

Genetikens möjligheter i jakten på dyslexigener

Gunnar Bjursell

Inom det stora kartläggningsprojektet av människans gener har tekniker utvecklats, som möjliggör att gener också för komplexa sjukdomar kan isoleras och deras funktioner analyseras. Projektet har redan resulterat i att alla människans gener finns isolerade och går att finna i för allmänheten tillgängliga databaser. Inom den kliniska genetiken fokuseras på att koppla någon eller några av dessa gener till en speciell sjukdom eller egenskap. Metoder för denna kopplingsverksamhet finns utvecklade och lyckad genidentifiering inom komplexa sjukdomar (beroende på flera gener i samverkan med miljö) exemplifieras. Den aktuella situationen för samspelet mellan genetik och dyslexi redovisas.

Gunnar Bjursell är professor i molekylär biologi vid Göteborgs universitet. Hans forskargrupp har isolerat ett tjugotal unika gener med fokus på sådana, som är involverade i lipidmetabolismen (fettomsättningen) hos människan och som är av betydelse för att förstå bakomliggande orsaker till atheroscleros (åderförkalkning) samt fetma.

Astmagener - ett gott exempel

Tristan da Cunha är en liten vulkanö mitt i "The roaring forties" med 300 innevånare. Ungefär en tredjedel av befolkningen, som präglas av stark inavel, lider av astma. För några år sedan kom en kanadensisk genetiker, Noe Zane, till ön och började samla blodprov och samla in data om vilka som led av astma och vilka som var friska. Väl hemma i Kanada startade han med den moderna genteknikens hjälp en jakt efter de gener, som orsakade astman hos Tristanbefolkningen och kan nu rapportera om två huvudgener och några gener som svagare bidrar till sjukdomsutvecklingen.

Detta är ett paradexempel på hur modern forskning kan ta sig an svåranalyserade sjukdomar, som beror på ett flertal gener i samverkan med miljöfaktorer. Att detta blivit möjligt står att finna i utvecklingen inom det s k "Humana Genomprojektet" vars syfte är att är att sekvensera hela den mänskliga arvsmassan samt att

identifiera de ingående generna. Tanken är, att när denna information föreligger, skall man kunna bestämma de egenskaper hos människan, som de enskilda generna, ofta i samverkan, ger upphov till. Därmed skulle man också kunna detektera, när avvikelser från det vanliga mönstret föreligger, vilket kan innebära s k genetisk sjukdom eller risk för att utveckla sjukdom. Vidare kommer man att få kunskap om hur miljömässiga faktorer samverkar med och påverkar de genetiska egenskaperna, alltså samverkan mellan arv och miljö. Eftersom endast ca 5% av vår arvsmassa utgörs av funktionella gener, har man koncentrerat sig på att få dessa isolerade och sekvensbestämda. Detta arbete har i princip slutförts och därmed föreligger redan i dag möjligheter att identifiera egenskaperna hos alla människors gener.

Genomprojektet

Hur kom det sig att detta projekt kom till stånd? Alltsedan man för drygt 50 år sedan kunde identifiera DNA som den kemiska molekylen, som förmedlar de ärftliga egenskaperna, har intresset för hur informationen lagras och utnyttjas varit ett centralt tema i all biologisk forskning. Dock fanns det tills för ca 20 år sedan tekniska begränsningar, som omöjliggjorde en analys av DNA molekylers informationsinnehåll (DNA-sekvens). Vid den tidpunkten kunde dock en mängd vetenskapliga resultat inom framför allt den biokemiska och mikrobiologiska sfären sammanvävas, vilket gav upphov till den s k gentekniken. Det är dock intressant att notera, att resultaten var för sig inte syftade till att utveckla den gentekniska metoden utan hade som mål att exempelvis förstå hur antibiotikaresistenta bakterier uppstår. Man kan alltså dra en rät linje från Flemings arbete i laboratoriet på tjugotalet, som gav upphov till penicillin, till dagens avancerade gentekniska forskning, som redan har lett till att människans alla gener är identifierade. Eftersom stora datamängder måste lagras och hanteras i s k databaser, har utvecklingen inom området varit helt beroende på den samtida explosionsartade utvecklingen inom datateknologin. Forskningens vägar flätas ihop och är sannerligen inte lätta att utstaka i förväg.

Projektet resulterade i en mycket omfattande satsning, som har utvecklats i Nordamerika, Europa och Japan

Det humana genomprojektet sjösattes i slutet av 80-talet och fick genast status som "Big Science", innebärande uppbyggandet av ett nätverk av forskargrupper samt fördelning av arbetsuppgifter. Projektet kom att kritiserats dels av denna anledning genom att forskningen ej blev projekt driven, dels genom att stora resurser skulle behöva omfördelas inom det biologiska fältet. Kritikerna påpekade också, att behovet av djurmodellsystem var stort och att dessa arters arvsmassa parallellt också behövde sekvenseras. De etiska aspekterna var också uppenbara och behövde studeras för att projektet skulle få starta. Sammantaget resulterade projektet i en mycket omfattande satsning, som har utvecklats i såväl Nordamerika, Europa och Japan. Årligen hålls ett stort antal kongresser av allmän eller specifik karaktär, där det specifika exempelvis kan handla om olika gener lokaliserade till en specifik kromosom och deras egenskaper.

En annan för projektet mycket pådrivande faktor har varit läkemedelsindustriens stora intresse. Man har exempelvis köpt in forskargrupper för att producera gensekvenser, vilka lagts in i databaser för en framtida patenteringsmöjlighet. Konkurrerande företag har i stället valt en annan väg, som inneburit, att man stöttat forskargrupper, som offentliggör gensekvenser med stor hastighet och därmed möjliggör patenteringsmöjligheter av gensekvenser. Denna marknadsmässiga hantering av gensekvenser har resulterat i att genomprojekt i detta avseende är flera år före planen, och att man redan i dag har isolerat alla människans gener. Dessa går nu att finna i databaser, som är tillgängliga för allmänheten. Har man tillgång till Internet kan man exempelvis genom att söka på "Human Genome Centers" sitta i sin kammare och se hur nya gensekvenser oupphörtligt strömmar in.

Som nämnts har projektet också i sig mycket tydligt visat på behovet av djurmodeller för att studera biologiska processer av relevans för och förståelse av mänskliga sjukdomar. Den likhet vad gäller basala biologiska processer som råder mellan olika arter har resulterat i att man dels kan utnyttja kunskaper om effekten av muterande gener hos exempelvis mus eller bananflugor och därmed leta efter motsvarande effekter hos män-

niska, dels att man kan skapa modeller av mänskliga sjukdomar i exempelvis ett djur. Förutom för ett antal vira och bakterier har den totala DNA sekvensen för jästsvampen bestämts, vilket innebär att den första organismen med en cellulär organisation som liknar den hos människan kan analyseras i minsta detalj.

Genernas uppbyggnad och funktion

Vad är det då för information som finns i dessa databaser? DNA är uppbyggt som en lång spiraliserad molekyl av byggstenar som kallas C, G, A, T och det är mängden och ordningen av dessa som utgör informationsinnehållet. Längden på DNA hos en organism anges ofta i antalet baser och varierar från några tusen baser i en följd hos vira till flera miljoner hos högre organismer. Exempelvis har människan DNA molekyler i varje cell, som totalt motsvarar 3 miljoner baser. Det motsvarar en längd av ca 2 meter i varje cell, som i sig endast är några miljontedels meter i diameter; packningsproblematiken är ju uppenbar. I den befruktade äggcellen, liksom i den fullvuxna kroppens alla celler, finns denna DNA molekyl uppdelad på 46 kromosomer. Hälften av kromosomerna kommer från pappans spermie och den andra hälften från mammans ägg. Denna omkombination av kromosomer och därmed arvsanlag vid befruktningen är upphovet till den stora variabilitet, som uppvisas i den mänskliga populationen och gör att varje individ har en unik uppsättning av arvsanlag. Den befruktade äggcellen börjar därefter att dela sig och för varje celldelning kopieras DNA molekylen och fördelas lika mellan de båda nybildade cellerna. Härigenom kommer alla celler i kroppen (flera hundra tusen miljarder) att innehålla samma arvsmassesammansättning. Detta innebär, att alla celler i kroppen i sin arvsmassa har information för alla kroppens biokemiska funktioner. Exempelvis finns i de celler som utgör hårroten information för de ärftliga egenskaper (gener) som är karakteristiska för levercellen. Härav förstår man genast, att om en människa lider av en leversjukdom som orsakats av defekta gener, kan dessa defekta gener analyseras i hårrotceller. Alltså är provtagningen för en genanalys skäligen enkel: några hårstrån eller ett blodprov räcker.

Genom ovan förda resonemang förstår man också,

Alla celler i kroppen har i sin arvsmassa information för alla kroppens biokemiska funktioner

att eftersom alla kroppens celler av ca 300 olika typer (muskelceller, nervceller, blodceller etc) innehåller samma arvs massa som den ursprungliga äggcellen, så finns också informationen om dessa olika celltyper i denna DNA molekyl. Processen, då efter en celldelning två olika celler bildas, kallas celldifferentiering och beforskas nu med hög intensitet. Detta har givit upphov till en kategorisering av gener i en typ av hierarki, som innebär att vissa gener styr andra gener, som i sin tur reglerar andra gener o s v. Vad man bl a funnit är, att ju högre upp i hierarkin man kommer, desto mer konserverade är generna och mekanismerna också mellan helt olika organismer. Härigenom studeras exempelvis nervsystemets uppbyggnad kanske mycket bättre i enkla organismer såsom nematoder och fiskar jämfört med människan.

Efter den stora upptäckten av J. Watson och F. Crick 1953 av DNA molekylen struktur föll många pusselbitar på plats, dels förstod man hur den för alla livsprocesser fundamentala DNA kopieringsprocessen kunde ske och med stor precision, dels fann man sambandet mellan de makromolekyler som finns i alla levande organismer. Detta samband innebär, att DNA är bärare av arvet (informationen) och att dess släkting RNA molekylen är en förmedlare av genbudskapet till ett maskineri som syntetiserar proteinmolekyler (äggviteämnen, en gen ger upphov till ett protein). Det är framför allt dessa proteiner som förmedlar funktioner och egenskaper och som bygger upp vår kropp och reglerar alla de biokemiska processer som hela tiden pågår och håller kroppen vid liv. Variationer i gener, som kan uppstå antingen via mutationer eller i samband med bildandet av könsceller, ger också upphov till variationer i proteinernas sammansättning. Härigenom skapas den variabilitet, som vi ser hos människan. Vissa är blåögda, andra brunögda, vi har olika hudfärg, ser olika ut och fungerar "inombords" också på något olika sätt trots den stora likhet som råder mellan alla människor.

Ibland har dock dessa mutationer mindre gynnsamma effekter och kan orsaka att individer lider av blödersjuka, danssjuka (chorea Huntington), cystisk fibros etc. Det är inte endast dessa relativt sällsynta genetiska sjukdomar, som kan förklaras av genetiska mutationer utan också våra folksjukdomar, såsom åderförkalkning, cancer och diabetes. Det kan heller inte ha undgått någon att märka, att även en sådan sjukdom som Alzheimer, som tidigare endast klassades som senilitet, nu delvis kan förklaras genom en genetisk predisposition. Här ser vi också ett särdrag hos den genetiska

Människans arvs massa beräknas innehålla ca 100.000 gener, var och en med särskild funktion

diagnostiken; även om Alzheimersjukdomen inte utbryter förrän i 50-60-årsåldern kan predisposition diagnosticeras redan hos fostret, den nyfödde eller hos blivande föräldrar, och fortfarande, spåras genom analys av DNA isolerat från några hårstrån.

Genkartläggning

Människans arvs massa beräknas innehålla ca 100.000 gener, var och en med särskild funktion. Alla dessa gener finns som nämnts redan isolerade och är helt eller delvis sekvensbestämda. Hur kan man då bestämma vilka egenskaper dessa gener har via sina proteiner? Här spelar den klassiska genetiken en central roll med sina begrepp som recessiv-, dominant-, könsbundet-arv etc. I vissa familjer finns en genetisk sjukdom hos flera av släktingarna och en analys både i djupled: far- och morföräldrar, eller på bredden: syskon, kusiner etc kan för en genetiker avslöja flera egenskaper hos den eller de gener som kan vara inblandade i sjukdomen. För att kunna identifiera denna gen insamlas oftast blod från medlemmarna av dessa familjer och DNA isoleras. En stor del av HUGO projektet har syftat till att utveckla metoder och tekniker, som möjliggör en sådan identifikation. Den mest använda tekniken bygger på att man har kunnat hitta s k markörer, som är spridda över vår arvs massa och som automatiskt kan identifieras.

Genom en sådan analys av friska respektive sjuka familjemedlemmar kan man se om exempelvis alla sjuka alltid har samma markör för en viss plats på kromosomen eller ej. En analys av detta slag tar ofta ej mer än något år att genomföra för ett medelstort laboratorium, vilket innebär, att man regelbundet i dag i den vetenskapliga litteraturen redovisar var på kromosomen en viss sjukdoms gen kan vara belägen. Precisionen med denna teknik är dock inte tillräckligt stor för att man därigenom skall kunna identifiera den enskilda genen utan sökandet efter *gener* kräver en ny typ av teknik. Oftast har man att välja mellan kanske upp till 100 gener inom det område som man har identifierat. Det som till slut blir avgörande för att knyta en viss gen till en viss sjukdom är att alla gener hos de sjuka individerna genom en sekvensanalys uppvisar avvikelser från den normala sekvensen av C,A,G,T som finns hos friska individer. Denna typ av genanalys kommer med stor san-

enolikhet att leda till att kanske upp till 10.000 potentiella sjukdomsgener har identifierats före år 2000 och kommer att utgöra en viktig bas för såväl diagnostik som terapiutveckling.

Genom den nya gentekniken och därmed kunskapen om våra gener och deras egenskaper kan vi nu börja förstå orsakssammanhangen mellan arv och sjukdom. Härigenom inspireras givetvis läkemedelsindustrin att söka upp nya vägar för att ta fram läkemedel med mer specifika effekter, lägre biverkningsgrad och individorienterade både vad gäller typ av preparat och dosering. Hela spektrat av mänskliga sjukdomar kommer att analyseras på detta sätt. Dock uppvisar detta spektrum stor variation vad gäller komplexitet. I de enklare fallen, så som monogena sjukdomar, är i huvudsak endast en gen och därmed ett protein inblandat. Ett klassiskt exempel är dvärgväxt, som beror på en defekt gen vad gäller produktion av tillväxthormon. När en sådan defekt har konstaterats, kan tillväxthormon ges så att tillväxten normaliseras. Dock krävs också en sådan relativt "enkel" behandling mycken kunskap om bl a dos och intervall av injektioner.

De stora folksjukdomarna såsom cancer, åderförkalkning och diabetes är dock av en annan karaktär. Här finns ett tydligt samspel mellan arv och miljö. Vidare utbryter de ej förrän i 50-årsåldern eller senare och uppvisar ej en enhetlig sjukdomsbild. Samspelet mellan kliniker och genteknologer är därför mycket viktig när det gäller analys av dessa sjukdomar. Klinikerns roll är bl a att utveckla differentialdiagnostik för att kunna gruppera patienter och för att kunna förenkla analysen. Genteknologen kan svårigen analysera effekten av ett flertal gener utan måste arbeta reduktionistiskt: en gen i taget.

Åter visar det sig att djurmodeller är mycket viktiga för att förstå komplexa samspel. Det finns tillgång till exempelvis råttor, som utvecklar både fetma och diabetes, men det nya momentet som tillkommit med genteknikens utveckling är att gener i en cell eller ett djur kan manipuleras och ge upphov till sjukdomsmodeller. Tekniken går i korthet ut på att i provröret förändra genens DNA-sekvenssammansättning och därefter med stor precision utbytes den av människan förändrade genen mot den normala. Genom denna så kallade transgen-teknik har hittills tusentals möss producerats med förändrade gener och därmed förändrade egenskaper. I detta sammanhang kan också nämnas, att man också helt kan eliminera gener från en organism, vilket ger en mängd ny information om den enskilda genens betydelse.

Under den senaste tioårsperioden har ett flertal rapporter publicerats som tyder på förekomsten av gener som disponerar för dyslexi

Dyslexigenetik

Under den senaste tioårsperioden har ett flertal rapporter publicerats, som tyder på förekomsten av gener som disponerar för dyslexi. Tre kromosomer har varit inblandade, nämligen 1, 6 och 15 (1,2,3) med förslag om att nedärvningen i en familj verkar vara autosomalt dominant. För en översikt av de metoder som kan användas vid en sådan analys refereras till ex. Lander and Schork (4) och Risch (5).

Man får förmoda att liksom för astma, schizofreni och Alzheimer kännetecknas dyslexitillståndet av polygeni (flera gener) samt komplexitet (samverkan med miljöfaktorer). I fallet med astma kunde man genom att finna en isolerad befolkning med hög grad av inavel genast lokalisera ett antal gener, som nu kan isoleras och vars funktioner kan bestämmas. Ett annat land vars befolkning kännetecknas av genetisk isolation är Finland. Vissa områden har en hög frekvens av en speciell sjukdom, ex åldersdiabetes eller schizofreni, och individer där bidrar nu med enkla blodprov för att forskare ofta i omfattande internationella samarbeten skall kunna isolera inblandade gener. Även i Sverige finner vi ofta en hög lokal ansamling av en speciell sjukdom, och när en sådan situation föreligger, uppstår omedelbart en möjlighet att kunna finna den eller de gener, som är inblandade. Ett annat och besläktat sätt att arbeta på är att identifiera familjer, som i flera generationer uppvisar förekomsten av friska eller sjuka individer. Även vid ett sådant tillfälle finns det möjlighet att med genetiska analyser identifiera den inblandade genen. Ytterligare möjligheter finns i tvillingmaterial. Här utgör det så kallade svenska tvillingregistret en unik möjlighet att erhålla prover för de genetiska analyserna.

Att man trots stora ansträngningar ännu inte kunnat klarlägga genetiken bakom ett flertal komplexa sjukdomar tror jag i hög grad beror på feldiagnostik. Olika typer av ex schizofreni har förts till samma grupp, och individer som bär på sjukdomsgenen men ännu ej har manifesterade symptom har klassificerats som friska. Eftersom kartläggningsdelen bygger på sannolikhetsberäkningar, innebär varje klinisk feldiagnostik, att den genetiska analysen blir mycket osäkrare.

Vad gäller dyslexi kan man lätt inse, att alla ovan

Vid dyslexi föreligger många förhållanden; den familjära ansamlingen över flera generationer, den lokala ansamlingen samt svårigheter med diagnostik av affekterade respektive bärare med bristfällig penetrans

nämnda förhållanden föreligger, nämligen den familjära ansamlingen över flera generationer, den lokala ansamlingen samt också svårigheter med diagnostik av affekterade respektive bärare med bristfällig penetrans. Eftersom dyslexi kännetecknas av komplexitet, kommer säkert också s k non-parametriska metoder (4) att komplettera de vanliga Mendelska kopplingsanalyserna. Detta angreppssätt har visat sig vara fruktbart, då det gäller att kartlägga gener för ex typ I diabetes.

Det gäller således, att lägga stor kraft på utveckling av differentialdiagnostiska metoder innefattande bedömning av ex penetrans, expressivitet och könsfördelning. Den familjära och lokala ansamlingen ger goda förutsättningar; i sådana fall kan man anta att endast ett fåtal gener är inblandade, vilket underlättar den genetiska analysen. Det svenska tvillingregistret kan vara värt att analysera med avseende på dyslexi och kan ge värdefullt material för genidentifiering. Eftersom de genetiska sökmetoderna är välutvecklade kan man konstatera, att svårigheterna framför allt står att finna i insamlandet av ett kliniskt välkaraktiserat material.

Framtiden

Sammantaget är det uppenbart, att kraftfulla tekniker har utvecklats för att analysera samspelet mellan arv och avvikelse (sjukdom). En grund för detta angreppssätt utgörs av HUGO-projektet med dess sekvensinformation. Det nya arbetssättet innebär, att vi går från en *deskriptiv* verksamhet till analys av *funktion och mekanismer*, vilket leder till förståelse av biologiska processer samt därmed inte minst möjligheter att styra och påverka, bl a genom den nya generationens läkemedel.

Ovan har samspelet mellan arv och miljöfaktorer berörts och även för analys av detta förhållande kommer HUGO-projektet att bidra starkt. Hittills har miljöpåverkan analyserats genom olika typer av epidemiologiska studier innefattande subpopulationer och ibland även enägstvillingar och adopterade barn. Stu-

dier av denna karaktär ledde under sjuttioalet till en omsvängning från den övertro som fanns vad gäller betydelsen av miljöfaktorer till en klar identifiering av arvets betydelse, icke endast för sällsynta sjukdomar och egenskaper utan för våra folksjukdomar. Gentekniken har ju entydigt visat att vi, trots stor likhet mellan individer, föds som unika individer med unika förutsättningar till ett långt, friskt liv eller dess motsatser. Med detta synsätt följer också, att vi har ett unikt samspel med miljöfaktorer, d v s även om det generellt sett är farligt att röka kommer det att visa sig, att farligheten varierar beroende på den genetiska konstitutionen. För att klarlägga detta samband måste framtidens epidemiologiska undersökningar också innefatta en genetikkomponent för att på samma sätt som ovan beskrivits för analys av folksjukdomar kunna klarlägga vilka genetiska faktorer, som ökar resp. minskar risken för att "drabbas" av en miljöfaktor. Med andra ord: för att förstå miljöfaktorernas betydelse för vår hälsa måste först genetiken klarläggas.

Jag har medvetet valt att inte diskutera de etiska frågeställningar, som i dessa gendiagnostiska sammanhang alltid föreligger. Den omfattande debatt som finns vad gäller sådana frågor, samt förekomsten av etiska diskussionsgrupper med representanter från olika personalkategorier, handikapporganisationer och allmänhet bådär gott för ett adekvat användande av modern diagnostik och terapi. Min övertygelse är dock, att ju mera vi känner till om samspelet mellan arv och miljö, ju mera kommer människan också att ta ett allt fastare grepp om miljöfaktorer för att därigenom kunna skapa ett för mänsklig hälsa bättre samhälle.

REFERENSER

1. Smith SD, Kimberling WJ, Pennington BF, Lubs HA (1983): Specific reading disability: Identification of an inherited form through linkage analysis. *Science* 219:1345-47.
2. Rabin M, Wen XL, Hepburn M, Lubs HA, Feldman E, Duara R (1993): Suggestive linkage of developmental dyslexia to chromosome 1p34-p36. *Lancet* 342:178.
3. Fulker DW, Cardon LR, DeFries JC, Kimberling WJ, Pennington BF, Smith SD (1991): Multiple regression analysis of sib-pair data on reading to detect quantitative trait loci. *Reading and Writing* 3:299-313.
4. Lander ES, Schork NJ (1994): Genetic dissection of complex traits. *Science* 265:2037-48.
5. Risch NJ (1994): Mapping genes for psychiatric disorders. In: Gershon ES and Cloninger CR (ed). *Genetic approaches to mental disorders*. Am Psychiatric Pr, Washington, DC p47-61.