

Studier af den genetiske variation giver gennembrud i forståelsen af en række hyppige sygdomme

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Cand.scient. Ditte Demontis, professor Thomas G. Jensen & professor Anders D. Børglum

Genforskningen er midt i en revolution. En teknisk revolution der har løftet sløret for en langt større DNA-variation mellem mennesker end før antaget og gjort det muligt at identificere gener, der er involveret i komplekse arvelige sygdomme. Nye automatiserede teknikker har fået prisen på DNA-sekventering til at falde drastisk. Seks humane genomer er indtil videre blevet sekventeret, og nye sekvenser kommer til dagligt. Det forventes, at et fuldt genom kan sekventeres på få dage for blot 5.000 kr. inden for de nærmeste år.

Variation i genkopier

Ved analyser af de nye sekvenser har man overraskende fundet, at en stor del af den genetiske variation imellem mennesker skyldes variation i antallet af kopier af et område i genomet, såkaldt *copy number variation* (CNV). Det estimeres, at cirka 22 procent af variationen i det humane genom skyldes CNV, og at den resterende del af variationen hovedsageligt kan tilskrives punktmutationer eller *single nucleotide polymorphisms* (SNP'er) [1]. CNV opstår ved at korte eller længere stykker DNA byttes rundt, tabes eller duplikeres i et individs genom, hvilket kan resultere i, at genfunktioner ændres [2]. CNV kan vise sig at være grundlaget for flere sygdomme, da sandsynligheden for, at genduplikation eller tab vil påvirke

den ene procent af genomet, der er kodende, er langt større end påvirkningen fra en punktmutation [2]. Resultater har allerede vist, at CNV har en væsentlig betydning for udvikling af for eksempel autisme og skizofreni [3, 4].

Single nucleotide polymorphism-variation

Inden for de seneste to til tre år har de nye genotypnings-teknikker gjort det muligt at identificere gener ikke bare for »klassiske« monogene arvelige sygdomme, men også for komplekse, multigene sygdomme såsom diabetes, hjerte-kar-sygdomme, kræftsygdomme og psykiatriske lidelser.

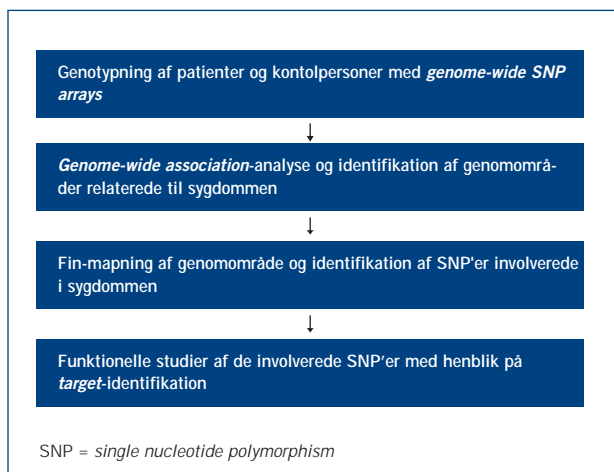
Det første teknologiske skridt var færdiggørelsen af det komplette humane genom i 2001. Næste skridt var HapMap-projektet, hvis formål var at fastlægge sammenhængen mellem godt tre millioner SNP'er i fire populationer. Resultatet var en identifikation af omkring 500.000 SNP'er, der repræsenterer det meste af den genetiske variation i det humane genom [5]. Identifikationen af disse SNP'er har dannet grundlaget for nye *genome-wide SNP arrays*, der har gjort det muligt at genotype tusinder af personer og identificere baggrunden for sygdomme, der er forårsaget af multiple gener ved såkaldte *genome-wide association studies* (GWAS) (Figur 1). P.t. (december 2008) er der udført 220 GWAS, som har ført til et gennembrud i forståelsen af ætologi og molekylære mekanismer for en række hyppige sygdomme. Flere gennembrud forventes i de kommende år med analyse af større patientgrupper, gen-gen- og gen-miljø-interaktioner samt ved anvendelse af de nye sekventeringsteknikker.

De nye DNA-teknikker vil uden tvivl forsyne os med uanede mængder af data i fremtiden. En væsentlig udfordring vil blive at håndtere disse data både statistisk, etisk og i en integreret funktionel kontekst.

Korrespondance: Ditte Demontis, Institut for Human Genetik, Bartholin Bygningen, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C. E-mail: ditte@humgen.au.dk
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Levy S, Sutton G, Ng PC et al. The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol* 2007;5:2113-44.
2. Korbel JO, Kim PMK, Chen X et al. The current excitement about copy-number variation: how it relates to gene duplications and protein families. *Curr Opin Struct Biol* 2008;18:366-74.
3. Lupski JR. Schizophrenia: Incriminating genomic evidence. *Nature* 2008; 455:178-9.
4. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007;316:445-9.
5. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008;118:1590-1605.



Figur 1. Workflow i genome-wide association-studies.