å være sikker på å identifisere alle ervervede mutasjoner i svulsten. På denne måten avdekkes forskjeller slik at man får kan se nærmere på endringene i DNA fra pasientens normale vev og vedkommendes kreftsvulst.

Hva er en genetisk forskjell?

Fordi man må være helt sikker på at alle mutasjonene er reelle DNA-forandringer i kreftsvulsten og ikke skyldes sekvenseringsfeil, må man sekvensere hvert DNA-fragment mange ganger. Det hele kompliseres av at mange gener og fragmenter opptrer normalt i mange kopier, samtidig som viktige kreftgener kan få et endret kopitall i svulster. Derfor satser man gjerne på 10-30 ganger "overlapp" i sekvenseringsdataene når baserekkefølgen skal bestemmes. Sekvensen for hver svulst sammenliknes så med normalprøven for å fastslå hvilke forandringer som er oppstått i svulsten, eller om variasjonene allerede var tilstede i pasientens normale cellers arvestoff og er typisk for vedkommende.

Informasjon og samtykke

Kunnskap kan gi oss ny valgfrihet. Vi kan endre adferd for å kompensere en økt genetisk risiko og være mer på vakt mot endringer som kan skyldes sykdom. Men mange vil nok helst ikke vite for mye om fremtidige risikoer, selv om kunnskapen etter hvert kan bli mer presis. På det personlige plan er det vanskelig å forutse hvordan kunnskap vil påvirke oss; noen kan redde livet, andre kan få det ødelagt av å gå og vente på sykdom.

Hva så når et forskningsprosjekt bestemmer hele genomet til deltakerne, bør de få vite "resultatet"? Kreftgenomprosjektet reiser helt nye etiske spørsmål og spesielle utfordringer angående samtykke fra pasientene. I kreftgenomprosjektet har vi allerede samtykke og godkjenning fra etisk komité til analyse av genaktivitet og kopitallsprofiler på aidentifisert svulstmateriale og våre deltakere får ikke direkte kunnskap om egne gener. Vi mener likevel at fullgenomsekvensering krever spesifikt samtykke fra hver pasient. I pasientinformasjonen sier vi derfor:

"Selv om noen kjente forskere har lagt ut hele sekvensen av sitt eget arvestoff på nettet, er det klart at de fleste vil anse dette som veldig følsomme data. Rekkefølgen av basepar sier mye om din opprinnelse og om variasjon i arvestoffet som har betydning for at vi ble som vi er, både kroppslig og sjelelig, og kan også gi hint om risiko for å utvikle enkelte sykdommer. Gjennom dette prosjektet vil du imidlertid ikke selv få tilgang til sekvensen selv om du skulle være nysgjerrig, vi har ikke anledning til å formidle slik kunnskap etter norsk lov

verk selv om du skulle ønske det (I hht Bioteknologiloven). Vi tror for øvrig ikke at tiden er moden til å utnytte denne informasjonen på et personlig plan, fordi kunnskapen om sammenhengen mellom variasjonen i arvestoffet og sykdom eller sykdomsrisiko er helt utilstrekkelig. Vi vil heller ikke koble kunnskapen om ditt arvestoff til andre forhold enn den kreftsykdommen du er til behandling eller har blitt behandlet for".

Normalgenomet til pasientene vil holdes i en lukket database med adgang bare for sertifiserte forskere tilknyttet prosjektet, mens alle mutasjonene som er oppstått i svulstene fortløpende vil gjøres offentlig tilgjengelige. Dette er i tråd med Wellcome Foundations strenge politikk som legger til grunn at resultatene skal publiseres fortløpende for å komme offentligheten til gode og slik at andre forskere raskest mulig skal kunne bruke dem videre.

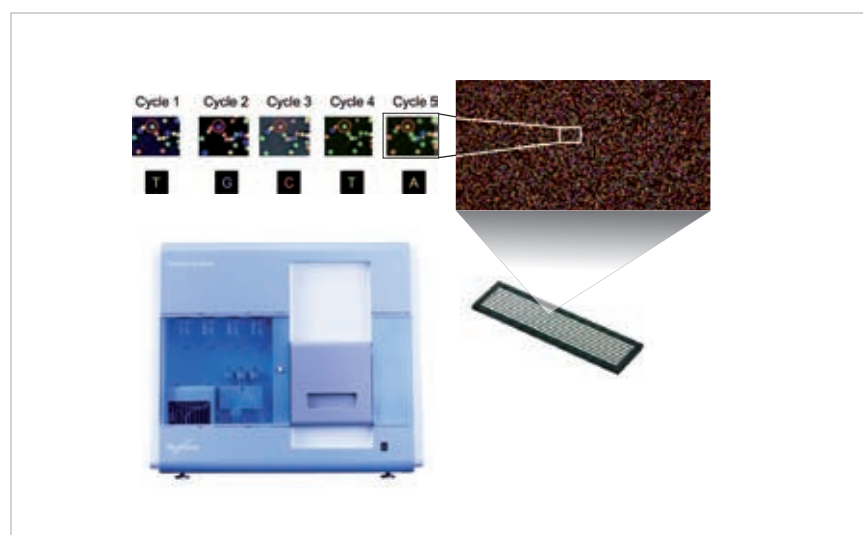
Mutasjoner i mengder

De første resultatene viser at det er langt flere mutasjoner i svulstene enn man visste, mange tusen punktmutasjoner i hver svulst. Mutasjoner er en viktig del av kreftutviklingen. En utfordring er at hvert individ ennå har store mengder "private" sekvensvariasjoner (single nucleotide polymorphisms, SNPs). Mange av disse er

variasjoner som ikke tidligere er påvist i de store internasjonale undersøkelsene, og som man i utgangspunktet ikke vet om er normalvariasjon og helt uten praktisk betydning for oss. For forskerne gir dette overveldende mengder av ny informasjon. Det kreves derfor data fra mange svulster for å skille mellom "støy", altså mutasjoner som oppstår i tilfeldige gener og ikke fører til sykdom, og hva som har betydning for at slike forandringer skal forandre en celle til en kreftcelle.

Genkopier

I tillegg er det, som tidligere nevnt, en betydelig normalvariasjon i kopitall for mange gener. Vi regner nå med at hele 20 % av genene våre har flere kopier og at antallet av dem varierer fra menneske til menneske. Dette er en viktig grunn til at vi er så forskjellige som vi er. Samtidig ser vi at kopitallsvariasjon er en vanlig mekanisme for aktivering av kreftgener (onkogen) og inaktivisering av bremsegener (tumorsuppressorgener) fordi mange kopier av et gen ofte produserer mer av proteinet, mens færre kopier produserer mindre protein. Hvis proteinene har en viktig reguleringsfunksjon vil forskyvninger av mengden ødelegge cellens styringsmekanismer. Derfor er det viktig å sammenligne kopitallsvariasjonen mellom kreftsvulst og normalprøven.



Høykapasitets sekvenseringsmaskiner er moderat store bokser som kan stå på vanlige laboratoriebenger, slik som Illumina Genome Analyzer (nede til venstre). Sekvenseringsreaksjonene skjer på en mikromatrise på noen få cm² (nederst til høyre) der millioner av klynger med kopier av hvert enkelt DNA-molekyl som skal sekvenseres først bygges opp. I bildet oppe til høyre ser man et lite utsnitt av en slik matrise, der hver flekk er en samling kopier av et tilfeldig DNA-molekyl, og fargene viser hvilken base som sist ble påvist. For hver sekvenseringsreaksjon legges en basespesifikk reaksjon til på kjedene, og ut fra fargen kan man se hvilken base dette var. Oppe til venstre ser man hvordan et bilde for hver av fem reaksjonszyklener bestemmer rekkefølgen av fem baser i et bestemt molekyl. (Bilder er hentet fra et foredrag av Mike Stratton/Illumina.)

Fusjoner

I det begrensede antallet svulster som så langt er sekvensert, er kanskje den største overraskelsen at det oppdages så mange "fusjonsgener", altså gener som er brutt og satt sammen igjen av biter fra forskjellige steder i genomet. Slike gener er hittil vesentlig observert i svulster som har synlige kromosomforandringer, der man i mikroskopet kan se nye "translokasjonskromosomer" som er satt sammen av deler fra to eller flere kromosomer. Det nye er imidlertid at det er mange skjulte translokasjoner, det vil si omstokkingen som vi ikke kan se i mikroskop. Også her er biter av arvestoffet som normalt ligger langt fra hverandre skjøtt sammen i nye mønstre og

kan gi helt "nye" og ubeskrevne fusjonsgener. Hvor mange av disse som er viktige for kreftprosessen, gjenstår å se.

Hva kom først?

Vi antar at mange av mutasjonene og translokasjonene ikke medvirker til selve kreftutviklingen, men er et resultat av at kreftgenomet er ustabil. Vi må derfor sekvensere mange svulster av hver type for å identifisere forandringer som går igjen og derfor kan antas å være viktige. Det er spesielt interessant med de mange nye fusjonsgenene, som vil gi opphav til fusjonsproteiner. Disse proteinene er i de fleste tilfeller farlige fordi de har endret aktivitet eller funksjon. På den annen side, nettopp

fordi de er forskjellige fra de normale proteinene i kroppen bør det være mulig å utvikle målrettet terapi som ikke rammer normale funksjoner.

Ola Myklybost er professor ved Radiumhospitalet.

Artikkelen bygger på et foredrag av Ola Myklebost i P2-akademiet om kreftstamceller i 2008 (NRK).

Videre lesing:

- <http://icgc.org>
- <http://microarray.no>
- www.kreftforskning.no/myklebost/news/8685

Blir vi mennesker stadig likere, eller bare mer forskjellige?

Påstanden om at befolkningsgrupper rundt om i verden nærmest er genetisk like, er under press. De siste årene er det gjort undersøkelser som tegner et annet bilde. På DNA-nivå gjennomgår menneskene en rekke endringer. Vi er kanskje ikke så like vikingene som vi trodde?

Casper Linnestad



Foto: Scanstockphoto

Det moderne mennesket vandret ut fra Afrika for rundt 40 000 år siden og spredte seg til alle verdenshjørner. Det ble møtt av ulikt klima, varierende mattilgang og forskjellig sykdomspress. Tilpasningene er for en stor grad forklart med at det er foretatt kulturelle justeringer, mer enn at genetikken har spilt en rolle. Arvestoffet til mennesker, hvor det enn lever, er 99,5 % identisk. Da skulle man kanskje tro at vi ikke utvikler oss i ulike retninger. Men tenk da samtidig på at sjimpansegenomet er 98 % identisk vårt. Det skal altså ikke mye til før konsekvensene blir store.

Raske genetiske endringer

En amerikansk forskergruppe publiserte nylig resultater i tidsskriftet PNAS som antyder at de genetiske endringene hos oss

mennesker nå skjer svært hurtig. Spesielt fort har det gått siden siste istid for 10 000 år siden. Analysene inngår i det såkalte HapMap-prosjektet. I dette undersøkes lengre kromosomområder markert av SNP-er, enkeltbaseforandringer i DNA som gjør oss istand til å følge nedarvingene av disse kromosomområdene. Arvestoff fra 270 forskjellige japanere, kinesere, nigerianere og nord-europeere avdekker at det utvikles gen-forandringer som er forskjellige både mellom folkeslag og fra kontinent til kontinent. Arbeidet antyder at vi ikke utvikler oss i samme retning, men at vi blir stadig mer forskjellige.

Fra før har vi velstuderte eksempler på blant annet utviklingen av karaktertrekk som redusert hudpigment, øyefarge og