

Genomisk medicin og microarray-teknologi

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Professor Finn Cilius Nielsen & professor Torben Falck Ørntoft

Kortlægningen af den humane DNA-sekvens lagde fundamentet for megen ny genomteknologi, som har bragt biomedicinsk forskning og patientdiagnostik meget langt. Tænk, hvis man som læge kunne få det enkelte menneskes DNA-sekvens eller patologiske genekspressionsmønster og havde tilstrækkelig viden om proteiners og andre molekylers interaktioner til, at man kunne omsætte resultatet til en sikker diagnose og en virksom behandling. Selv om vi ikke er der helt endnu, er vi godt på vej. Klinisk biokemi har taget den genomiske medicin til sig og er langt i implementeringen af *microarrays* til klinisk anvendelse (Figur 1).

DNA-*microarrays* er kort fortalt en ordnet række af syntetiske DNA-strenger, der svarer til en given gensekvens, der kan binde en mærket komplementær RNA- eller DNA-streng. Isoleres RNA henholdsvis DNA fra celler eller væv, kan man på en gang bestemme genudtryk inklusive splejningsvarianter eller mere end 1 mio. forskellige genomiske sekvensvariation og kopitalsvariationer [1].

RNA-ekspressionsanalyser (transkriptomanalyser) benyttes i kliniske sammenhænge primært som et redskab til klassificering af en patologisk proces. I stedet for at se med det blotte øje eller måske et enkelt antistof, får man et billede af de RNA, der udtrykkes, og et bestemt sæt af transkripter benyttes til at stille diagnosen med. Der er lavet et utal af retrospektive analyser, som på en overbevisende måde har påvist metodens anvendelighed til præcist at klassificere f.eks. tumorer med [2]. I de fleste tilfælde finder man nye undergrupper af sygdommene, helt i overensstemmelse med den kliniske er-

faring, at patienterne som regel er heterogene, selv om de klinisk sættes i samme bås.

Microarrays til undersøgelse af enkelt nukleotidvariationer, *single nucleotide variations* (SNP) blev oprindeligt udviklet til associationsstuder for at kortlægge sygdomsgener. I et stort studie fra The Wellcome Trust kortlagde man for nylig 500.000 SNP hos 14.000 syge og 3.000 raske personer [3]. Man lokaliserede genområder, der disponerer for f.eks. type 2-diabetes, bipolær lidelse eller inflammatorisk tarmsygdom, hvilket på en kraftfuld måde demonstrerede metodens styrke. Brug af SNP-*arrays* har også vist sig at være en fantastisk fin metode til kromosomundersøgelser. Fordelen er, at man i et slag ser på hele genomet, og at opløseligheden er meget høj. Variationer i kopital har vist sig at have stor betydning for forskellen mellem os mennesker. Derudover tyder meget på, at det også spiller en væsentlig rolle ved mange almindeligt forekommende sygdomme.

Microarray-analyser er forbundet med meget store datamængder, som på en effektiv måde skal beregnes og omsættes til brugbare resultater. Der er brug for personale, som kan håndtere data og programmere samt navigere imellem de databaser, som er koblet til genomdataene, og ikke mindst omsætte resultaterne til relevant biologisk information. Klinisk biokemi vil med andre ord gerne byde bioinformatikere varmt velkommen i vores speciale. Vi har brug for jer.

Med implementeringen af *microarrays* og snart andre »globale« geneteknologier som f.eks. genomsekventering bevæger vi os mod det naturlige mål for klinisk biokemi: at kunne levere en individualiseret, præcis og informativ diagnostik til den behandlende læge. De første to personlige genomer er lagt ud til offentligheden, og mon ikke det bliver muligt at analysere hver enkelt patients komplette genomsekvens. Om vi kan tolke resultatet, er naturligvis en anden sag, men også bioinformatik og systembiologi bevæger sig hurtigt fremad. Klinisk biokemi er et naturligt hjemsted for udviklingen på hospitalerne, og vi ser frem til udfordringen.

Korrespondance: Finn Cilius Nielsen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: finn.cilius.nielsen@rh.hosp.dk

Interessekonflikter: Torben Ørntoft er medejer af microarray-servicefirmaet AROS Applied Biotechnology A/S

Litteratur

1. Trevino V, Falciani F, Ha Barrera-Saldana. DNA microarrays: a powerful genomic tool for biomedical and clinical research. *Mol Med* 2007;13:527-41.
2. Dyrskjot L, Thykjær T, Kruhøffer M. et al. Identifying distinct classes of bladder carcinoma using microarrays. *Nat Genet* 2003;33:90-6.
3. The Wellcome Trust. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.

Figur 1. Påvisning af genekspressionsmønstre eller kromosomforandringer ved hjælp af *microarrays* kan anvendes til diagnostik og bedre klassifikation af kræft og mange andre sygdomme. Implementering af teknologien i klinikken er en af klinisk biokemis vigtigste opgaver i de kommende år, og specialitet er godt rustet med *microarray*-faciliteter på Odense Universitetshospital, Rigshospitalet og Århus Universitetshospital, Skejby.

