

Klinisk molekylærmedisin: En introduksjon

Dagfinn Aarskog¹, Pål Rasmus Njølstad

*Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus,
5021 Bergen*

Den 26. juni 2000 annonserte Francis Collins på vegne av det internasjonale Human Genome Project og Craig Venter fra det amerikanske firmaet Celera Genomics i en pressekonferanse at kartleggingen av ca. 90% av de ca 3 milliarder basepar som inngår i det humane genom, og som etter dagens anslag koder for et sted mellom 40.000 til 50.000 gener, var fullført. For å markere denne skjellsettende begivenhet i medisins historie var president Bill Clinton tilstede sammen med Tony Blair på storskjerm for å representere det betydelige bidrag fra Sanger-senteret i Cambridge til dette gjennombrudd i medisinsk forskning.

Det Humane Genom Prosjekt ble startet opp i 1990, og målsetningen var opprinnelig at det skulle ta ca. 15 år å kartlegge genomet, dvs. at prosjektet skulle være fullført innen 2005. Nå viste det seg at arbeidet med prosjektet medførte et kraftig incitament til utvikling av ny og forbedret metode og teknologi, og dette resulterte i at oppgaven ble fullført ca. 5 år før det var forventet. Dette sier litt om den eksplosive og akselererende utvikling vi har vært vitne til de siste 10 år innen genetisk og molekylærmedisinsk forskning.

Det er ikke tvil om at dette gjennombrudd på lang sikt vil komme til å revolusjonere også klinisk medisin som det så ofte blir hevdet fra

mange hold. For å sette denne "revolusjon" litt i perspektiv er det nå snart 50 år siden Watson og Crick publiserte den biokjemiske struktur av DNA molekylet, og utviklingen fra den gang til nå kan vel snarere betraktes som en evolusjon enn en revolusjon når det gjelder påvirkning av en klinisk hverdag. Men nyvinningene innen medisinsk genetikk og molekylærmedisin har alt ført til et paradigmeskifte når det gjelder fundamental sykdomsforståelse, og vil få stadig større betydning for diagnostikk, prognose, prevensjon og behandling. Dette kommer i høy grad til syne i medisinsk litteratur og på møter og kongresser, og det er derfor viktig å kunne holde seg oppdatert med nødvendig kunnskap til å kunne følge med. Denne "genetifiseringen" av klinisk medisin gjelder ikke minst innenfor pediatri og endokrinologi. På grunn av mangel på spesialister i medisinsk genetikk, spesielt utenfor regionssykehusene, kreves det også bedre kunnskaper hos pediatere for å kunne gi enklere genetisk veiledning. Det er på denne bakgrunn at vi starter en artikkelserie om klinisk molekylærmedisin i dette nummer av *Pediatrik Endokrinologi*.

I en såvidt rivende utvikling vi nå er inne i, er det vanskelig å angi hva som er dagens status, men en defekt i et eller flere gen er nå påvist i ca. 1.000 genetiske sykdommer og syndromer. For å illustrere omfanget av dette er det til nå klonet gener for 23 syndromiske former for mental retardasjon bare på X-kromosomet. Kloning av et nytt sykdoms-gen er derfor ikke lenger en stor begivenhet, men er selvsagt en nyvinning med krav på interesse. Det knytter seg likevel nå større interesse til å

¹: Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Barneklubben
Haukeland sykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975294
Fax. 55975147
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no

flytte forskningsfronten fra monogenetiske tilstander som kvantitativt bare utgjør lite i forhold, til de store folkesykdommer med multifaktoriell genetisk bakgrunn som diabetes, cancer, kardio-vaskulære sykdommer og psykiatriske lidelser. Ved disse tilstander er multiple gener involvert i et samspill med miljøfaktorer for å fremkalle sykdom. Databanker med genomsekvensen, genetiske markører og singel nukleotid polymorfismer (SNP) har nå lettet arbeide med lokalisering og kartlegging av disse gener og samspillet mellom dem.

Vi er nå inne i den postgenomiske æra der forskningen tar sikte på å identifisere funksjonen av proteinene som blir kodet av de forskjellige gener. I analogi med genomics blir denne gren av molekylærmedisinen nå benevnt som proteomics, og det er store forventninger til at nyvinninger på dette feltet skal føre til nye former for behandling og medikamenter. For å fremme det Humane Genom Prosjekt ble det opprettet en internasjonal Human Genome Organisation (HUGO), og på tilsvarende vis har vi nå fått en internasjonal Human Proteome Organisation (HUPO).

De største forventninger har knyttet seg til mulighetene for genterapi, ikke minst fra media, og det er derfor ikke så underlig at det nettopp her har kommet skuffende tilbakeslag. Vanligvis assosieres genterapi med behandling av monogene sykdommer og da med muligheten for å sette et friskt gen inn i en målcelle eller et målorgan. De største problem har vist seg å være å finne en egnet vektor til å føre genet inn i målcellen og dernest å opprettholde effekten over tid. Svekkede retro- og adenovirus har vært mest brukt som vektor, og den største utfordring har vært å hindre utvikling av immunrespons mot vektor-virus. I et tragisk tilfelle for et år siden døde også en pasient av en infeksjøs komplikasjon 2 dager etter en intrahepatisk injeksjon av en adenoviral-vektor for et ornithin transcarbamylase gen. Dette tilfelle fikk stor medieoppmerksomhet, og har ført til skjerpelse av forsøksprotokoller. Genterapi kommer etter alt å dømme til å være eksperimentell behandling i lang tid fremover, men selve konseptet som innebærer en helt ny tilnærming for helbredelse av mange livstruende og kronisk invalidiserende sykdommer, er innenfor mulighetenes ramme, og er derfor vel verd fortsatt forsknings innsats.

Et annet resultat av gjenforskningen har vært at den har fremskaffet kunnskap og teknologi for utvikling av nye medikamenter. Gode eksempler på dette er utvikling av rekombinant veksthormon og erythropoietin. Mens behandling av bakterielle infeksjoner opplevde et paradigmeskifte ved introduksjonen av antibiotika i 40- og 50-årene, har behandlingen av virusinfeksjoner ligget etter. Sekvensering av genomet for mange virus har imidlertid nå ført til en dypere forståelse for hvordan virus fremkaller sykdom, og dermed større mulighet til å utvikle mer spesifikke antivirale medikamenter. De samme kunnskaper har også vært anvendt til å utvikle nye og forbedre gamle vaksiner mot virus sykdommer.

Klinisk molekylærmedisin spiller alt nå en betydelig rolle for sydomsforståelse, diagnose og behandling i pediatrik endokrinologi og dysmorfologi. Det er nok å nevne tilstander med forstyrrelser i hypothalamus – veksthormon aksen, forstyrrelser i kjønnsdifferensieringen eller i syntese, effekt og metabolisme av steroid hormoner. Det er ikke lett å overskue hvilke dimensjon dette etterhvert vil få i klinisk praksis, men man trenger ikke være stor spåman for å forutsi at den vil bli stadig større.