

Mendelsk randomisering

Dansk Epidemiologisk Selskab

Professor Jørn Olsen & afdelingslæge Ane Marie Thulstrup

Det kan lyde underligt at fremhæve *Gregor Mendels* love som et videnskabeligt gennembrud for epidemiologi i 2004. Han beskæftigede sig med arvegangen for ærten, *pisum sativum* i et kloster i Brno. Epidemiologi beskæftiger sig med folkesundhed. Ærter er højst noget, vi anbefaler befolkningen at spise seks gange om dagen.

De fleste epidemiologiske studier kan ikke presses ind i randomiserede forsøg. Vi kan ikke trække lod om hvem, der skal ryge, blive fattige eller udsættes for hormonforstyrrende faktorer, have usunde arbejdsforhold, eller bo tæt på sendemaster. Vi observerer, hvad folk gør, og studerer de helbredsmæssige konsekvenser. Det har ført til, at nogen tror, at epidemiologi er synonym med ikkeeksperimentelle studier. Det er ikke tilfældet. Epidemiologer gennemfører randomiserede forsøg, og nogle af disse viser, at man skal være forsigtige med for håndfaste konklusioner; sammenhænge kommer i alle afskygninger, og kun en del af dem er årsagsbetingede. Antioxidanter beskytter måske ikke mod cancer, og hormonbehandling af klimakterielle gener beskytter måske ikke mod hjerte-kar-sygdomme, som observationelle studier viste. Nogle af de store forskningsmæssige udfordringer er, at vore vaner er tæt korrelerede og styres af sociale, kulturelle og politiske forhold. Det er vanskeligt at udpege en enkelt årsag i komplekse årsagsvirkningssystemer.

Det er her, at *Mendel* måske kan hjælpe os, fordi *Mendels* første og anden lov fortæller, at vi er randomiserede ved konceptionen, og arvelige faktorer bestemmes af par af gener, der adskilles under gametdannelsen, og gendannes i zygoten. Denne kombination af gener fra manden og kvinden sker uafhængigt (randomiseret) af andre gener (medmindre de ligger

tæt på samme kromosom). Hvordan kan epidemiologer nu udnytte denne mendelske randomisering til at underkaste vore hypoteser en kritisk vurdering? Det illustreres lettest med et eksempel:

Resultaterne af talrige studier tyder på, at et moderat alkoholforbrug blandt midaldrende mænd kan nedsætte deres risiko for hjerte-kar-sygdomme, og danske epidemiologer har bidraget flittigt til denne litteratur. Alkoholvaner er tæt forbundet med andre vaner, såsom kostvaner. Den fundne effekt kan skyldes kostvaner eller sociale kår mere end forbruget af alkohol. Den type metodeproblemer kan være svære at løse med de nuværende teknikker.

Alkoholens nedbrydning foregår med forskellig hastighed, hvilket bl.a. styres af genetiske faktorer. Efter *Mendels* princip er vi ved fødslen randomiserede til at nedbryde alkohol hurtigt eller langsomt. Sammenholder vi nu personer med samme alkoholforbrug og ser på hjerte-kar-sygeligheden blandt dem, der nedbryder alkohol langsomt, og dem, der nedbryder alkohol hurtigt, så ville vi forvente, at de, der nedbryder alkohol langsomt, har lavere hjerte-kar-sygelighed. Denne sammenligning foretages udelukkende baseret på metabolismegenerne, der må formodes at være uafhængige af andre levevaner og sociale kår, og vi er derfor tættere på det randomiserede eksperiment, fordi vi nu sammenligner genotyper og ikke grupper udvalgt efter deres alkoholforbrug. Sådanne analyser tyder på, at alkohol i beskedne mængder har en gunstig effekt på biokemiske risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme.

Princippet om at bruge *Mendels* randomisering kan anvendes i en lang række andre sammenhænge, hvor der er en kendt sammenhæng mellem en bekendt genotype og en fenotype, der repræsenterer en vigtig biomarkør for sygdommen. Effekten af folinsyrer, homosystin og kolesterol er f.eks. undersøgt med disse teknikker.

Vigtige gen-miljø-interaktioner i sygdomsætiologien er identificeret, men disse fund har været meget færre end forventet. Genetiske forhold spiller en vigtig rolle for en lang række sygdomme, men den genetiske ætiologi synes ganske kompliceret i de fleste tilfælde. Fejlprocenten i genetisk epidemiologi har desuden været chokerende høj – ikke underligt, når der er 30.000 gener, der kan kobles med lige så mange helbredsproblemer!



Johann Gregor Mendel (1822-1894), en østrigsk munk, der ofte omtales som faderen til genforskning, men også har bidraget til epidemiologien.

Korrespondance: Ane Marie Thulstrup, Arbejdsmedicinsk Klinik, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: anemt@as.aaa.dk

Interessekonflikter: Ingen angivet