

VETENSKAP & HÄLSA

POPULÄRVETENSKAPLIGT OM FORSKNING INOM MEDICIN OCH HÄLSA



LUNDS
UNIVERSITET



MALMÖ
UNIVERSITET



REGION
SKÅNE

HÖSTEN 2020

GENSAXEN CRISPR

Reparera gener
– hur nära är vi?

GENTEKNIK & GEN-ETIK

Hur ska vi använda
gentekniken?

EPIGENETIK

Så dirigeras
genernas orkester

Genvägar till ett bättre liv

Gentester | Virus – inte bara ovänner | Skräddarsydda celler

Genteknikens möjligheter

Vetenskap & hälsa lyfter forskning inom medicin och hälsa vid Lunds universitet, Malmö universitet och Region Skåne. Genom tidskriften, vår webbplats och podd vill vi ge alla möjlighet att på ett enkelt, informativt och sakligt sätt ta del av aktuell forskning. Temat för denna utgåva är den nya gentekniken.

Området har genomgått en svindlande utveckling. Idag kan vi kartlägga en människas arvs massa på ett par dygn och den så kallade gensaxen Crispr har blivit forskarnas senaste verktyg för att inaktivera, byta ut eller korrigera gener.

Hur används den nya genteknikerna idag? Och vad väntar runt hörnet? Om detta kan du läsa i denna tidskrift.

God läsning!

Erik Renström
Professor och dekanus
Medicinska fakulteten,
Lunds universitet

Kerstin Tham
Professor och rektor
Malmö universitet

Hannie Lundgren
Forskningschef
Region Skåne

Vetenskap & hälsa ges ut av Medicinska fakulteten vid Lunds universitet, Malmö universitet, Skånes universitetssjukvård, Medicinsk service/Labmedicin, Primärvården, Psykiatri och habilitering, Skånes sjukhus nordost, Skånes sjukhus nordväst vid Region Skåne • **Texter:** Olle Dahlbäck, Agata Garpenlind, Tove Gilvad, Åsa Hansdotter och Sara Liedholm, Medicinska fakulteten. Hanna Svederborn, Malmö universitet. Magnus Aspegren, Eva Bartonek Roxå (redaktör), Rebecka Sjöberg och Tove Smeds, Skånes universitetssjukhus • **Layout:** Jenny Willman
Korrektur: Christel Axelsson och Lars Nilsson, Skånes universitetssjukhus • **Omslagsfoto:** ipopba / istock • **Upplaga:** 10 000 ex
Tryck: Exakta • För efterbeställning av tidigare nummer kontakta Katrin Ståhl, katrin.stahl@med.lu.se

Dina personuppgifter

Som prenumerant på papperstidskriften hanterar vi ditt namn, postadress och e-postadress för att kunna leverera tidskriften till dig. Dina personuppgifter lämnas inte vidare till tredje part. Den dag du inte längre vill ha vår tidskrift kan du kontakta oss så tas dina personuppgifter bort från vår prenumerationslista.

ISSN-nummer: 2002-9721



Permobilien kom som en befrielse

Gabriel Ghazarian drabbades av Duchennes muskeldystrofi.

Vad säger ett gentest?

Problemet är att många privata aktörer också erbjuder tester för breda folksjukdomar där kunskapen om genernas betydelse inte är tillräcklig.

”

Genom att titta på gener kan vi med nästan hundra procentig säkerhet säga vilka barn som riskerar att utveckla celiaki.

Daniel Agardh

Sid 18

- | | | | |
|----|---|----|--|
| 3 | Så kan gentekniken påverka vår hälsa | 18 | Glutenfritt eller snälla bakterier? |
| 5 | Laga hjärnan med friska gener | 19 | En av tio tar upp dubbelt så mycket kemikalier genom huden |
| 6 | Fakta genterapi | 20 | Skräddarsydda celler som fixar insulinet |
| 7 | Blodsjukdomar intressanta för genterapi | 21 | Fakta stamceller |
| 9 | ”Jag gör allt jag vill och kan – så länge det bara går” | 22 | Epigenetik – så påverkar genernas dirigenter vår hälsa |
| 10 | Finns det bot för dödliga muskelsjukdomar hos barn? | 23 | Fakta epigenetik |
| 11 | Avslöjar anlag för blodpropp | 24 | Så vill de genskjuta virus |
| 12 | Här kartläggs arvs massa i raketfart | 25 | Virus fiffig transportör vid genterapi |
| 13 | Fakta NGS | 26 | Kan gensaxen hjälpa bonden? |
| 14 | Gentester – irrvägar eller genvägar? | 27 | Transhumanism: människa 2.0? |
| 15 | ”Krävs tålmod och god analytisk förmåga” | 28 | Fakta Crispr |
| 16 | ”Kapslarna har blivit en del av morgonrutinen” | 29 | Odlade celler – en genväg till nya behandlingar |
| | | 30 | Tekniken väcker etiska frågor |



Så kan gentekniken påverka vår hälsa

Redan i juni 2000, då ett första "utkast" av människans arvs massa, det så kallade genomet, hade presenterats, höll USA:s dåvarande president Bill Clinton ett tal där han framhöll de enorma möjligheter som den nyvunna kunskapen öppnade för att bota sjukdomar. Förväntningarna var uppskrivade, men snart skulle forskarvärlden förstå att det inte skulle bli så enkelt.

En av de stora överraskningarna var att det mänskliga genomet, uppbyggt av dryga tre miljarder baspar, innehöll endast 20 000 gener. Det är betydligt färre än till exempel vete som har mer än 110 000 gener. Dessutom visade det sig att dessa 20 000 gener utgjorde knappt fem procent av hela genomet. Tidigare utgick man från att varje gen gav upphov till ett protein som hade en viss funktion och det mesta av DNA:t som inte var gener, de resterande 95 procenten, kallades för "skräp-DNA". Men här har vi fått tänka om. (*Fakta DNA, gener och proteiner sid 4*)

– Att en så liten del utgörs av gener borde tyda på att vi utnyttjar våra gener på ett effektivt sätt. Gener "återanvänds" på olika sätt, till exempel genom så kallad splitsning. Det innebär att olika delar av genens arbetskopior sätts ihop i olika kombinationer så att en och samma gen kan ge upphov till olika proteiner. Eller genom att reglera vilka gener som sätts på eller stängs av i olika celler. I dag vet vi också att det som vi tidigare kalla-

de "skräp-DNA" har viktiga funktioner i den här regleringen, säger Karin Broberg, professor i arbets- och miljömedicin vid Lunds universitet.

För att komplicera ytterligare har vi numera förstätt att en viss fenotyp, det vill säga en organisms fysiska skepnad eller fysiska egenskap, oftast inte regleras av en, utan av många olika gener som bidrar olika mycket till fenotypen. Många egenskaper som vi vet är ärftliga, till exempel kroppslängd, styrs av hundratals olika gener. Och tvärtom så kan en enda gen påverka en mängd olika egenskaper.

Vår genetik är alltså betydligt mer komplex än vad vi hade förväntat oss och Clintons förhoppningar om enorma möjligheter att bota sjukdomar ligger längre bort än vad han trodde då. Å andra sidan har det gjorts stora framsteg både vad gäller teknikutveckling och kunskap om vår genetik. Jag ber Karin Broberg att lyfta tre viktiga framsteg som hon menar har haft betydelse för vår hälsa och som flyttat fram positionerna vad gäller möjlighe-

ten att bota sjukdomar. Hon väljer NGS, epigenetik och Crispr.

Next generation sequencing, NGS

Det tog oss 13 år att sekvensera, det vill säga kartlägga, den genetiska koden för det mänskliga genomet, något som i dag kan göras inom ett par dygn och till en bråkdel av kostnaden. NGS är en metod som gör det möjligt att mycket snabbt kunna sekvensera stora mängder DNA. (*Fakta NGS sid 13*)

– Tekniken har gett oss en grundläggande förståelse för hur olika arters genom är uppbyggda och har öppnat upp för detaljanalyser av det mänskliga genomet. Vi har lärt oss mycket dels om dess naturliga variationer och dels om vilka variationer som har betydelse för olika sjukdomar, något som öppnat för utvecklingen av precisionsmedicin. Och inte minst har det ökat vår förståelse för mikrobiomet, det vill säga alla de mikroorganismer som vi bär på i våra kroppar, och deras betydelse för vår hälsa.

Epigenetik

Epigenetik betyder "ovanpå genetik" och handlar om kemiska modifieringar av DNA:t som inte ändrar den genetiska koden. Epigenetiska förändringar handlar istället om hur DNA avläses och hur det uttrycks, det vill säga vilka gener som

är på- eller avslagna. (*Fakta epigenetik sid 23*)

– För ungefär 15 år sedan lyckades man koppla samman flera parallella forskningsspår och först då förstod man vilken grundläggande och central roll epigenetiken har för vad som ska uttryckas i en viss cell, vid vilken tidpunkt och hur DNA:t interagerar med miljön runt omkring oss.

Det ena viktiga spåret kom från cancerforskningen. Cancerforskarna hade länge haft på känn att det måste finnas något mer än mutationer som leder till att en cell börjar dela sig okontrollerat. Epigenetiken gav en förklaring och visade även på hur miljön kunde påverka risken att utveckla cancer.

Det andra viktiga spåret kom från embryologin. Epigenetiken hjälpte oss att förstå hur celler i det tidiga embryot, som alla bär på samma genetiska information, kan ge upphov till olika organ med helt olika funktioner genom att styra när och var olika gener slås på och av.

– Med epigenetiken har vi lyckats förstå sådant som inte gått att förklara med Mendels ärftlighetslära*. Den har också fört samman arvets och miljöns påverkan på våra egenskaper.

Gensaxen Crispr

Få gentekniker har fått så snabbt och brett genomslag som gensaxen Crispr. Och precis innan tidningen ska gå till tryck nås vi av nyheten – Crispr-tekniken har tilldelats årets Nobelpris i kemi!

– Crispr har avancerat möjligheterna enormt att specifikt och med få biverkningar gå in och justera, ändra och komplettera i DNA:t. Den möjliggör i princip all genetisk förändring, säger Karin Broberg.

Den första gensaxen som började användas inom gentekniken heter Crispr/Cas9 (*Fakta Crispr sid 28*) men i dag finns gensaxen i många olika varianter. Med den är det möjligt att inaktivera eller byta ut gener eller bara korrigera enskilda bokstäver, ungefär som när vi ändrar felstavningar i ett ordbehandlingsprogram. Men det går att göra mer än så; man kan tillföra epigenetiska förändringar och därmed styra geners aktivitet, man kan färglägga kromosomer med fluorescerande molekyler och det allra senaste är att använda tekniken för att styra gener med hjälp av ljus.



Karin Broberg

FOTO: KENNET RUONA

DNA, GENER OCH PROTEINER

En kromosom består av två långa DNA-strängar som binder till varandra och bildar en spiral. **DNA** är uppbyggt av nukleotider som består av en kvävebas, en sockermolekyl och en fosfatgrupp. Kvävebaserna som ingår i DNA:t finns i fyra varianter: **adenin (A), tymin (T), guanin (G) och cytosin (C)** och utgör det genetiska alfabetet. I det dubbelsträngade DNA:t sitter alltid A och T, respektive G och C mitt emot varandra. Därför kallas de baspar.

En gen är en avgränsad sekvens på DNA-strängen och fungerar som mall för hur ett protein ska byggas ihop av aminosyror, proteiners byggstenar. Beroende på ordningsföljden av de fyra DNA-bokstäverna bildas olika proteiner. Den genetiska informationen överförs från DNA (som utgör själva originalritningen) till **RNA** som bildar en arbetskopie och fungerar som konstruktionsritning för hur proteinet ska vara uppbyggt. **Proteiner** är "arbetarna", de som utför jobbet i cellerna. Förutom proteiner kan DNA:t vara mall för exempelvis mikroRNA eller noncoding RNA, korta RNA-molekyler som oftast är involverade i genreglering.

Vad har framtiden att erbjuda?

Det här är bara några exempel på alla de framsteg och tekniker som har utvecklats under de senaste 20 åren. NGS i kombination med all ny kunskap om vårt genom har till exempel öppnat upp för mer skraddarsydda mediciner.

Crispr har redan haft stor betydelse inom många vitt skilda fält. Genterapi, att byta ut eller korrigera skadad arvs massa (*Fakta genterapi sid 6*), är en teknik som i första hand är användbar för behandling av monogena sjukdomar, det vill säga sådana som orsakas av fel i en enda gen. Man har bland annat kommit långt när det gäller behandling av blöddarsjuka och nyligen rapporterades det att man framgångsrikt lyckats behandla tre patienter med sicklecellanemi respektive thalassemi** med hjälp av Crispr. Tekniken har även använts för behandling av vissa blodcancer.

Det är inte en slump att de flesta genterapier har använts på sjukdomar med koppling till blodet. Fördelen här är att man kan plocka ut just de celler man vill modifiera, ofta blodstamceller, utföra modifiering utanför kroppen och sedan sätta tillbaka dem. Utveckling av metoden sker även för behandling av en del tumörer, utmaningen är att få in förändringen till rätt ställe och i tillräckliga mängder.

– Att utföra genterapi i vävnader är nästa stora utmaning. När vi har kontroll över den tekniken öppnar det för väldigt många möjligheter, säger Karin Broberg.

EVA BARTONEK ROXÅ

*Gregor Mendel var en österrikisk munk som i mitten på 1800-talet lade grunden för den klassiska ärftlighetsläran, det vi i dag kallar genetik. Genom att korsa olika ärtsorter kunde han visa hur egenskaper ärvs genom anlag som förs över till avkomman.

**Thalassemi och sicklecellanemi är båda genetiska sjukdomar och orsakas av fel fungerande hemoglobin, det protein som transporterar syre i kroppen.

Laga hjärnan med friska gener

Genterapi innebär att man behandlar en sjukdom genom att lägga till eller förändra gener i vissa, eller alla, av kroppens celler. Kan det vara ett sätt att behandla hjärnans sjukdomar?

Det finns exempel på sjukdomar i hjärnan som framgångsrikt behandlas med genterapi, ett av de mest omskrivna är spinal muskelatrofi 1. Sjukdomen kan i sin allvarligaste form leda till kraftiga motorikproblem hos nyfödda barn. Dessa barn saknar en viktig gen som är nödvändig för de nervceller som kontrollerar musklerna.

– Tidigare avled ofta den drabbade före två års ålder, men med ny genterapi kan de nu dansa vid sju års ålder. Det är ett remarkabelt resultat, berättar Johan Jakobsson, professor i molekylär neurogenetik vid Lunds universitet.

Förenklat går behandlingen – som ännu inte erbjuds i Sverige – ut på att en ny, fullt fungerande kopia av den gen som den drabbade saknar, levereras till kroppen, som sedan tillverkar nya kopior av den tidigare saknade genen. Med hjälp av Crispr-tekniken kommer man att kunna göra detta mer effektivt och mer pricksäkert i framtiden, förklarar Johan Jakobsson.

Crispr är en ny molekylärbiologisk teknik som gör det möjligt att ändra DNA-sekvenser i levande celler inuti en organism. Tekniken utvecklas hela tiden och i dag finns Crispr i många olika varianter som bland annat kan reparera gener eller styra deras aktivitet. *(Fakta genterapi sid 6, Crispr sid 28)*



JOHAN JAKOBSSON



FOTO: SOBRETTO / ISTOCK

Johan Jakobsson har i sin forskning med att utveckla terapier mot Huntingtons sjukdom använt Crispr-tekniken för att studera olika geners funktion. Huntingtons sjukdom orsakas av en muterad variant av en gen som leder till sjukdomen. Men många av hjärnans sjukdomar är mer komplexa än så.

– Parkinsons sjukdom, alzheimer och psykiatriska sjukdomar har en tydlig ärftlig komponent, men inte någon tydlig genetisk förklaring. Det är många genvarianter involverade och det räcker tyvärr inte med att rätta till en enda felaktig gens uttryck, förklarar Johan Jakobsson.

Skräp inte så skräpigt

En stor del av vårt DNA har tidigare betraktats som slask-, eller skräp-DNA, eftersom det inte ansetts ha någon större

funktion. I sin forskning har Johan Jakobsson intresserat sig för just denna del av våra gener. Nyare forskning visar att skräp-DNA spelar en större roll än vad man tidigare förstätt – och kanske man i det kan hitta svaret på varför vi skiljer oss från andra arter?

– För länge sedan trodde man att om vi sätter upp en sjukdom i en modellorganism, till exempel råttor eller flugor, så kommer vi att förstå hur samma sjukdom fungerar i människan. Men just när det gäller hjärnans sjukdomar har det inte varit framgångsrikt. Människa och mus skiljer sig för mycket åt. Och den skillnaden, är jag övertygad om, ligger bland annat i ”skräp-DNA:t”.

Han tar schimpansen som ett annat exempel. Vi har nästan samma proteinkodande gener som dem, men ändå skil-

”

Parkinsons sjukdom, alzheimer och psykiatriska sjukdomar har en tydlig ärftlig komponent, men inte någon tydlig genetisk förklaring.

jer vi oss så mycket från varandra.

– Jag tror att förklaringen till en del sjukdomar finns i det som tidigare kallats skräp-DNA och hoppas att vi med vår forskning kan bidra till att öka förståelsen för hur den icke-kodande delen av vårt DNA påverkar hjärnans sjukdomar. Under senare tid har vi sett att de inte bara är skräp, utan att de deltar i vårt genom på ett aktivt sätt – riktigt hur vet vi inte.

Mer forskning behövs

För exakt hur det genetiska spelet bakom många av hjärnans sjukdomar ser ut vet forskarna fortfarande inte, men det är förmodligen väldigt komplext. Johan Jakobsson nämner längd som ett tydligt exempel för att förstå genetikens komplexitet.

– Om du är lång och får barn med en person som också är lång är chansen stor att barnen också blir långa. Det har varit känt i tusentals år, men trots att längd är en tydlig ärftlig egenskap, förstår vi inte varför. Förmodligen styrs längden av hundratals olika gener.

Han förklarar att det ska till två saker för att en genterapi ska kunna fungera.

– Dels behöver man förstå genetik och genernas roll vid den specifika sjukdomen. Och dels behöver tekniken för hur man ska kunna modifiera de kända generna fungera. I Huntingtons sjukdom förstår vi generna, men tekniken för att genomföra behandlingen är inte helt framme än, säger Johan Jakobsson.

TOVE SMEDS

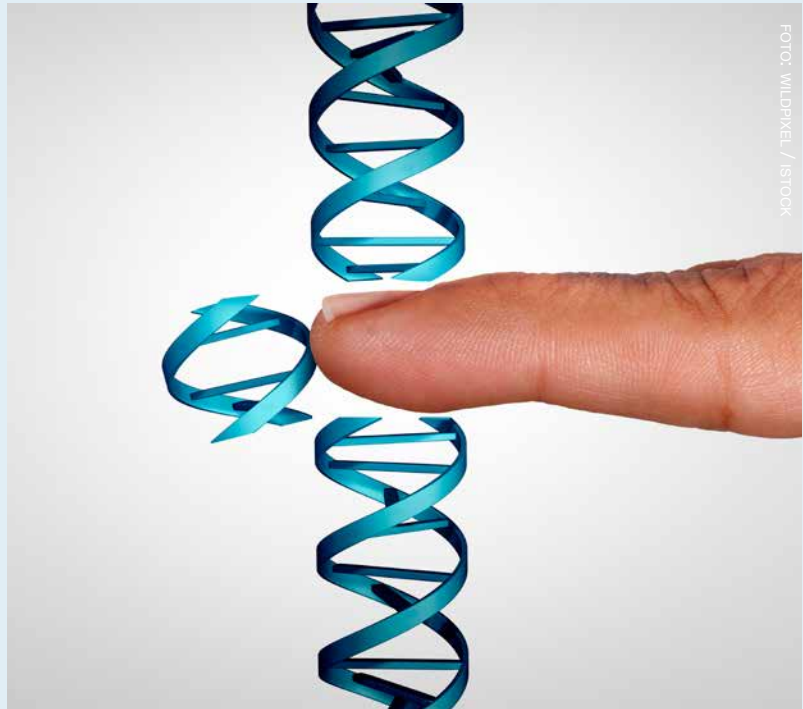


FOTO: MILDPIXEL / ISTOCK

FAKTA GENTERAPI

Genterapi är en behandlingsform som kan användas för behandling av vissa sjukdomar som har sitt ursprung i genetiska defekter. Behandlingen går ut på att byta ut eller reparera gener för att återställa normal funktion.

För att föra in gener eller andra delar av arvsmassan i en cell används så kallade vektorer, bärare som transporterar det genetiska materialet in i de celler vars gener man vill ändra. En vektor är ofta ett virus som har gjorts ofarligt.

Med genterapi kan man inte bara tillföra gener, de kan också stängas av eller repareras på plats, något som har gjorts möjligt på senare tid med gensaxen Crispr, ett verktyg som också kan skickas in med hjälp av en vektor. *(Fakta Crispr sid 28)*

Genterapi passar bäst för behandling av sjukdomar som orsakas av defekter i en eller ett fåtal gener. Man har bland annat kommit långt när det gäller behandling av blodarsjuka. Med genterapi har man lyckats byta ut den skadade genen som är orsaken till att blodet inte koagulerar som det ska. Nyligen har också rapporterats framgångsrik behandling av tre patienter med sicklecellanemi respektive thalassemi, sjukdomar som orsakas av felfungerande hemoglobin, ett protein som transporterar syre i kroppen.

De flesta genterapier som utförts hittills har använts på sjukdomar i blodet. Fördelen är att behandlingen kan göras "ex vivo", det vill säga utanför kroppen. Blodceller som man vill behandla kan lätt plockas ut, modifieras och återföras till kroppen. Att utföra genterapi "in vivo", det vill säga i vävnader, är betydligt svårare. Då injiceras genterapi-läkemedlet i kroppen så att det når de celler som ska behandlas. Utmaningen ligger i att få förändringen på rätt ställe och i tillräckliga mängder. Framsteg har gjorts för vissa solida tumörer och stor framgång har uppnåtts vid behandling av spinal muskeltrofik typ 1. Det är en muskelsjukdom som allvarligt kan störa motorikutvecklingen hos nyfödda och leda till döden inom ett par år.

EVA BARTONEK ROXÅ

Blodsjukdomar intressanta för genterapi

Blodsjukdomar är intressanta kandidater för genterapi eftersom blodet enkelt kan plockas ut och modifieras utanför kroppen, och därefter sätts tillbaka.

Varje år föds barn i Sverige med ärftliga blodsjukdomar som blödarsjuka, anemi och immunbristsjukdomar. Genetiska skador som uppstår i omogna blodceller kan även ge upphov till leukemi, vilket är den vanligaste cancerformen hos barn. Många skulle kunna botas med en stamcellstransplantation, men det är en riskfylld procedur med svåra biverkningar och därför behandlas patienterna i första hand med andra terapiformer.

– Genterapi kan användas för att korrigera eller ersätta den gen som är muterad eller saknas. De sista fem åren har fältet fått rejäl fart och nu finns det ett flertal genterapier godkända, säger Marcus Järås, forskargrupperchef på Lunds universitet.

På Skånes universitetssjukhus är man först ut i Norden med att i kliniska studier ge genterapeutisk behandling till patienter med blödarsjuka. Sjukdomen innebär att kroppen saknar en koagulationsfaktor, ett ämne som är nödvändigt för att blodet ska kunna levra sig på rätt sätt, och många blödarsjuka måste därför behandlas med injektioner flera gånger i veckan (*Fakta genterapi sid 6*).

– Nu har man gjort lyckade försök att ersätta den skadade genen med frisk arvs massa. Behandlingen ges i form av dropp där en virusvektor bärande på den friska genen letar sig fram till sin målcell. I cellen försvinner virushöljet och genen börjar producera den koagulationsfaktor som saknas, säger Marcus Järås.

Med hjälp av Crispr kan man specifikt klippa i DNA:t, bland annat för att slå ut funktionen av en viss gen. I jämförelse med tidigare tekniker är Crispr både billigare, enklare och mycket mer precis, vilket ger nya möjligheter att förändra och

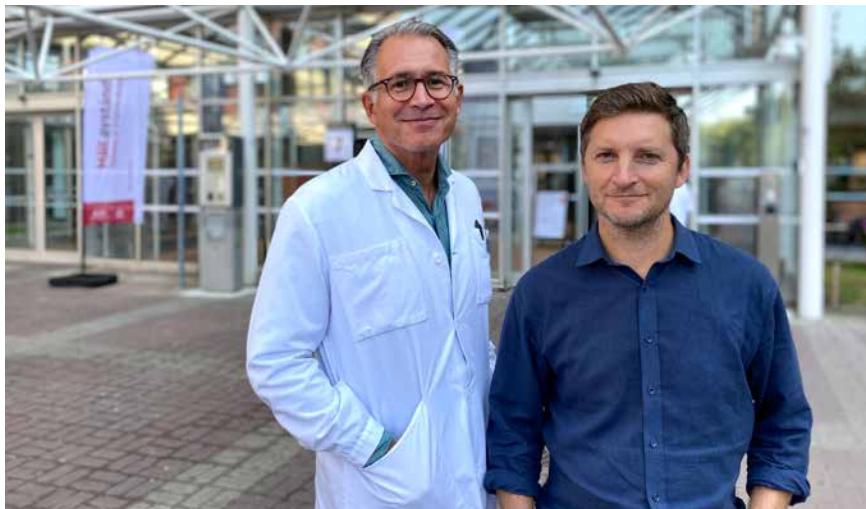


FOTO: ÅSA HANSDOTTER

Docent Marcus Järås (t h) forskar inom blodcancersjukdomar där han utvecklar ny Crispr-teknologi. Han har ett nära samarbete med Thoas Fioretos (t v), professor och överläkare i klinisk genetik. Tillsammans har de utvecklat en ny typ av antikroppsterapi som utvärderas i kliniska studier inom cancer.

byta ut delar av arvs massan (*Fakta Crispr sid 28*).

– Ett sätt att använda Crispr är vid behandling av sicklecellanemi, en genetisk blodsjukdom som är vanlig i Afrika.

ORDFÖRKLARINGAR

Virusvektor: En vektor är en sorts transportmedel för att föra in exempelvis DNA in i en cell. Virus, som gjorts ofarliga, används ofta som vektorer.

B-cell: B-celler eller B-lymfocyter är en sorts vita blodkroppar som ingår i vårt immunförsvar. Det är B-celler som bildar antikroppar.

T-cell: T-celler eller T-lymfocyter är också en sorts vita blodkroppar men med andra uppgifter än B-cellerna. En del T-celler kallas för mördarceller då de kan döda andra celler, t.ex. cancerceller. Det finns även andra typer av T-celler med andra uppgifter.

Patienter med sicklecellanemi har en defekt i hemoglobinet, som behövs för att transportera syre i blodet. Genom att slå ut funktionen av en specifik gen, återaktiveras istället det så kallade fetala hemoglobinet som egentligen bara finns under fosterstadiet. Följden blir att syretransporten återställs i blodet.

Ytterligare en revolution inom genterapi är CAR-T, ett sätt att stärka patientens eget immunförsvar till att attackera sjukdom. Tekniken håller nu på att etableras även i Sverige och är godkänd för behandling av lymfom och akut lymfatisk leukemi – båda sjukdomar som har sitt ursprung i B-cellerna. För att omdirigera patientens immunförsvar extraherar man T-celler ur ett blodprov och programmerar om dem till att attackera B-cellerna. Därefter sprutas T-cellerna åter in i patientens blodsystem för att oskadliggöra cancercellerna.

– Fördelen är att man botar en del patienter som inte svarar på andra terapiformer och att de endast behöver behandlas en enda gång, avslutar Marcus Järås.

ÅSA HANSDOTTER



Gabriel Ghazarian fick diagnosen Duchennes muskeldystrofi när han var fyra år. "Hon har krigat vid min sida sedan dess", säger han om sin mamma Sossi Ghazarian Michailidou.

”Jag gör allt jag vill och kan – så länge det bara går”

Musklerna bryts långsamt ner och motoriken försämras. Men för 23-årige Gabriel Ghazarian har det varit viktigt att inte låta den sjukdom han drabbats av, Duchennes muskeldystrofi, definiera vem han är.

Varje år får cirka tio pojkar i Sverige diagnosen Duchennes muskeldystrofi (DMD), en sjukdom som orsakas av en genmutation och leder till att muskler förtvinar. Ofta upptäcks sjukdomen genom att föräldrar reagerar på att deras ett-, två- eller treåring är sen med motoriken och har ett annorlunda rörelsemönster. Men så var det inte för Gabriel Ghazarians föräldrar.

– När Gabriel var runt fyra år åkte vi till akuten på grund av att han kräcktes och hade svåra buksmärter, berättar mamma Sossi Ghazarian Michailidou.

Det blev startskottet på ett halvt år av utredningar och prover. Till slut fick Gabriel träffa en läkare som ville se hur han sprang och hur han tog sig upp för trappor. Efter en muskelbiopsi kom svaret: Gabriel har Duchennes muskeldystrofi.

– Som förälder är det naturligtvis en sorg att ens barn inte kommer ha samma framtid som alla andra. Samtidigt var det viktigt för mig att Gabriel inte enbart skulle definieras av sin sjukdom, säger Sossi Ghazarian Michailidou.

Viktigt att leva fullt ut

När Gabriel var i tioårsåldern fick han veta detaljerna om vad diagnosen innebär. Sedan dess har det varit viktigt för honom att ändå leva livet fullt ut, i den form det varit möjligt.

– Jag spelade fotboll tills jag var 16 och var ute och partajade som alla andra sista året på gymnasiet. Men det gäller att veta att man har vänner att lita på. För man behöver hjälp med allt från att ta av jackan till att komma in och ut från klubben.

Under Gabriels uppväxt fick han ofta höra från sjukvårdspersonal att han var

ovanligt frisk för att ha Duchennes muskeldystrofi. Han har till exempel inte drabbats av skolios som annars är vanligt bland dem med DMD.

För honom och hans mamma har det varit dubbelbottnat att ständigt få höra att Gabriels sjukdom utvecklar sig i en långsammare takt än den förväntade.

– Jag hämtade kraft ur det. Men det har till viss del också gett mig falska förhoppningar – ibland har jag tänkt att Gabriel kanske inte har DMD trots allt, säger Sossi Ghazarian Michailidou.

Gabriel säger att han befunnit sig i ett moment 22:

– Jag har varit friskare än de sjuka men sjukare än de friska. Det har gjort att det ibland varit svårt för mig att helt passa in i något sammanhang.

Permobilien en befrielse

Därför kom det nästan som en befrielse när han som 18-åring började använda en permobil för att ta sig fram. Tidigare hade han haft en rullstol att ta till vid behov.

– I och med permobilien kunde jag släppa alla tankar på ”när blir sista dagen jag går?”. Jag behöver inte pressa mig till att orka lite till. Det låter kanske konstigt, men att använda hjälpmedel för att ta mig fram gör att jag kan acceptera mig själv helt och hållet.

Han betonar att han inte ångrar att han ändå höll sig gående i så många fler år än vad som är vanligt vid DMD.

– Jag fick en gåva med de extra åren då jag kunde göra det jag verkligen ville. Jag ser tillbaka på den tiden med glädje, men njuter nu av att slippa tänka på att kunna gå igen.

För Gabriel väntar nu studier inom idrott och hälsa med inriktning mot le-

darskap. Drömmen är att bli ledare inom handikappidrott.

– Jag tycker om att ta en ledarroll i det mesta jag gör. Dessutom älskar jag sport, så det känns som en perfekt kombination. Men jag försöker att inte tänka så mycket på framtiden utan lever mera här och nu. Jag gör allt jag vill och kan så länge det bara går.

REBECCA SJÖBERG

DUCHENNES MUSKELDYSTROFI

- Orsakas av mutationer i en gen som styr hur proteinet dystrofin bildas. Dystrofin finns normalt i bland annat skelettmuskulatur, hjärtmuskel och glatta muskelceller.
- Några av symtomen är att barnet lär sig gå senare än vanligt, har en vaggande gång, svårt att springa, hoppa och resa sig från golvet.
- Nedsatt inlärningsförmåga är också vanligt, särskilt den språkliga förmågan.
- Rullstol används ofta från tio-tolvårsåldern.
- Med förbättrad medicinsk vård har medelöverlevnaden ökat. Många med diagnosen är över 40 år.

Källa: Socialstyrelsen



– De flesta människor drabbas någon gång i livet av någon typ av muskelsjukdom, säger Kinga Gawlik.

FOTO: AGATA GARPENLIND

Finns det bot för dödliga muskelsjukdomar hos barn?

Vi har över 600 skelettmuskler som kan drabbas av flera hundra olika sjukdomar. En del muskelsjukdomar är ärftliga och ganska ovanliga, så kallade muskeldystrofier, som oftast drabbar små barn och nyfödda. Lundaforskaren Kinga Gawlik söker efter bot mot medfödd muskeldystrofi, och hoppas att det kan bana väg för bot också mot andra muskelsjukdomar.

Ibland utvecklas muskelsjukdom till följd av olika tillstånd i kroppen. Det kan till exempel handla om inflammatoriska tillstånd, vara knutet till ämnesomsättningen eller orsakas av sidoeffekter av läkemedel eller alkohol. Dessutom kan en ärvd gendefekt ibland leda till muskelsjukdom.

Personer som lider av kroniska sjuk-

domar, som cancer, neurologiska sjukdomar eller infektioner, kan drabbas av muskeldefekter. Även friska äldre människor drabbas av muskelförtvining, vilket har med åldern att göra.

Drabbar små barn

Svåra genetiska muskelsjukdomar som främst drabbar barn kallas för muskel-

dystrofier, ett samlingsnamn för mer än 50 olika typer av muskelsjukdom som bryter ner muskelvävnad. Den vanligaste typen är Duchennes muskeldystrofi.

– Många barn med någon form av medfödd muskeldystrofi lider enormt av muskelsvagheten. Ofta kan de inte sitta upp, gå eller leka med andra barn. Dessvärre påverkas också de muskler som styr andning och sväljning och därför kan inte barnet andas eller äta normalt, vilket ofta leder till en för tidig död. Att se sitt barn lida så är fruktansvärt för barnets familj, säger Kinga Gawlik, biträdande forskare inom muskelbiologi vid Lunds universitet.

Återställer muskelfunktionen

Stort lidande, orsakat av ett litet fel, en mutation, i den gen som styr tillverkningen av ett visst protein i skelettmusklerna. Defekten leder antingen till att det uppstår en brist på proteinet eller att proteinet får en nedsatt funktion.

– Ännu finns inget botemedel, men det finns lovande metoder som riktar in sig på att reparera eller ersätta den gen som orsakar den genetiska sjukdomen. Dessa metoder testas i laboratorier på möss med muskeldystrofi. Vi har testat Crispr/Cas9 och genterapi för en typ av muskeldystrofi som orsakas av defekter i laminingenen. Behandlingen återställer muskelmassa och muskelfunktion i dystrofiska möss och förlänger deras liv. Men det återstår mycket forskning innan vi vet om dessa metoder fungerar på människor. (Fakta genterapi sid 6, Crispr sid 28)

Öppnar nya vägar

Preliminära genterapitester för två andra typer av muskeldystrofi, där andra gener är inblandade, har utförts av ledande forskargrupper och visat en förbättring av patienters tillstånd.

– Vi hoppas på att grundlig preklinisk forskning ska leda till framgångsrika kliniska tester som i förlängningen kan leda till fungerande behandlingar för dessa svåra sjukdomar. Vägen dit är ännu lång men en lyckosam terapi mot muskeldystrofi kan i framtiden komma att öppna nya vägar för utveckling av bot mot andra muskelsjukdomar.

AGATA GARPENLIND

MEDFÖDDA MUSKELDYSTROFIER

Medfödda muskeldystrofier är en grupp muskelsjukdomar som skiljer sig från andra former av muskeldystrofi genom att symtomen vanligtvis visar sig redan före födseln eller under det första levnadsåret. Muskelfibrerna bryts ned med uttalad muskelsvaghet och inskränkt rörlighet i lederna som följd. Det finns även andra former av muskeldystrofi, där symtomen inte visar sig lika tidigt i livet, som till exempel Duchennes muskeldystrofi.

Källa: Socialstyrelsen

Avslöjar anlag för blodpropp

Ny teknik inom den genetiska forskningen har gjort det möjligt att kartlägga och analysera arvs massa billigare och snabbare. Ärftliga sjukdomar kan påverkas med skraddarsydda behandlingar, så kallad precisionsmedicin.



BENGT ZÖLLER

Bengt Zöller, distriktsläkare och professor i allmänmedicin vid Lunds universitet, har tillsammans med forskarkollegor upptäckt en ny mekanism som bidrar till blodproppar, venös tromboembolism (VTE). På ett nytt innovativt sätt har de analyserat data från Malmö Thrombophilia Study. De fann genetiska varianter i flera olika gener som kodar för proteiner som är nödvändiga för att blodet ska koagulera på rätt sätt. Dessa genetiska varianter ger upphov till proteiner som fungerar sämre eller inte alls, något som kan minska koagulationen och skydda mot VTE. Varianterna var därför vanligare bland friska individer än bland individer med VTE.

– Vanligtvis hittar man mutationer som är vanligare bland patienter än bland friska, och i detta fall var det tvärtom. Det beror på att mutationerna skadar blodleversproteinerna och gör att blod lever sig något sämre men i stället skyddar mot trombos. Att hitta nya genvarianter gör att vi i framtiden kan behandla utifrån individens genetiska förändringar. Om en patient har haft blodpropp kan vi till exempel se genernas påverkan för ett återfall och anpassa behandlingen därefter. Kunskapen ger oss möjlighet att ge rätt behandling till den som verkligen behöver behandlas, säger Bengt Zöller, som menar att forskarnas fynd belyser den invecklade balans som finns i blodet mellan tillstånden blodpropp och blödning.

Moderna sekvenseringsmetoder, som bygger på en teknologi som kallas next generation sequencing (NGS), gör det möjligt att sekvensbestämma stora delar av en människas genetiska material i samma analys. Med så kallade genomtäckande associationsstudier (genome-wide association studies, GWAS) och sekvensering av alla gener (whole-exome sequencing, WES) kan forskare sedan söka i genomet efter små variationer och identifiera gener som orsakar olika sjukdomar (Fakta NGS sid 13).

Gener, miljö och livsstil är faktorer som påverkar risken för VTE. Bengt Zöllers forskning har visat att ungefär hälften av blodproppsbenägenheten hos Sveriges befolkning kan förklaras av genetiska faktorer. Trots det kan de i dag kända genetiska riskvarianterna endast förklara en del av denna ärftlighet. Det återstår att identifiera fler genvarianter av betydelse för blodproppssjukdom.

I befolkningsstudien Malmö Kost Cancer har forskarna tillgång till genetisk data från 28 000 individer. Drygt 3 000, mer än tio procent av dessa, har drabbats av VTE. Alla gener i människans arvs massa, cirka 20 000, är sekvenserade och forskarna har stora förhoppningar om att hitta och identifiera nya genvarianter associerade med VTE.

– Kan vi kartlägga alla viktiga trombospre-disponerande mutationer skulle vi bättre kunna förebygga och skraddarsydda behandling mot blodpropp.

TOVE GILVAD

Här kartläggs arvs massa i raketfart

Med hjälp av topmodern medicinteknisk utrustning och skarpa ögon ställs här bland annat diagnoser på sällsynta ärftliga sjukdomar. Här kan också studeras vilken behandling som med stor sannolikhet är bäst för den enskilde cancerpatienten. Vi befinner oss på sjukhusområdet i Lund.



– Vi har tillgång till den absolut bästa utrustning som finns på området. Med hjälp av next generation sequencing (NGS) kan vi på 36 timmar göra en kartläggning av hela genomet, det vill säga arvs massan, hos 48 patienter samtidigt. Det var omöjligt för några år sedan, det har skett en otrolig utveckling inom området. Dessutom ser vi nu mycket mer när vi studerar ett helt genom. Förutom små förändringar i alla gener kan vi även se större skador som bortfall eller extra kopior av hela eller delar av en eller flera gener eller kromosomer, säger Sofia Grubberger Saal, molekylärgenetiker och biträdande enhetschef på centrum för molekylär diagnostik (CMD).

CMD är en relativt ny enhet inom Region Skåne. Den skapades år 2016 som ett kompetenscentrum och för att göra storskaliga genetiska analyser inom sjukvården för hela Region Skåne.

– På CMD arbetar vi med många olika kliniska problem och har exempelvis i år kört covid-19-testning av misstänkt sjuka.

En annan klinisk uppgift som personalen på CMD ofta ställs inför är att fastställa en diagnos, huvudsakligen hos små barn med så diffusa symtom att det är svårt att ställa diagnos på annat sätt.

– Då gör vi en komplett genomgång av patientens arvs massa. Vi sekvenserar samtidigt båda föräldrarnas hela genom. Sedan jämför vi barnets med föräldrarnas och ser om det finns förändringar hos barnet som kan förklara varför sjukdomen utvecklats hos barnet men inte hos mamman eller pappan. Hittar vi något så kan vi jämföra med tidigare fall om det finns sådana. Det är lite av ett detektivarbete. Vi löser en hel del fall, men inte alla. Ibland är flera gener inblandade och problemet för komplext.



SOFIA GRUBBERGER SAAL

Ett exempel på en sjukdom som kan diagnostiseras på detta sätt är Duchennes muskeldystrofi, en allvarlig genetisk neuromuskulär sjukdom som drabbar barn. (Se även sid 9 och 10)

Diagnos ofta en lättnad

Sofia Grubberger Saal menar att det kan vara en lättnad för föräldrarna att det ställs en diagnos på deras sjuka barn, även om den är allvarlig.

– Då kan barnet få behandling eller förebyggande åtgärder och familjen kan förbereda sig på problem som de vet att diagnosen kommer att medföra i framtiden. Dessutom kan de få stöd i sin situation. Det är säkert skönt för familjen att få veta diagnosen i stället för att sväva i ovisshet. Det är ju också viktigt ifall de planerar att skaffa fler barn. Då kan de erbjudas rikstad fosterdiagnostik.

Vid CMD analyseras också tumörer från patienter med cancer, som lungcancer, tarmcancer, äggstockscancer, leukemier och hudcancer, för att bidra till bästa möjliga behandling för den enskilde patienten.

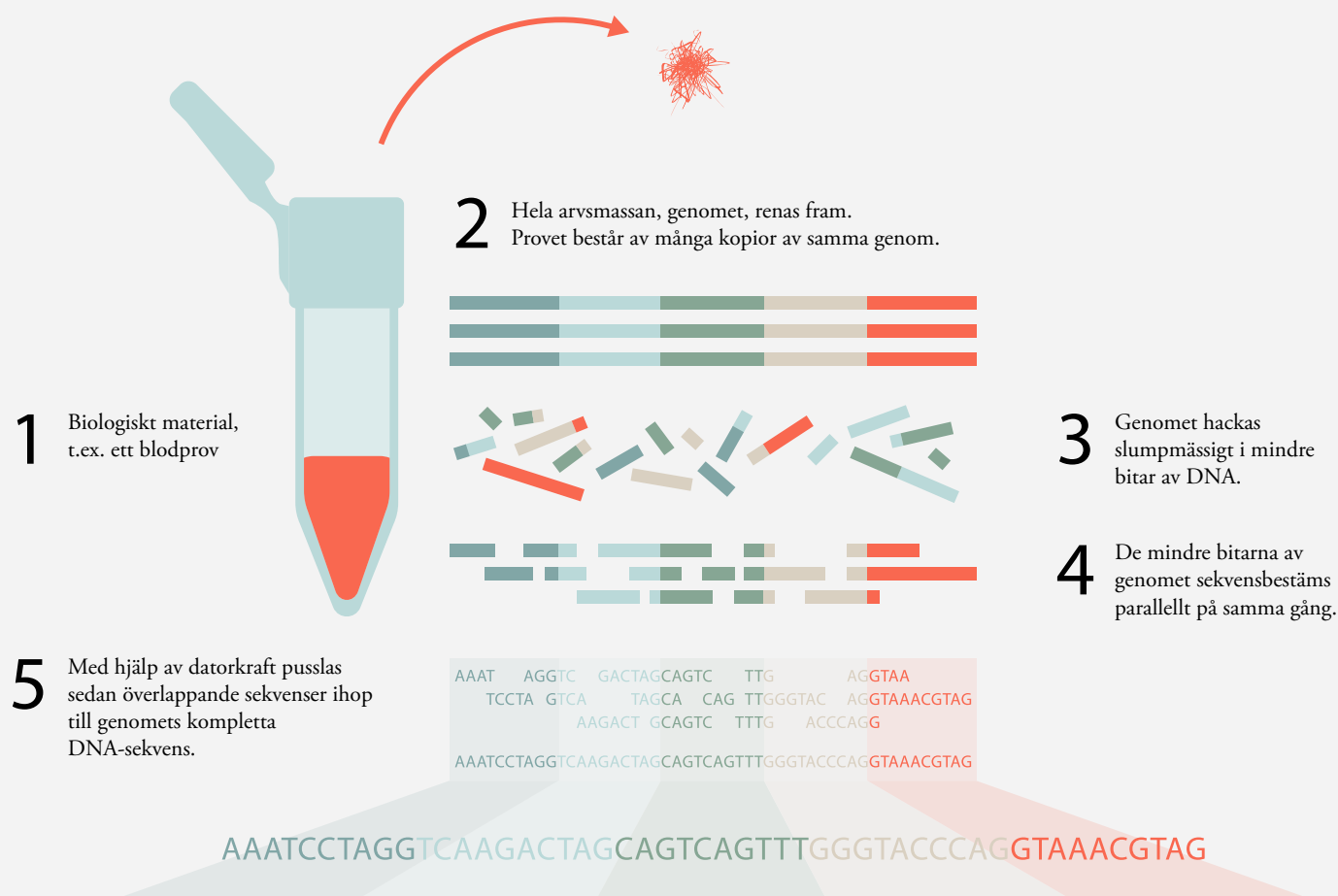
– Vi identifierar mutationer i tumörerna då vi vet vilka behandlingar som fungerar effektivast mot specifika mutationer och vilka som svarar sämre. Det ger onkologen värdefull information för att välja rätt medicin och behandling. I de här fallen tittar vi dock endast på ett femtiotal gener eftersom det sedan tidigare är kända mutationer. Man kan säga att vi vet var vi ska leta.

Sofia Grubberger Saal är en av dem som granskar resultaten av tolkningarna innan onkologen får svaret.

– Här får det inte bli fel! Därför har vi ofta möten där vi tar upp problem som kan uppstå kring tolkningarna.

OLLE DAHLBÄCK

NGS Next generation sequencing

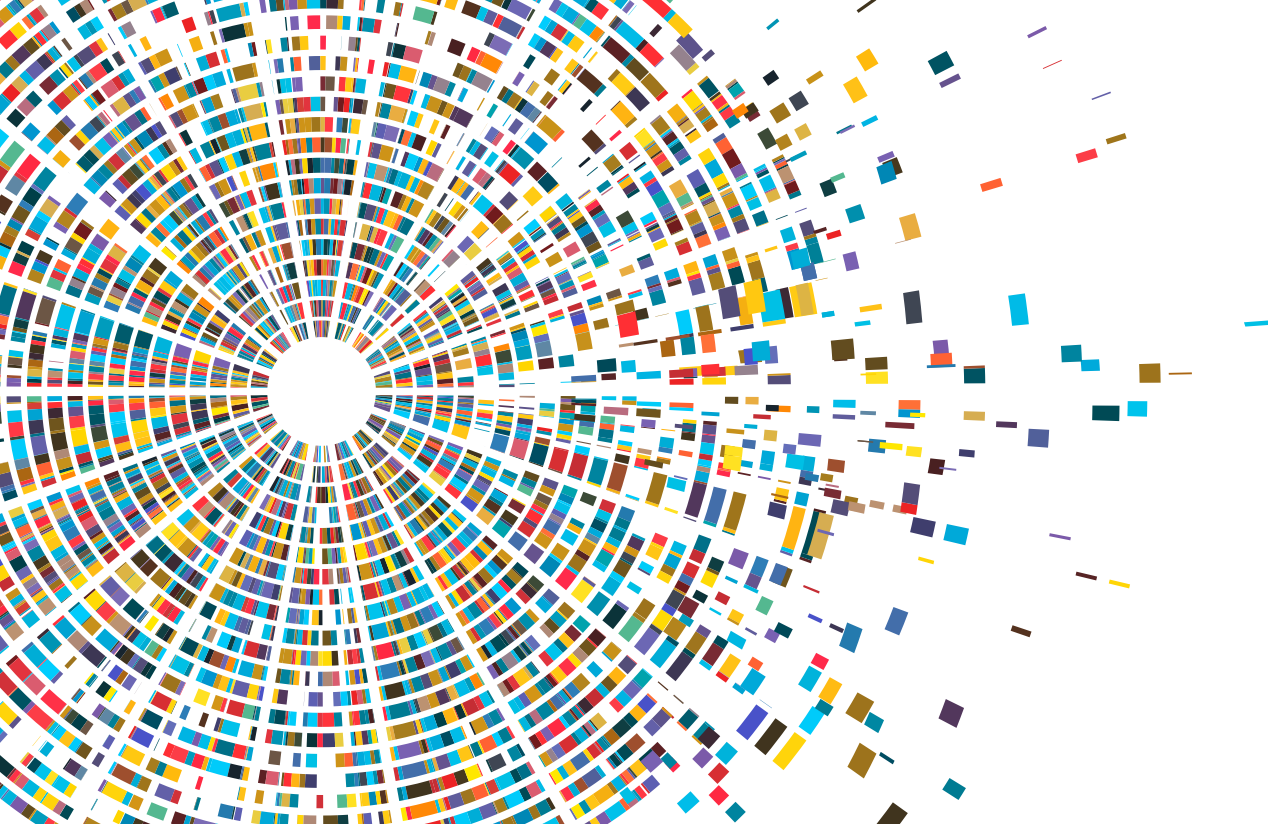


FAKTA NGS

Next generation sequencing, NGS, är en metod som gör det möjligt att mycket snabbt kunna sekvensera stora mängder DNA. Med sekvensera menas att bestämma den genetiska koden, att ta reda på ordningen av "bokstäverna" (nukleotiderna) i DNA:t.

Allt börjar med ett biologiskt material, till exempel ett blodprov. Provet består av många kopior av samma arvs massa som renas fram.

Därefter går metoden ut på att man slumpmässigt delar sönder dessa kopior i mindre bitar som alla sedan sekvenseras på samma gång. Detta ger upphov till en uppsjö av mindre sekvenser som delvis överlappar varandra. Med hjälp av datorkraft pusslas överlappande sekvenser sedan ihop till den kompletta DNA-sekvensen.



Gentester – irrvägar eller genvägar?

Släktskap, sjukdomsrisk, vad man ska äta för att må bra: våra gener sägs innehålla många olika svar. I dag finns privata aktörer som erbjuder gentester, men hur tillförlitliga är de egentligen? Och hur använder sjukvården gentester? Vi träffar Ulf Kristoffersson, som har arbetat med klinisk genetik i mer än 40 år, för att lära oss mer om vad vi kan utläsa av våra gener.

– Under 1990-talet då Craig Venter och James Watson tävlade om vem som först skulle kartlägga det humana genomet (Venter vann) skedde det en enorm teknikutveckling. I dag kan vi göra saker som var helt otänkbara när jag började, säger Ulf Kristoffersson.



ULF KRISTOFFERSSON

Kartläggningen av människans genom kostade ungefär 300 miljoner dollar innan det var klart i början av 2000-talet. I dag kostar det några par tusenlappar att ”läsa” en persons arvs-massa. Detta har öppnat upp nya möjligheter för diagnos av genetiska sjukdomar.

– Det går nu att ta en ögonblicksbild på hundratals gener samtidigt och med

hjälp av matematik och bioinformatik filtrera fram just det som är intressant i frågeställningen kring en enskild patient.

När sjukvården undersöker patientens gener handlar det ofta om att upptäcka ärftliga sjukdomar, som till exempel utvecklingsförsening, ärftlig cancer eller neurologiska sjukdomar. Sjukdomen som misstänks ska gå att behandla eller förebygga och det ska finnas god kunskap om generna som man kartlägger.

– Vi filtrerar bort det som inte är intressant i frågeställningen, och undersöker till exempel inte tjocktarmsgener om familjen har ärftlig bröstcancer, förklarar Ulf Kristoffersson, som framför allt har forskat på mutationer i gener som kan påverka cancer-sjukdom.

Generna säger inte allt

Bara för att ens gener ökar risken för att utveckla en sjukdom innebär inte det att man får sjukdomen.

– Mutationer kan vara helt avgörande för att sjukdom ska uppstå, men inte alltid. Ibland behövs även livsstilsfaktorer eller miljöfaktorer för att påverka generna åt fel håll.

Som exempel nämner Ulf Kristoffersson en studie om ärftlig bröstcancer. Forskare kunde se att i familjer med en känd cancer-associerad variant var det färre anlagsbärare som insjuknade bland dem som var födda före 1940 än i senare generationer i samma familj. Och epidemiologisk forskning har visat att fak-

torer som när i livet man skaffar barn, började menstruera, eller p-piller påverkar risken för canceruppkomst även hos mutationsbärare och det finns sannolikt fler omgivningsfaktorer som kan påverka när – och om – man insjuknar.

Han menar också att det slarvigt – och felaktigt – talas om olika sjukdomsgener som ”cancergener”.

– Vad man egentligen menar då är en variant i arvsmassan – en genetisk förändring som kan vara sjukdomsassocierad, patogen och leda till en ökad risk att drabbas av cancer, eller helt neutral.

Hur tillförlitliga är gentester man kan köpa av privata aktörer?

– Ett välrenommerat laboratorium är nog lika säkert som om testet tas inom sjukvården. Men det är mer tveksamt när det gäller aktörer som inte har kontroll på hela kedjan. Sedan ska resultatet alltid tolkas och analyseras av någon och resultatet matchas mot en databas. Detta kräver god bioinformatisk kompetens.

Problemet är att många privata aktörer också erbjuder tester för breda folksjukdomar där kunskapen om genernas betydelse inte är tillräcklig.

– Tolkningen av analysen är viktig. Det kan räcka med att man tolkar ett baspar, alltså en position i DNA:t, fel. Om det förekommer en förändring i ett baspar i vissa gener, så vet vi att risken för en viss bröstcancer ökar. Men om variationen i stället uppstår i positionen som kommer efter detta baspar, kan det vara en normalvariant som inte orsakar bröstcancer.

Hur tror du att vi kommer att använda gentester framöver?

– Inom hälso- och sjukvården kommer vi alltmer att använda oss av helgenomsekvensering och utifrån den plocka ut information som är viktig för den enskilda patienten. Kunskapen om vad variationer i vårt DNA innebär ändras snabbt. Om vi inte hittar något i dag hos en patient, kanske vi om några år förstår mer om en viss kemisk liten ”tagg” och hur den slår av och på viktiga gener. Så en sak är säker – vi har mycket kvar att lära oss för att förstå det vi läser i generna.

TOVE SMEDS

”Krävs tålamod och god analytisk förmåga”

Gensekvenseringen har revolutionerat den medicinska forskningen och nu går det att få fram information om drygt tre miljarder baspar – som är byggstenarna för våra 20 000 gener – samtidigt. Men den tekniska utvecklingen innebär även att stora mängder medicinska data måste kunna analyseras. Detta kräver speciella kunskaper i bland annat matematik, programmering och biologi/medicin – det som kallas bioinformatik.

Med hjälp av den moderna DNA-sekvenseringen kan hela vårt genom läsas in på ett par dagar till en kostnad av 9 000 kronor. I början på 2000-talet tog samma analys 13 år och kostade över 900 miljoner kronor. Utvecklingen innebär enorma möjligheter att kartlägga hur olika varianter av en gen är kopplade till sjukdom. Men det behövs personer med kompetens inom både datavetenskap och medicin för att analysera den komplexa datan:

– En person som är kunnig inom bioinformatik är eftertraktad i forskningsvärlden, säger Karin Engström, koordinator för bioinformatik vid Lunds universitet.

Vid en sekvensering tittar man på miljoner olika genetiska varianter, men i slutänden är det kanske bara en eller ett fåtal varianter som har samband med en viss sjukdom. Bioinformatik används också på sjukhusens kliniker – bland annat för att ta reda på vilken genetisk variant som orsakar sjukdom hos en patient. På det sättet har man möjlighet att individanpassa behandlingen.

En analys kan gå till så att DNA extraheras från blod eller vävnadsprov och skickas till ett labb för sekvensering. Mängder av data genereras och en stor del av bioinformatikerns arbete blir att städa och rensa bort dåliga och irrelevanta data. När det är klart undersöks samband mellan genetiska varianter och en specifik sjukdom.

– Bioinformatiker är en relativ ny yrkesroll som befinner sig i gränlandet mellan olika vetenskaper. Man behöver vara analytisk och det är en stor fördel att vilja lära sig nya saker, eftersom utvecklingen inom området går snabbt. Och inte minst är det bra att ha tålamod – analyserna kan ta lång tid och vara ganska kluriga, avslutar Karin Engström.



KARIN ENGSTRÖM



Bioinformatiker är en relativ ny yrkesroll som befinner sig i gränlandet mellan biologi, medicin och datavetenskap.

ÅSA HANSDOTTER



Läs mer:
vetenskaphalsa.se/gentester



I mottagningsrummet finns mycket spännande att undersöka. Love fastnar för dinosaurien med de vassa tänderna.

"Kapslarna har blivit en del av morgonrutinen"

Love har varit med i PreCiSe-studien sedan han föddes och får dricka en "shot" varje morgon som kan innehålla probiotika. Eller inte. Det får de inte veta förrän studien är avslutad.

– Klart jag är nyfiken, säger hans pappa **Andreas Mattsson**.

Var tredje månad kommer de till studiecentret på Clinical Research Centre på sjukhusområdet i Malmö. Ett test på navelsträngsblodet vid födseln visade att Love bär på gener som ökar risken för att utveckla celiaki (glutenintolerans) och han bjöds därför in att medverka i

PreCiSe-studien (*läs mer sid 18*). Deltagarna lottas in i tre olika grupper; under de tre första åren äter en grupp glutenfri kost, den andra så kallad normalkost med tillskott av kapslar innehållande probiotika, och den tredje normalkost med tillskott av en verkningslös substans, så kall-

ad placebo. Vilken av de två sistnämnda grupperna man tillhör vet man inte. Deltagarna får små kapslar som innehåller ett pulver som blandas ut i mat eller dryck.

– Vi blandar ut pulvret i en äggkopp tillsammans med D-vitamin och vatten som han får som en "shot" på morgonen, berättar Andreas.

Det tillhör morgonrutinen hemma. Samtidigt som kaffet kokas, laddas shoten.

– Love gillar det väldigt mycket och han tycker om att smaka på sa-

PROBIOTIKA

Kapslarna som barnen får i PreCiSe-studien innehåller majsstärkelse med/utan *Lactobacillus paracasei* och *Lactobacillus plantarum* som är en slags probiotika. Probiotika är levande mikroorganismer som, när de ges i mindre mängder, ger en gynnsam hälsoeffekt.

Källa: precise.lu.se

ker, så det har inte varit några problem att få honom att dricka den.

Besök och matdagbok

Andreas som är föräldraledig har tagit över ansvaret för besöken på mottagningen. Forskningssjuksköterskan Åsa Wimar har hämtat nya askar med kapslar och material för de bajsprover som ska skickas in var tredje månad. Tre dagar inför varje besök för Loves föräldrar dessutom matdagbok över allt han äter och dricker. Den ska fyllas i noggrant; hur många och hur stora potatisar har han ätit? Till sin hjälp har de mallar där de kan uppskatta storlek och mängd.

– Det är nog det jobbigaste med studien, erkänner Andreas, men tillägger att varken han eller Loves mamma fått ”skäll” för att de någon gång missat att fylla i en dag...

Medan Love tittar på leksakerna på hyllorna i mottagningsrummet ställer Åsa frågor utifrån ett formulär; Vilken sorts mjölk dricker ni hemma? Vilken slags fett steker ni i?

Sedan lämnar de dinosaurien med de vassa tänderna för att gå in i ”Djungelrummet”. Det är dags att mäta längd och vikt.

– Han börjar bli lite för stor för vågen, säger Åsa och pekar på vågen som används för bebisar. Ni kanske ska prova golvvågen?

Love tycker inte om att stå själv på vågen, men det räcker med en millisekund för att de ska hinna läsa av resultatet. Medan Andreas busar med honom framför mätsticken på väggen får de också möjlighet att se att han minsann vuxit en centimeter sedan sist...

Vid det här besöket ska det även lämnas salivprov. Andreas låtsas stoppa in topsen i sin egen mun och sträcker sedan fram den till Love. Love är inte den som låter sig luras i första taget, men till slut kan Åsa stoppa de två teststickorna i provrör och försluta dem. Love belönas med goda russin.

Bubblor som tröstar

När det slutligen är dags för blodprov dyker en annan forskningssjuksköterska upp. Medan hon blåser såpbubblor kan Åsa fylla de små rören med blod.

Trots Emla-plåster med salva som satts i armvecken i god tid före besöket och som ska bedöva huden, så rinner tårarna nedför kinderna. Men det går fort över och Andreas kramar om, och hissar upp, Love i luften.

– Bravo, Love! utropar han och Loves uppmärksamhet återgår snart till såpbubblorna.

Efteråt stannar de kvar en stund i väntrummet/lekrummet. Medan Love leker

med tågbanan berättar Andreas att beskedet om den ökade risken för celiaki var oväntat. Själv har han typ 1-diabetes sedan sjuårsåldern.

– Det hade varit mer väntat om det varit det, säger han.

”Kan man vara med så ska man”

Speciellt oroliga för att Love verkligen ska utveckla celiaki är de inte.

– Det hade såklart varit lite jobbigt, men i så fall skulle det nog kännas ännu bättre att ha varit med i den här studien. Då har vi ändå hjälpt till på något vis.

Både Andreas och Loves mamma Emmelie, som själv arbetar inom sjukvården, tycker att det känns viktigt att bidra till forskningen.

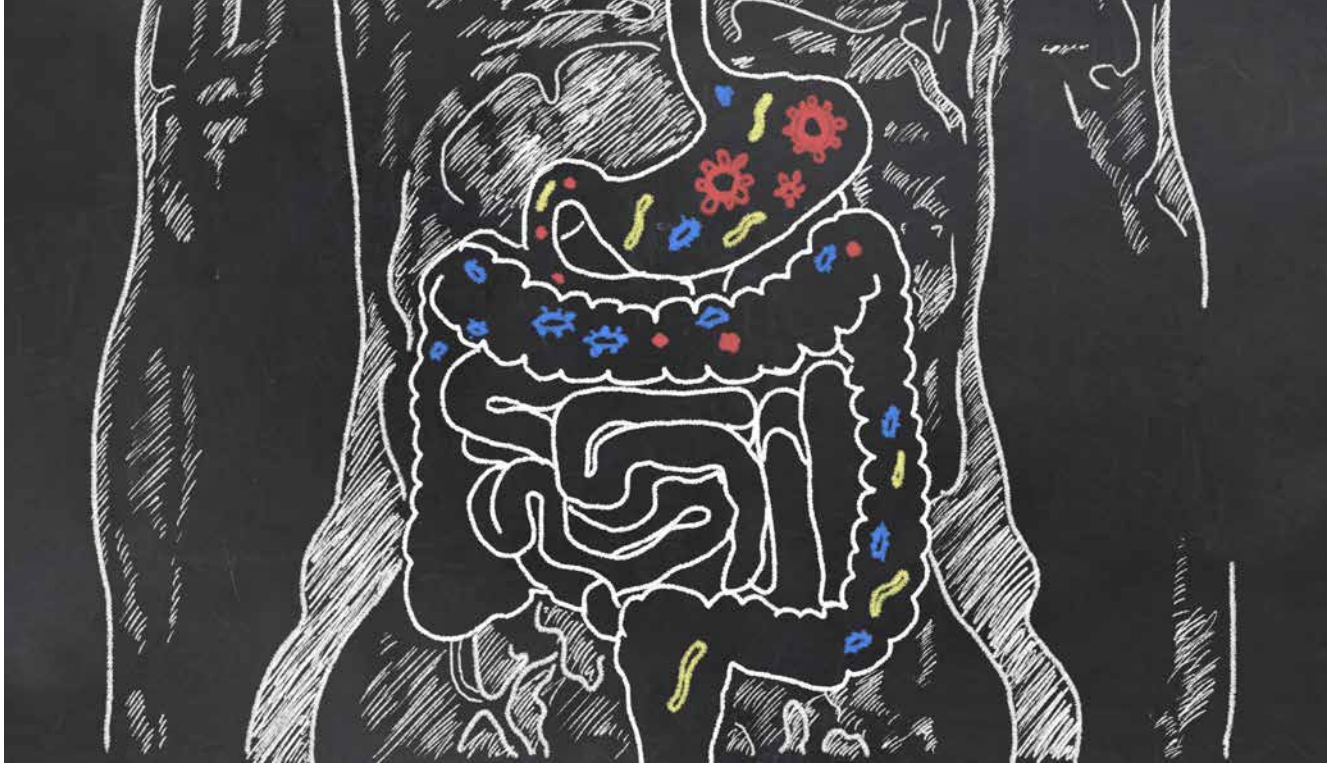
– Kan man vara med så ska man. Det kräver så lite. Tar det tjugo minuter av mitt liv att fylla i en matdagbok var tredje månad, så är jag ok med det!

SARA LIEDHOLM

”

Love gillar det väldigt mycket och han tycker om att smaka på saker, så det har inte varit några problem att få honom att dricka den.





Glutenfritt eller snälla bakterier?

Kan glutenfri kost under de första levnadsåren förhindra att barn utvecklar celiaki? Eller kan probiotika hejda immunförsvarets reaktion mot gluten? Det försöker forskarna få svar på.

Celiaki är en reaktion från immunförsvaret mot proteinet gluten som finns i vete, råg och korn. Reaktionen innebär att tunntarmen blir inflammerad och att tarmluddet skadas och så småningom försvinner. Då blir det allt svårare för kroppen att ta upp och behålla näringsämnen som finns i maten.



DANIEL AGARDH

– Vi vet från tidigare studier att det finns vissa genetiska anlag som kan påverka risken att utveckla celiaki. Genom att titta på gener kan vi med nästan hundra procentig säkerhet säga vilka barn som riskerar att utveckla celiaki säger Daniel Agardh, överläkare inom barnmedicin på Skånes universitetssjukhus, adjungerad professor vid Lunds universitet och ansvarig för den aktuella studien PreCiSe, (Prevention Celiaki i Skåne).

Tidigare studier har även visat att det finns skillnader mellan olika länder och att mängden gluten som barn får i sig under de första fem åren påverkar utvecklingen. Däremot har man än så länge inte studerat vad som händer om man tar bort gluten i kosten för barn med förhöjd risk. Det är just det forskarna nu testar inom ramarna för PreCiSe.

Sedan sommaren 2018 screenas nyfödda barn i Skåne för typ 1-diabetes och celiaki i ett stort forskningsprojekt. Föräldrar till de barn som har förhöjd risk att utveckla celiaki erbjuds därefter att delta i studien PreCiSe.

Gener, gluten och infektion?

Syftet med studien är att undersöka om en glutenfri kost under barnets tre första levnadsår minskar risken att utveckla celiaki jämfört med att äta en normalkost, med eller utan tillskott av probiotika. Probiotikan består av bakterier, lactobacillus, som har en förmåga att dämpa reaktionen från kroppens immunförvar.

– För att tända en grill behövs kol, tändvätska och en gnista. När det gäller celiaki är kolet generna och tändvätskan är gluten. Gnistan letar vi efter i andra studier, det kan vara ett virus som ger en infektion, men det vet vi inte säkert ännu. För att elden inte ska brinna måste vi ta bort något. För de barn som löper högst risk att utveckla celiaki kan vi ta bort gluten under de första levnadsåren då man utsätts för många infektioner.

Blivande föräldrar erbjuds att delta i screeningen och ett blodprov tas sedan i samband med födseln. 2,3 procent av barnen som screenats så här långt bär på den högsta ärftliga risken att utveckla celiaki. Barnen som deltar i PreCiSe lottas sedan in i tre olika grupper: normalkost med eller utan probiotika eller glutenfri kost.

I nuläget deltar 60-talet barn aktivt i studien men målet är att kunna inkludera minst 300 barn fördelat på de tre grupperna.

– Utmaningen kan vara att hålla kvar familjerna i studien. Men att ingå i studien innebär också att barnet följs upp regelbundet, det kan ge en trygghet, säger Daniel Agardh.

MAGNUS ASPEGREN

En av tio tar upp dubbelt så mycket kemikalier genom huden



FOTO: SRDJANPAV / ISTOCK

Vi exponeras ständigt för olika typer av kemikalier runt omkring oss genom till exempel luftföroreningar, solkrämer och konserveringsmedel. Men medan vissa blir sjuka, klarar sig andra hela livet utan problem. En av anledningarna är våra gener. Nu visar en ny studie att var tionde person i Sverige har en mutation som innebär att de tar upp dubbelt så mycket kemikalier genom huden jämfört med resten av befolkningen.

På grund av den felaktiga genen fungerar inte produktionen av proteinet filaggrin, som är viktigt för att bygga upp hudbarriären och bevara fukten i huden. Den större genomsläppligheten av kemikalier som detta medför skulle kunna innebära större risk för DNA-skador och i förlängningen ökad risk för sjukdomar.

– Oftast vet man inte om man bär på den här mutationen eller inte – men det kan märkas på att huden är lite extra torr eller lättare utvecklar eksem, säger Emelie Rietz Liljedahl, doktorand i arbets- och miljömedicin vid Lunds universitet.

Men även om mutationen är relativt vanlig i Sverige, är den nästan helt obefintlig på de mer sydliga breddgraderna. Det verkar som att det hänger ihop med att personer med mutationen producerar mer D-vitamin i huden – något som är

viktigt för oss i Norden som har så få soltimmar. En försämrad hudbarriär innebär även att fler bakterier och virus kan tas upp via huden, vilket under evolutionen kan ha tjänat som ett naturligt vaccin. Detta sammantaget gör att det även finns positiva aspekter med den genetiska förändringen som gjort att den fortlevt.

Frisörer och sotare

Det finns yrkesgrupper i samhället som blir extra exponerade för kemikalier via huden. Två exempel är frisörer och sotare, där forskarna har sett att kemikalier påverkar cellernas livslängd mer hos mutationsbärare, än hos dem som inte har en genmutation.

– I våra kroppsceller förkortas den yttersta delen på kromosomerna – telomera – naturligt för varje celledelning, vil-

ket gör att cellerna har en begränsad livslängd. Men på grund av kemikalieexponeringen går den här processen mycket snabbare.

Kortare telomerer har också hittats i olika typer av cancer – till exempel urinblåsecancer hos frisörer. Kemikalierna kan leda till ökad inflammation och andra DNA-skador, som i sin tur kan leda till cancer och hjärtsjukdom.

I båda yrkesgrupperna finns det betydligt färre personer med den genetiska mutationen, jämfört med kontrollgruppen. Det innebär troligen att många har tvingats sluta jobba i förtid inom yrket, på grund av ökad känsligheten i huden.

– Ett av målen med vår forskning är därför att hitta markörer som berättar om någon har ökad risk att utveckla en allvarlig sjukdom. Men det är också att jobba förebyggande genom att titta på de gränsvärden vi har när det gäller kemikalier – de måste ju regleras efter dem som är mest känsliga.

ÅSA HANSDOTTER

Skräddarsydda celler som fixar insulinet

Vid typ 2-diabetes fungerar inte kroppens ämnesomsättning ordentligt. En av orsakerna är störd insulinfrisättning på grund av genetiska ”fel” i betacellen. Forskarna tror att man i framtiden med hjälp av gensaxen Crispr kommer att kunna rätta till felen och komplettera de dåliga betacellerna med nya och välfungerande som man odlar fram med stamcellsteknik.

– Egentligen är det inga ”fel”, det kan vara en avvikelse i ett av arvsanlagen, som leder till att genen fungerar på ett annat sätt, säger Hindrik Mulder, läkare på Skånes universitetssjukhus och professor i metabolism vid Lunds universitet.

Det vill han lösa genom att ta hudceller från patienten, programmera om dem till stamceller och sedan utveckla dem till en önskad celltyp, till exempel betaceller. Stamcellerna kan dessutom genmodifieras innan de utvecklas till mogna celler som sätts tillbaka i patienten. Det kan verka som science fiction och det kommer sannolikt att dröja ett bra tag tills det blir verklighet för vanliga patienter, men inom forskningen har man redan kommit långt.

– Vi vet i dag hur man programmerar om hudceller eller blodceller till stamceller och hur man sedan kan få dem att utvecklas till andra sorters celler. Det vi

behöver är mer kunskap om vilka mekanismer vi ska välja ut som måltavlor för dessa tekniker, det vill säga vad och i vilka gener vi ska förändra.



HINDRIK MULDER



FOTO: TOVE SMEDS

Med hjälp av rätt näring kan forskarna få stamcellerna att utvecklas till insulinproducerande betaceller på cirka 35 dagar.

Tack vare ny teknik har forskarna det senaste decenniet kunnat identifiera omkring 400 varianter av gener som är kopplade till typ 2-diabetes. Man vet att de påverkar ämnesomsättningen, men inte exakt hur.

– Vi vet inte vilka mekanismer som är de viktigaste eller i vilka kombinationer de förekommer, den forskningen måste bli klar innan man har något slags ”recept” på vilka gener som ska förändras.

Däremot tror Hindrik Mulder att vi inom en snar framtid kommer att se nya läkemedel baserade på den kunskap som finns i dag.

– Vet man att det finns en mekanism som har en effekt på en sjukdom kan läkemedelsföretagen utveckla läkemedel som påverkar mekanismen som generna styr.

I sin tidigare forskning har Hindrik Mulder funnit en koppling mellan melatonin och typ 2-diabetes som verkar sty-

ras av en variant av en enda gen. Melatonin kallas ofta för ”mörkrets hormon” då nivåerna ökar under nattens mörka timmar och gör oss sömna. På morgonen minskar nivån till följd av ljuset. På de insulinproducerande betacellerna finns receptorer, mottagare, för melatonin.

INSULIN

Insulin är ett hormon som utsöndras när vi äter för att kroppens celler ska kunna tillgodogöra sig näringen, i form av glukos, från maten. För lite insulin efter en måltid leder till att glukos stannar kvar i blodbanan. Höga glukosnivåer, det vill säga högt blodsocker, under längre tid inverkar skadligt på kroppens organ.

– Vi tror att den normala funktionen för melatonin är att sänka insulinfrisättningen på natten, så att hjärnan får det socker den behöver.

En särskild genvariant av receptorn för melatonin gör de insulinproducerande betacellerna i bukspottkörteln känsligare för melatonin, vilket bromsar insulinfrisättningen ännu mer och leder till högre blodsockernivåer än vad hjärnan behöver.

Nu ska Hindrik Mulder studera om det går att ta celler från patienter med den aktuella genvarianten, korrigera den i



Vi vet i dag hur man programmerar om hudceller och blodceller till stamceller.

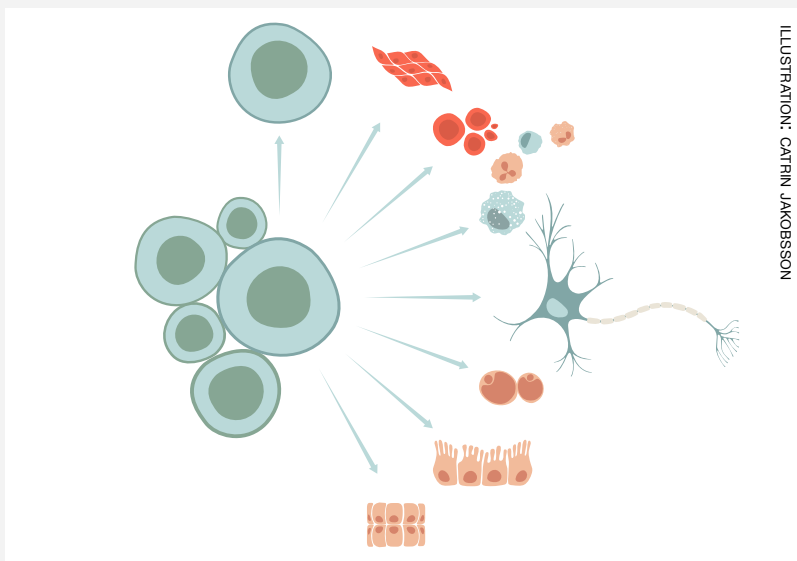
omprogrammerade stamceller med hjälp av Crispr och sedan undersöka om detta leder till förstärkt insulinfrisättning efter att cellerna har mognat ut till insulin-celler.

– Detta kommer att testas i laboratoriet men i framtiden kan man tänka sig att transplantera tillbaka dem till patienten så att de modifierade insulin-cellerna kan bidra till bättre insulinfrisättning. Men innan vi kommer så långt har vi möjlighet att undersöka de modifierade insulin-cellerna för att bättre förstå hur typ 2-diabetes uppkommer. Man kan också använda dessa celler för att testa nya läkemedel mot typ 2-diabetes.

Typ 2-diabetes är dock en komplex sjukdom och beror sällan på en enskild faktor.

– Idealscenariot skulle vara att kunna ta reda på vilka genetiska faktorer som leder till otillräcklig insulinfrisättning hos varje patient med typ 2-diabetes. På det sättet skulle vi kunna skraddarsy celler och optimera behandlingen för varje individ, säger Hindrik Mulder.

SARA LIEDHOLM



FAKTA STAMCELLER

En stamcell är en utvecklade, det vill säga icke-specialiserade, cell som både kan skapa exakta kopior av sig själv, och därmed fortsätta vara stamcell, men som också kan utvecklas till alla specialiserade celler som finns i kroppen. Det finns olika slags stamceller: embryonala stamceller och vuxna stamceller.

Embryonala stamceller finns i embryot upp till fyra dagar efter befruktningen. Dessa celler har potential att utvecklas till vilka celler som helst, de är totipotenta. Senare stadier av stamcellerna börjar snäva in sin förmåga att ge upphov till olika typer av celler.

Vuxna stamceller finns på några olika ställen i den vuxna kroppen och deras uppgift är att ersätta de celler som dör. De är vävnadsspecifika, det vill säga kan oftast bara ge upphov till en eller några närbesläktade celltyper. Ett exempel är blodstamceller som kan utvecklas till alla sorters blodceller. Vuxna stamceller finns främst i vävnader som utsätts för yttre påfrestning och där celltillväxten är omfattande, till exempel i huden, blodet eller mag-tarmkanalen. Stamceller finns också på vissa ställen i hjärnan.

Stamceller i forskningens tjänst

Stamcellsforskningen vill göra det möjligt att med stamceller kunna reparera vävnader, stoppa cancerceller eller ersätta celler eller organ som slutat fungera. Studier pågår i dag med att utveckla stamceller till nervceller, vilka ska kunna ersätta dopaminproducerande celler hos personer med Parkinsons sjukdom. En förhoppning är också att i framtiden kunna ersätta de insulinproducerande celler som gått förlorade eller fungerar otillfredsställande hos personer med diabetes.

En annan intressant utveckling inom området är att kunna omprogrammera hud- eller blodceller till stamceller. Därigenom kan patientens egna celler användas. Fördelen med att använda kroppsegna celler är att avstötning från kroppen kan undvikas. Dessutom ökar tillgången på celler och man undviker de etiska problem som kan uppstå med fosterceller från donatorer.

Ytterligare ett spännande användningsområde är att skapa modeller av sjukdomar. Hudceller från en patient med till exempel en nervsjukdom kan omprogrammeras till stamceller och sedan utvecklas till önskad celltyp, här nervceller, för att kunna studera sjukdomen utanför kroppen. Cellerna odlas på laboratoriet och kan undersökas på olika sätt, till exempel hur de reagerar på olika läkemedel.

EVA BARTONEK ROXÅ



Läs mer:
vetenskaphalsa.se/sa-funkar-stamceller

Epigenetik – så påverkar genernas dirigenter vår hälsa

Tänk dig att dina gener är tangenterna på ett piano. Beroende på vad du äter och hur du lever så kan du få pianot att låta vackert eller falskt. Det vackra är hälsosamt och det falska kan leda till sjukdomar. Inom vetenskapen kallas detta epigenetik och är ett område som har kommit att få stor betydelse för sjukdomar som cancer och typ 2-diabetes.

Alla celler i vår kropp innehåller likadant DNA, det vill säga vår arvs massa med våra gener. Men cellerna har olika funktion beroende på om det exempelvis är en muskelcell eller en fettcell. Det som bestämmer hur cellen ska fungera, vilka gener som ska användas i just den cellen, är mekanismer som slår på, eller av, generna. Dessa mekanismer, som består av kemiska processer, ingår i det som kallas epigenomet.

I dag finns det behandlingar för bland annat cancer som riktar sig mot epigenetiska mekanismer genom att stänga av gener som driver cancer, eller slå på gener som stoppar den. Vid glioblastom, en slags hjärntumör, går det även att utifrån epigenetiska förändringar förutse om patienterna kommer att svara på en viss behandling.



CHARLOTTE LING

På motsvarande sätt arbetar Charlotte Ling, professor i epigenetik vid Lunds universitet, tillsammans med sin forskargrupp med att ta fram nya sätt att förut-

se och behandla typ 2-diabetes. I sina studier har de bland annat visat att olika fetter i kosten (fleromättat och mättat fett), regelbunden träning och åldrande påverkar vårt epigenom i flera olika sorters celler, bland annat betacellerna som tillverkar insulin, muskel- och fettceller.

– Vi har kunnat mäta epigenetiska för-



FOTO: URILUX / ISTOCK

ändringar i dessa celler och sett att de skiljer sig åt mellan personer som är friska och personer som har typ 2-diabetes, säger hon.

En utmaning är bland annat att visa att det finns ett orsakssamband mellan de epigenetiska förändringarna och sjukdom.

– Hur uppstod de här förändringarna? Vad leder de till i kroppen? Gör de så att du blir sjuk? Det är frågor vi vill ha svar på, säger Charlotte Ling.

Förändras av fett och socker

En annan utmaning är att det är svårt, för att inte säga omöjligt, att studera dessa mekanismer i levande människor och forskarna är därför hänvisade till att använda sig av olika djurstudier och experiment på celler i laboratorier. I sådana djur- och cellstudier har Charlotte Lings forskargrupp kunnat se att epigenomet förändras när cellerna utsätts för fett och socker, och att det liknar de epigenetiska förändringarna som ses hos personer med typ 2-diabetes. Förhoppningen är att i framtiden även kunna göra dessa studier på människor.

– Vi håller på att utveckla nya verk-

tyg för att kunna gå in och förändra epigenomet på specifika ställen för att se vad de leder till.

Verktyget är en variant på gensaxen Crispr/Cas9 som kallas ”dead Crispr/Cas9”. Istället för att klippa i generna guidar verktyget forskarna ned i arvs massan där de sedan kan ändra i epigenomet. (*Fakta Crispr sid 28*)

– Då kan vi ta reda på vad förändringen i epigenomet gör, om det till exempel leder till försämrat upptag av socker i muskelceller, säger Charlotte Ling.

Den nya kunskapen om de epigenetiska faktorerna kommer att få allt större betydelse i framtidens sjukvård. Vi vet redan att kost och motion påverkar epigenomet, så den som råkar vara född med ”dåliga gener” kan sannolikt till viss del kompensera för det med en sund livsstil. Kanske till och med bromsa åldrandet...?

– Åldrande har visat sig ha en stor påverkan på epigenomet. Man skulle i framtiden kunna undersöka om exempelvis träning kan reversera, eller förhindra, de epigenetiska förändringarna som sker när vi blir äldre, säger Charlotte Ling.

SARA LIEDHOLM

FAKTA EPIGENETIK

Epigenetik betyder "ovanpå genetiken" och handlar om modifieringar av arvsmassan som inte ändrar den genetiska koden. Epigenetiska modifieringar handlar istället om hur DNA:t läses av och när det uttrycks, det vill säga vilka gener som är på- eller avslagna och när.

Alla våra celler bär på samma genetiska information, samma gener. Epigenetiken spelar en nyckelroll i fosterutvecklingen då den, genom att reglera vilka gener som är på- eller avslagna, styr utvecklingen av olika celltyper, det vill säga vilka celler som ska utvecklas till lever, vilka som ska bilda hjärnan, muskler, hud och så vidare. Under hela vårt liv påverkas dessutom epigenetiken av den yttre miljön. Det kan vara maten vi äter, stress, fysisk aktivitet, kemikalier vi utsätts för, eller andra livsstils- och miljöfaktorer. De epigenetiska förändringarna

hänger med vid celledelningen men till skillnad från mutationer, förändringar i den genetiska koden, är de inte alla permanenta och kan påverkas av till exempel vår livsstil. Epigenetiska förändringar påverkar den enskilda individen. När ett nytt embryo bildas raderas dessa förändringar och förs vanligtvis inte vidare till avkomman. Men det finns exempel från djurstudier där epigenetiska förändringar har visat sig kunna påverka ett par kommande generationer.

Styrning av geners aktivitet

Det finns olika epigenetiska mekanismer för styrning av geners aktivitet. De mest kända är DNA-metylering och histonmodifiering.

Histonmodifiering har att göra med hur DNA:t är packat i kromosomen. Histonerna är proteiner kring vilka DNA-spiralen ligger virad i kromosomen. Histon-DNA-komplexet viras ytterligare flera gånger och graden av packning avgör om en gen är tillgänglig för avläsning och därmed aktiv, eller om den är hårt packad och därmed otillgänglig.

Graden av packning styrs genom att olika kemiska molekyler binder till histonerna vilket i sin tur påverkar hur tätt DNA:t är packat i kromosomen.

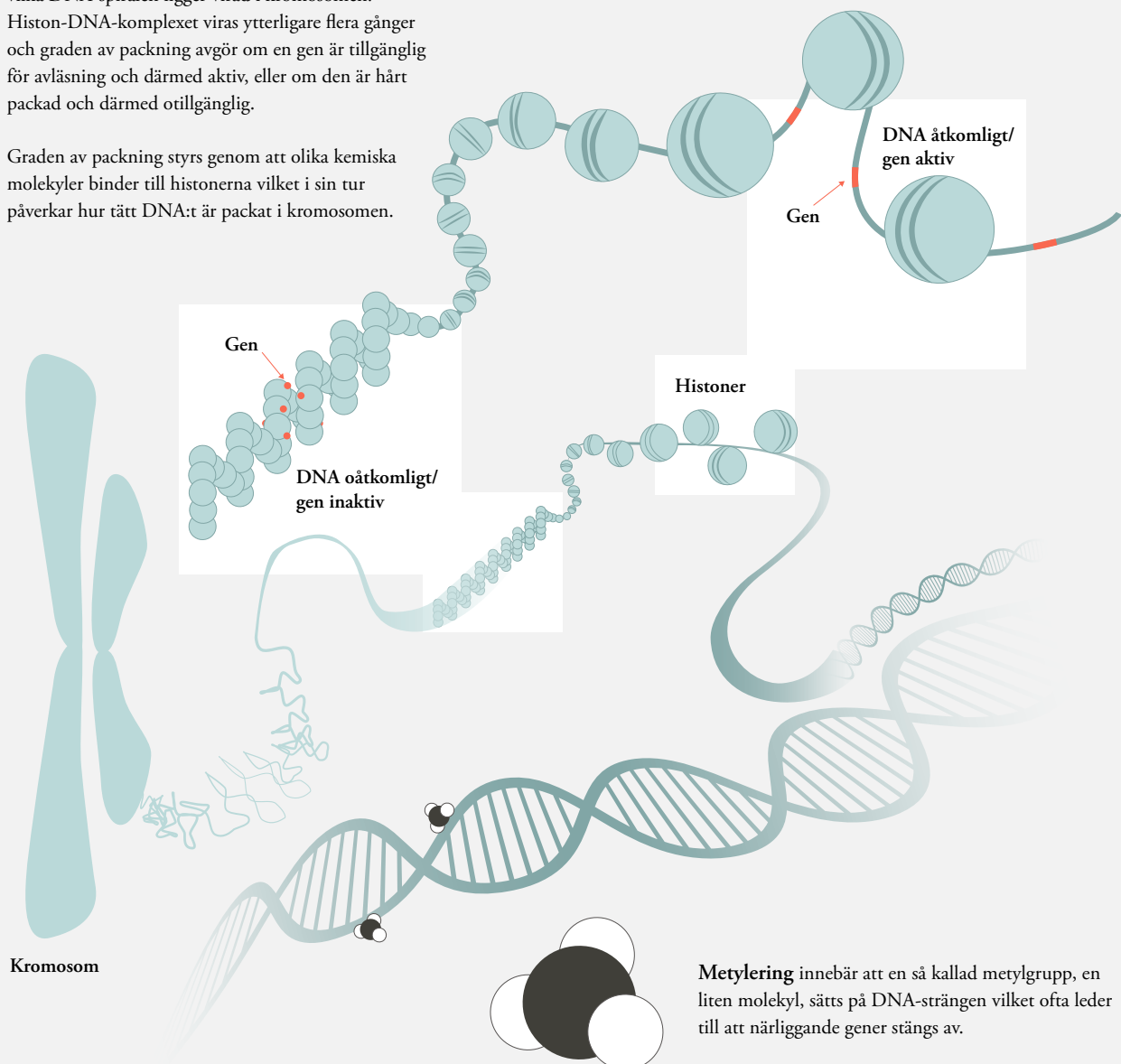


ILLUSTRATION: CATRIN JAKOBSSON

Metylering innebär att en så kallad metylgrupp, en liten molekyl, sätts på DNA-strängen vilket ofta leder till att närliggande gener stängs av.

Så vill de genskjuta virus

Vetenskap & hälsa har frågat fyra virusforskare, alla verksamma vid Lunds universitet och initiativtagare till ett viruscentrum, hur de med sin forskning vill bidra till en bättre förståelse för hur olika virus smittar och leder till sjukdom. Forskningsfrågeställningarna har stor betydelse för både grundläggande medicinsk och patientnära forskning.

VIRUSCENTRUM

Våren 2021 startar ett nytt viruscentrum vid Clinical Research Centre (CRC), Lunds universitet, för att bättre samordna virusforskningen. Genom samlokaliseringen hoppas man hitta nya globala samarbeten och stärka disciplinen virologi. I det nya viruscentrumet kommer de forskargrupper som leds av Joakim Esbjörnsson-Klemendz, Marianne Jansson, Patrik Medstrand och Stefan Schwartz att ingå.

Viktigt att veta hur virus sprids

Om vi ska kunna bekämpa virusmittor på ett effektivt sätt är det viktigt att få en ökad förståelse för hur virus sprids, infekterar och leder till sjukdom. Joakim Esbjörnsson-Klemendz menar att ett bättre helhetsperspektiv skulle kunna öppna upp för utveckling av både nya läkemedel och nya effektiva vacciner.

– Vi behöver få en ökad förståelse kring varför vissa samhällsgrupper eller regioner är särskilt utsatta. För att studera spridningsmönster använder vi oss av olika metoder för att kartlägga gene-

tiska fingeravtryck i virus arvsmassa. Vi är också intresserade av att identifiera nya mekanismer för hur virus infekterar och orsakar sjukdom, säger Joakim Esbjörnsson-Klemendz, docent i virologi vid Lunds universitet.

Virusinfektioner kostar samhället miljardbelopp men det finns i dagsläget endast ett begränsat antal vacciner och antivirala läkemedel. Dessutom har virus en oöverträffad förmåga att utveckla resistens mot läkemedel.

– För att kunna utveckla nya läkemedel och effektiva vacciner är det därför otroligt viktigt att identifiera och förstå de nyckelmekanismer genom vilka virus sprids och orsakar sjukdom.



JOAKIM ESBJÖRNSSON-KLEMENDZ har främst forskat om blodburna virus som hiv och hepatit C, men studerar nu även influensa, RS-virus och corona-virus.



MARIANNE JANSSON studerar olika typer av hiv-infektioner.

Hiv-kusinerna som skiljer sig i aggressivitet

Hiv-1, viruset som har fått global spridning och som de flesta känner till som enbart "hiv", har en mindre aggressiv släkting, hiv-2. Personer som infekteras med hiv-2, och förblir obehandlade, utvecklar inte aids lika snabbt som vid hiv-1 infektion.

– Denna skillnad är intressant. Vi vill ta reda på varför immunförsvaret lyckas kontrollera hiv-2 bättre och inte påverkas lika negativt som vid hiv-1-

infektion, säger Marianne Jansson, docent i virologi vid Lunds universitet.

Hiv-1 leder fortfarande till en infektion som inte går att bota och mot vilken det saknas ett effektivt vaccin. Forskarna hoppas att deras studier av hiv-2 kan leda till kunskap om hur immunförsvaret skyddar och kontrollerar denna typ av hiv-virus för att på så vis förhindra sjukdom hos hiv-1-infekterade i form av antiviral behandling eller vacciner.

Genetisk variation – vad säger den om resistensutveckling?

Hur utvecklar virus resistens mot behandling, hur sprids de i befolkningen och vilka mekanismer använder virus för att ge upphov till sjukdom? Patrik Medstrand hoppas få svar på dessa frågor genom att studera den genetiska variationen hos virus.

Han är intresserad av den genetiska variationen hos virus och hur den är kopplad till sjukdomsgrad och spridning i samhället. Ny teknik har gjort det möjligt att studera den genetiska mångfalden hos virus på ett detaljerat sätt.

– I vår forskning använder vi oss av ultrakänsliga metoder för att spåra enskilda virala RNA-molekyler som ett sätt att studera genetisk diversitet, adaptation, spridning och resistensutveckling hos virus, säger Patrik Medstrand, professor i klinisk virologi vid Lunds universitet och virolog vid klinisk mikrobiologi, Region Skåne.

Hans forskning har tydliga kopplingar till global hälsa då den till stora delar bygger på forskningssamarbeten från olika delar av Afrika söder om Sahara.



PATRIK MEDSTRAND studerar främst hiv, men även hepatitvirus och coronavirus.

Virus som bidrar till cancer

Jordens vanligaste sexuellt överförda infektion orsakas av humant papillomvirus, HPV. Stefan Schwartz vill med sin forskning ta reda på hur viruset bidrar till uppkomsten av livmoderhalscancer och tonsillcancer.

– Vi försöker hitta svaga punkter hos viruset som kan utnyttjas som mål för antivirala medel, säger Stefan Schwartz, professor i medicinsk mikrobiologi vid Lunds universitet och klinisk mikrobiologi vid Region Skåne.

Specifikt studerar han två papillomvirusproteiner som är nödvändiga för utveckling av cancer och som därmed utgör potentiella mål för antivirala läkemedel.

– Det finns för närvarande inga antivirala medel mot papillomvirusinfektioner eller papillomvirusorsakad cancer. Specifika läkemedel mot papillomvirus skulle avsevärt förbättra behandling av dessa virusinfektioner och papillomvirusorsakad cancer.



STEFAN SCHWARTZ forskar om HPV

FORSKARNA TILLSAMMANS MED
EVA BARTONEK ROXÅ



ILLUSTRATION: CHIARI _ VFX/STOCK

Virus fiffig transportör vid genterapi

Virus har en förträfflig förmåga att ta sig in i våra celler. I vanliga fall överför de då sin arvs massa till cellen, som därmed infekteras. Men tar man bort virusets sjukdomsframkallande komponenter får man istället en vektor, en sorts transportmedel, att fylla med det DNA som man vill överföra till en viss celltyp. Det här löser ett stort problem för forskare som vill behandla hjärnans sjukdomar med genterapi.

– För att kunna använda genterapi i hjärnan behövs ett sätt att ta sig förbi blod-hjärn-barriären, som omger och skyddar vår hjärna. Det är möjligt att göra med hjälp av virala vektorer. Sedan utvecklar vi sätt att få dessa att ta sig till just den nervcellstyp som orsakar sjukdomen så att vi kan reglera dem med hjälp av nytt DNA, säger Tomas Björklund, forskare inom molekylär neuromodulering vid Lunds universitet.

I hans forskargrupp använder de ett adenoassocierat virus som när det infekterar inte ger några symtom.



Längre intervju om virala vektorer finns på: vetenskaphalsa.se/viralavektorer



TOMAS BJÖRKLUND



Kan gensaxen hjälpa bonden?

Genterapi, gensaxen Crispr och helgenomsekvensering är bara några få exempel på gentekniker som har gjort det möjligt att diagnostisera, behandla och till och med bota sjukdomar där det tidigare inte funnits några alternativ. Samtidigt har genteknik mött stort motstånd när det gäller växtförädling och utveckling av nya grödor. Men vad är det som oroar och vad skulle de allra senaste teknikerna kunna bidra med i växtförädlingens tjänst?

Människan har odlat och medvetet valt ut växter med önskvärda egenskaper sedan hen började bruka den bördiga jorden i Mesopotamien för ungefär 10 000 år sedan. Men även om vi nu vet mycket mer om gener och deras nedärvning till kommande generationer och med traditionell växtförädling lyckats skapa grödor med önskade egenskaper och hög avkastning, så är det ett trubbigt och långsamt verktyg.

– Om du har en sort av en gröda som är optimerad utifrån en mängd olika aspekter, en så kallad elitkultivar, men vill tillföra ytterligare en egenskap, så blir det väldigt tidskrävande med traditionell växtförädling, säger Mats Hansson, professor i molekylär växtbiologi vid Lunds universitet.

Han förklarar att man då först behöver leta upp den önskvärda egenskapen bland gamla sorter. Därefter korsar man sin elitkultivar med den gamla sorten och den avkomma som bär

på den önskvärda egenskapen behålls. Problemet är att avkomman har blivit "förorenad", bara hälften av generna kommer nu från elitkultivaren, den andra halvan från den gamla sorten. För att få tillbaka elitkultivaren och samtidigt ha kvar den tillagda nya egenskapen, behöver växtförädlaren göra många återkorsningar som går ut på att behålla den nya egenskapen men "späda bort" generna från den gamla sorten.

– Med hjälp av modern genteknik skulle man kunna uppnå detta betydligt snabbare, förklarar Mats Hansson.

Då kan man flytta över den önskvärda genen direkt från den gamla sorten till elitkultivaren utan att behöva göra återkorsningar i många generationer. Eller, om den nya egenskapen styrs av en mutation - en variant av en gen som redan finns i elitkultivaren - så kan detta i dag snabbt åstadkommas med gensaxen Crispr. (*Fakta Crispr sid 28*)

Men få tillämpningar av genteknik har väckt så mycket motstånd som genmodifierade livsmedel och i dagsläget odlas bara ett fåtal sådana grödor kommersiellt. Det är i första hand genmodifierad soja och majs. Modifieringarna innebär att grödan tål ogräsbekämpningsmedel, så kallad herbicidresistens, eller så har den gjorts motståndskraftig mot insektsangrepp.

Protesterna har främst handlat om oro för okontrollerad spridning i natu-



MATS HANSSON

ren och grödornas effekt på hälsan, främst risken att utveckla allergier mot den genmodifierade grödan. Men protesterna har även handlat om växtförädlingsföretagens monopol på grödorna som innebär att bönder inte fått spara av den egna skörden till utsäde utan har istället tvingats till att köpa nytt varje år.

– Det går aldrig att garantera att de genmodifierade växterna inte sprider sig i naturen och korsar sig med vilda släktingar. Men för att det ska ske måste det finnas ett selektionstryck, den nya egenskapen måste ge ett överlevnadsvärde för den vilda släktingen. En egenskap som inte påverkar artens förmåga att sprida sig överlever inte utanför fälten, säger Mats Hansson och fortsätter:

”

I Sverige ligger vi långt framme med en genmodifierad stärkelsepotatis för industriellt bruk.

att introducera gener från andra organismer. Den nya Crispr-tekniken erbjuder helt andra möjligheter till ”finlir”. Med hjälp av den kan man byta ut enskilda bokstäver i genkoden och därmed kanske ändra någon eller några aminosyror i proteinet som genen kodar för. Man introducerar alltså inget nytt genmaterial utan skapar bara genvarianter av den ursprungliga genen, fullt jämförbart med de ändringar som sker vid traditionell växtförädling.

Men här sätter den nuvarande EU-lagstiftningen stopp. För att EU ska godkänna en genmodifierad gröda för odling måste produkten vara spårbar. Men de små ändringar så typiska för växtförädling som nu kan göras med Crispr lämnar inga spår eftersom inget främmande genmaterial introduceras. Alltså kan den inte godkännas. Det blir en sorts moment 22-situation.

Mats Hansson menar att nuvarande lagstiftning håller på att strypa utvecklingen av grödor med modern genteknik. Men på frågan ”Var är vi om 20 år” svarar han ändå hoppfullt:

– Jag tror ändå att vi kommer att jobba med Crispr inom växtförädling. I Sverige ligger vi långt framme med en genmodifierad stärkelsepotatis för industriellt bruk. Potatis innehåller naturligt en blandning av raka och grenade former av stärkelse. Med Crispr-tekniken har man lyckats stänga av olika gener vilket har lett till potatis med olika förhållanden mellan raka och grenade former. Detta är väldigt intressant för stärkelseindustrin som kan producera nedbrytbara förpackningar och potatismjöl som bättre kan reda en säs, förklarar Mats Hansson.

EVA BARTONEK ROXÅ

önskvärda egenskaper inom växtförädlingen kan handla om allt från näringsinnehåll, avkastning, blomningstid, tålighet mot torka och mycket, mycket annat som kan vara viktigt i odlingsambition.

Transhumanism: människa 2.0?

Dagens medicintekniska innovationer gör det möjligt att bota, behandla och förebygga olika sjukdomar. Den internationella rörelsen transhumanisterna förespråkar en användning av tekniken för att förbättra människans fysiska och mentala egenskaper. Men hur mycket kan och ska vi ändra? Vad gör tekniska framgångar med det mänskliga – och kommer vår syn på människan att förändras?

Med ny teknik uppstår nya drömmar och förhoppningar om dess möjligheter, och även farhågor och rädsla. Inom forskarvärlden har gensaxen Crispr seglat upp som en teknik med närmast obegränsade möjligheter. (Fakta Crispr sid 28)

Transhumanism är en filosofi och en internationell intellektuell rörelse som framhåller en tro på att människans förmågor kan och bör förbättras med hjälp av teknik och medicin. Sjukdomar och funktionsvariationer ska kunna förebyggas eller rättas till, och döden övervinnas. Begreppet myntades 1957 av evolutionsbiologen Julian Huxley (1887–1975). Men vad vill transhumanisterna?

– Transhumanister framhåller människan som föränderlig varelse, och i någon mån handlar det om att ta kontroll över sin egen evolution. De intresserar sig därför enormt för utvecklingen, användandet och eventuella konsekvenser av all typ av teknik som skulle kunna göra detta möjligt. Ytterst skulle transhumanisternas idéer sägas röra sig i gränslandet mellan science fiction och science fact, säger Ingrid Dunér, doktorand i idé- och lärdoms historia vid Lunds universitet som forskar om transhumanism.

Människan har alltid drömt om och strävat efter att förändra och förbättra det fysiska och andliga varat, menar Ingrid Dunér. Däremot har förutsättningarna för vad som är möjligt att göra – inte minst med hjälp av teknik och vetenskap – förändrats över tid. I någon mån driver drömmen om en bättre människa på teknologisk och medicinsk utveckling. Och nya teknologier möjliggör också nya drömmar.

Ingrid Dunér anser att transhumanister synliggör en i dag mera utbredd tendens att lägga stor vikt vid individens val och dess fysiska integritet, i försök att så långt det är möjligt styra biologin och ta kontroll över den egna kroppen. Transhumanisternas tankegångar utmanar oss alla att fråga oss vad det egentligen innebär att vara människa.

– Finns det en oföränderlig mänsklig essens, någonting ursprungligt ”naturligt” mänskligt som vi inte borde modifiera – eller är det mänskliga i själva verket att ständigt förändras och förbättras med hjälp av teknik och vetenskap?, undrar Ingrid Dunér.



INGRID DUNÉR

TOVE GILVAD

FAKTA CRISPR (CLUSTERED REGULARLY INTERSPACED SHORT PALINDROMIC REPEATS)

Crispr, populärt kallad gensaxen, är ett genom-redigeringsverktyg som möjliggör mycket precisa förändringar i arvsmassan. Den första gensaxen som började användas kallas Crispr/Cas9. Med den är det möjligt att inaktivera eller byta ut gener eller precisat korrigera enskilda bokstäver i den genetiska koden, ungefär som när vi ändrar felstavningar i ett ordbehandlingsprogram. Detta öppnar för möjligheter att behandla eller bota allvarliga genetiska sjukdomar.

I dag finns gensaxen i många olika varianter. Utöver att korrigera allvarliga mutationer går det till exempel att styra geners aktivitet, det vill säga sätta på eller stänga av dem. Man kan också färgmarkera specifika DNA-sekvenser med fluorescerande molekyler för att exempelvis visualisera deras placering i genomet och det allra senaste är att använda tekniken för att styra gener med hjälp av ljus.

Crispr tilldelas
Nobelpriset i
kemi 2020

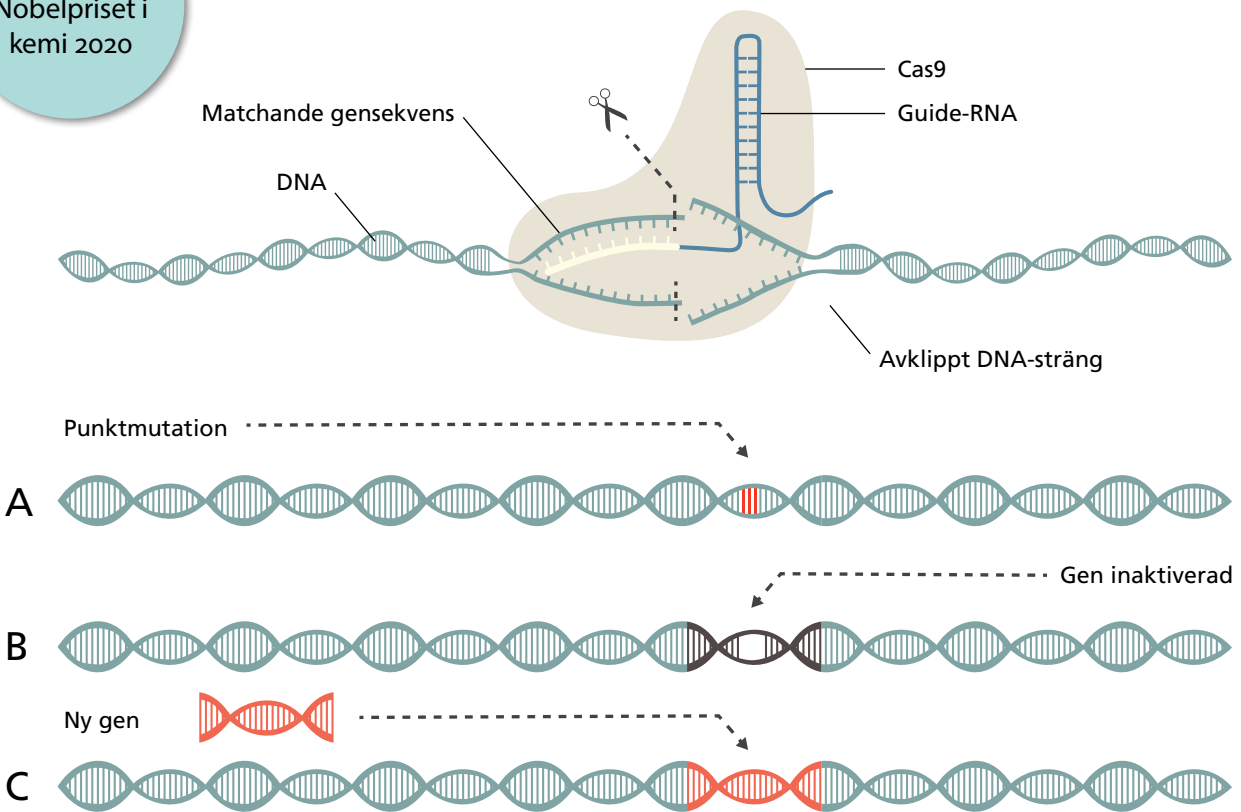


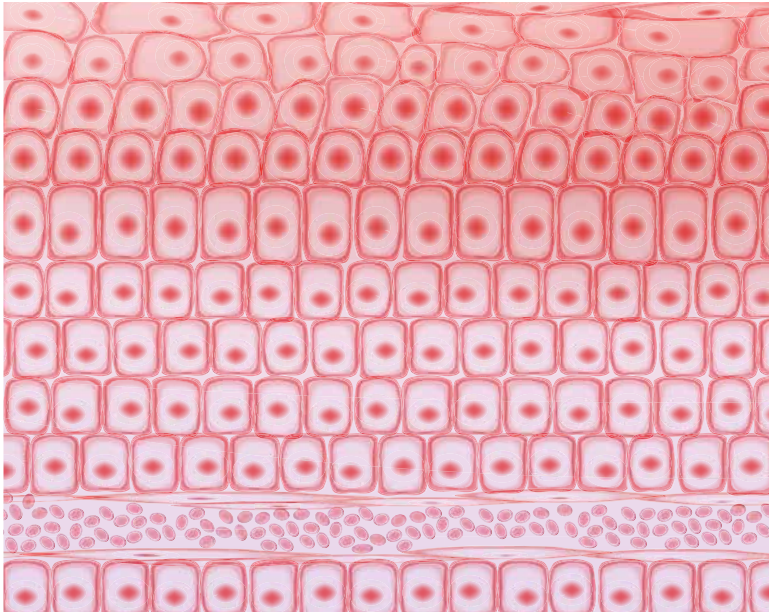
ILLUSTRATION: CATRIN JAKOBSSON

Så funkar Crispr/Cas9

Crispr/Cas9 är ett komplex som består av två komponenter: Cas9 är ett protein som kan klippa i DNA:t och med hjälp av guide-RNA hittar Cas9 DNA-sekvensen som ska ändras. I bilden representerar den vita delen av guide-RNA:t en specifik sekvens som designas så att den matchar exakt den sekvensen av DNA:t man vill ändra.

När guide-RNA:t har hittat den rätta sekvensen klipper Cas9 det dubbelsträngade DNA:t. Därefter går det att ändra i DNA:t på olika sätt, till exempel genom att:

- Byta ut enskilda bokstäver i den befintliga DNA-sekvensen, ungefär som att korrigera ett stavfel i en text. På så sätt kan en sjukdomsorsakande gen "lagas".
- Tysta gener genom att skapa mutationer så att genen slutar fungera och proteinproduktionen stängs av.
- Byta ut ett helt eller delar av ett anlag, till exempel ett som orsakar sjukdom.



3D-ODLING

För att forskningsresultaten ska vara jämförbara med vad som händer i kroppen vid inflammation och cancer strävar forskarna efter att ha så bra cellmodeller som möjligt. I en traditionell 2D-odling växer celler bredvid varandra i ett platt lager vilket inte representerar hur celler växer och interagerar med varandra i kroppen. När man odlar celler i en 3D-modell kan de växa i organiserade strukturer som efterliknar deras naturliga tillväxtsätt. Odlingen blir då mer lik vävnad (till exempel hud), vilket är bättre om man vill studera hur celler växer och betar sig i kroppen.

Odlade celler – en genväg till nya behandlingar

I det biomedicinska laboratoriet på Malmö universitet odlar forskare celler för att bygga en modell av huden i 3D som är så verklighetsnära som möjligt. Med odlad hud kan man utvärdera hur hudcancer uppkommer utan att behöva använda djurförsök eller kliniska prover. Modellen kan också bli användbar för att studera hur coronaviruset angriper celler i luftvägarna.

Genom att framkalla hudcancer i den odlade vävnaden och studera cellernas tidiga respons, hoppas forskarna hitta nya sätt att tidigt ställa diagnos.

– Vi har lyckats skapa en modell som motsvarar det yttersta hudlagret – epidermis – som vi provocerar med olika substanser eller UV-ljus. Vi undersöker om huden förändras, samt studerar inflammatoriska svar som kan hänga ihop med cancerutveckling, berättar Anna Gustafsson, forskare i biomedicinsk laboratorievetenskap.



ANNA GUSTAFSSON

När huden provoceras kan hudcellerna utsöndra små molekyler, till exempel aminosyror, som kan vara unika för en förändring då hud-

celler transformeras till cancerceller.

– Cancer är viktigt att upptäcka tidigt, innan den sprider sig. Därför studerar vi riktigt små molekyler som kan ta sig igenom huden innan cellerna egentligen utvecklas till cancerceller. I bästa fall ska vi kunna tala om ifall det kommer utvecklas till cancer eller inte, säger Anna Gustafsson.

Nu fortsätter forskarna att utveckla den odlade hudmodellen för att bygga en så komplett modell som möjligt.

– I dagsläget har vi bara två typer av hudceller i vår modell. Vi vill tillsätta fler celler. Kanske en cancercell i ett tidigt stadie, och gärna immunceller, säger Anna Gustafsson.

Cellodling även i andra projekt

I höst börjar ett projekt där flera forskargrupper samarbetar för att studera det nya coronavirusets infektionsväg

på odlade luftvägsceller i en 3D-modell. Då kommer den nya kunskapen om 3D-odling väl till användning.

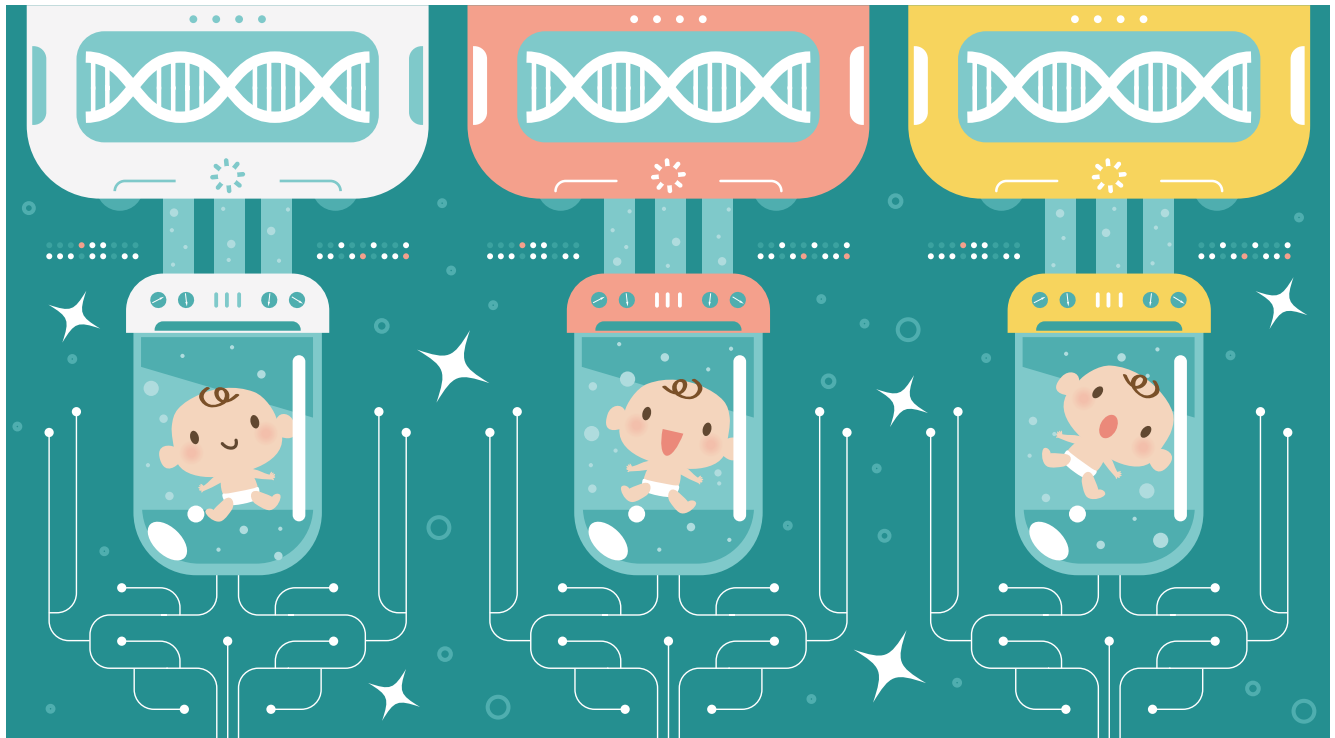
– Genom att ta reda på hur coronavirusets bindande proteiner interagerar med och binder sig till luftvägscellernas receptorer kan vi också undersöka olika sätt att förhindra infektion, till exempel med antikroppar, säger Anette Gjørloff Wingren, professor i biomedicinsk laboratorievetenskap vid Malmö universitet.



ANETTE GJÖRLOFF
WINGREN

I forskarvärlden finns redan viss kunskap om hur man tror att coronaviruset kommer att mutera. I framtiden finns det planer på att odla virusproteiner enligt denna nya kunskap och förutse hur ett muterat coronavirus binder sig till cellerna. På så sätt hoppas forskarna kunna ligga steget före och utveckla skydd för kommande infektioner.

HANNA SVEDERBORN



Tekniken väcker etiska frågor

Genteknik som Crispr gör det möjligt att väldigt precist redigera i våra gener. Samtidigt som detta ger hopp om nya behandlingar, väcker det också viktiga frågor om vad tekniken ska användas för. En tillbakablick i historien visar på vikten av en bred, etisk diskussion i samhället.

Sedan urminnes tider har människan fascinerats av hur våra och djurens avkomor liknar sina föräldrar. Det var först i mitten av 1800-talet som munken Gregor Mendel med sina ärtexperiment upptäckte hur egenskaper ärvs. Kunskapen om ärftlighet av egenskaper ledde i början av 1900-talet till att man skyllde oro och problem i samhället på ärftliga faktorer.

– Samhället genomgick stora förändringar under den här tiden: urbaniseringen och industrialiseringen tog fart

och folk lämnade landet i stora migrationsvågor. Det uppstod en hel del social oro och problem, något man då tolkade i termer av ärftlighet. Rasbiologin som nu växte fram sågs som ett verktyg att använda mot hotet om en försämrad befolkning, säger Anna Tunlid, forskare vid Lunds universitet, vars avhandling handlade om genetikens etablering och utveckling i Sverige.

I Sverige kom en steriliseringslag 1934, en lag som skärptes 1941.

– Lagstiftningen riktades åt dem som

kallades sinnesslöa, personer med olika funktionsnedsättningar och de som uppfattades som ”svagt begåvade”. Men även kvinnor som inte ansågs kapabla att föstra barn kunde steriliseras. Överlag gick lagen ut på att dessa grupper inte skulle tillåtas föra sina arvsanlag vidare – och detta skulle gagna den svenska befolkningen, berättar Anna Tunlid.

Hon lyfter fram att vi med facit i hand behöver fundera över vad vi uppfattar som avvikande. Nyvunnen kunskap om vad förändringar i kromosomer och



ANNA TUNLID



NIKLAS VAREMAN

gener innebär i form av till exempel diagnoser och behandlingar väcker etiska frågor.

– Vad är det som väljs bort och vad är det som tillförs? Nu tänker jag inte i

första hand på sjukdomar utan på funktionsnedläggningar och olika egenskaper. Hur vi ser på dem är ett uttryck för våra värderingar. Vilket stöd är vi beredda att ge vissa grupper i samhället?

När fosterdiagnostiken kom betraktades den som behandling och vård, det var en sak mellan kvinnan och läkaren.

– Men det finns ett historiskt material som tydligt visar att särskilt personer med olika typer av funktionsnedläggningar uppfattade fosterdiagnostiken som ett hot mot alla människors lika värde, oavsett funktioner och egenskaper, säger Anna Tunlid.

Niklas Vareman, medicinetiker vid Lunds universitet som forskar om risker och beslutsfattande i vården, håller med om att det behövs en bred debatt i samhället kring den nya gentekniken.

– Crispr-tekniken sägs vara mer precis än andra, men det finns naturligtvis risker med själva funktionaliteten som man arbetar hårt på att minimera. Hur många gånger av 1 000 försök klipper den fel? Och vad blir konsekvenserna av ett sådant felklipp?, säger Niklas Vareman och fortsätter:

– Och om vi blickar framåt: antag att tekniken fungerar helt perfekt och gör precis vad den ska och vi står inför möjligheten att ”fixa till” saker vi anser defekta. Då behöver vi diskutera vad vi an-

ser vara normalt. Våra värderingar kring vad som är rätt riskerar att långsamt förändras. Det blir lätt ett ensidigt fokus på att ändra det som inte är som vi tycker det borde vara, medan det positiva värdet av att ha kvar något, det är svårare att ringa in.

Varken Niklas Vareman och Anna Tunlid ser några större etiska hinder vad gäller genteknik för att bota allvarliga sjukdomar, så kallad somatisk genredigering.

– Där behöver vi istället fråga oss om nyttan överväger riskerna. Men vad händer om vi går vidare och redigerar bland gener som styr olika egenskaper som inte direkt är sjukdomar men som vi värderar högt – till exempel utseende eller mentala förmågor? Det är svårt att veta vad som kan göras i framtiden med hjälp av ny genteknik. Därför är det viktigt att vi diskuterar sådana här frågor, säger Anna Tunlid.

TOVE SMEDS

FAKTARUTA

Det finns två typer av genredigering.

Den ena är en lokal behandling av en sjukdom (så kallad somatisk genförändring). De förändringar som görs i generna kan inte gå i arv till nästa generation. Ett annat alternativ är att redigera i en könscell eller i ett befruktat ägg (så kallad embryonal redigering) och den ändringen kommer då att ärvas vidare till eventuella barn. I dag är det i Sverige förbjudet att göra förändringar som kan gå i arv, även om forskning kan ske upp till 14 dagar på befruktade ägg som sedan kasseras.



Läs mer länkar till:
vetenskaphalsa.se/etik_AnnaTunlid
vetenskaphalsa.se/etik_NiklasVareman

VAD SÄGER LAGEN?

Det finns flera olika lagar som reglerar vad forskare får göra. Här är några av de viktigaste:

- Försök i forsknings- eller behandlingssyfte som medför genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa får inte utföras.
- Behandlingsmetoder som avser att åstadkomma genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa får inte användas.
- Preimplantatorisk* genetisk diagnostik får användas endast om mannen eller kvinnan bär på anlag för en allvarlig ärftlig sjukdom, som innebär en hög risk för att få ett barn med en genetisk sjukdom eller skada.
- Behandlingen får inte användas för val av egenskap utan endast inriktas på att barnet inte skall ära anlag för sjukdomen eller skadan i fråga.

Källa: Ana Nordberg, juridiska fakulteten Lunds universitet

**preimplantatorisk diagnostik innebär diagnostik innan graviditet har påbörjats*



FOTO: VCHAL / ISTOCK



GENVÄGAR TILL
BÄTTRE HÄLSA

Vi samtalar om forskning och med flera av forskarna som presenteras i detta nummer.
vetenskaphalsa.se/podd-genteknik



MEDICINSKA
FAKULTETEN

Medicinska fakulteten,
Lunds universitet
www.medicin.lu.se



Skånes universitetssjukvård
Medicinsk service
Primärvården
Psykiatri och habilitering
Skånes sjukhus nordost
Skånes sjukhus nordväst
www.skane.se



Malmö universitet
www.mau.se



Beställ tidskriften

Du kan beställa detta och tidigare temanummer av tidskriften genom att kontakta:
katrin.stahl@med.lu.se
tel. 046-222 01 31

Glöm inte att meddela vilka nummer du vill ha!

Alla tidigare nummer finns också att läsa på
www.vetenskaphalsa.se



Lär dig något nytt idag!

Lär dig mer om forskning kring medicin och hälsa genom att lyssna på våra poddar.

Vi har bland annat träffat forskare och pratat om:
Hjälp vid långvarig smärta • Covid-19-special • Vad händer i hjärnan när du tränar • Kost och cancer • Förebygga psykisk ohälsa

Alla program finns på iTunes, Soundcloud eller på
www.vetenskaphalsa.se/podcast

