

Jagten på generne

Hver nat er Steen Knudsens store computer på hårdt arbejde. Han bruger nemlig de løbende resultater fra kortlægningen af den menneskelige arvemasse - Det Humane Genomprojekt – til at lede efter sygdomsgener. Og i denne jagt gælder det om at være vågen!

Af Carsten R. Kjaer

■ Kortlægningen af den menneskelige arvemasse – Det Humane Genomprojekt – er bragt til en foreløbig ende. Men hermed er interessen for sagen på ingen måde slut. Forskningen koncentrerer sig nu om at identificere de måske 40.000 gener, som det menneskelige genom indeholder, og finde ud af, hvilken funktion de har i den menneskelige organisme. Interessen samler sig i høj grad om at afsløre sygdomsgener – dvs. gener, som spiller en afgørende rolle for udviklingen af bestemte sygdomme. Jagten på disse gener involverer både grundforskning, men så sandelig også store økonomiske interesser i at komme først med helt nye lægemidler.

En af de forskere, som deltager i jagten er forskningslektor Steen Knudsen, som er ansat ved Center for Biologisk Sekvensanalyse (CBS), der har

til huse på DTU. Selv om natten, hvor han ikke selv er til stede, er hans computer på hårdt arbejde. Hver dag lægges der nemlig nye data fra det Humane Genom Projekt ud i store internationale databaser (genbanker), hvorfra disse data er frit tilgængelige for forskere verden over. Og hvis man vil være på forkant i den internationale konkurrence, må man være vågen!

Et hit i databasen

Udgangspunktet for Steen Knudsens forskning er en helt konkret "opdagelse" i HGP-databasen relateret til Parkinsons syge – en sygdom i centralnervesystemet, hvor cellerne i et bestemt område i hjernen (den sorte substans), der kontrollerer bevægelser, gradvist går til grunde. Det var Nikolaj Blom, som på daværende tidspunkt var PhD studerende på CBS og

derudover arbejdede for NeuroSearch, som opdagede et gen, som koder for proteinet *Neublastin*. Det interessante ved dette protein er, at det ligner andre proteiner, som man ved har en beskyttende effekt på de celler, der går til grunde i Parkinsons syge. På baggrund af denne opdagelse indsendte NeuroSearch en patentansøgning (det er værd at bemærke, at man kun kan udtage patent på et gen, hvis det er nyt, og man kan vise, at det har en helt bestemt effekt).

Opdagelsen af *Neublastin*-genet blev gjort ved at søge i databaserne med et ganske almindeligt søgeværktøj, som bruges af forskere verden over. Hvis en sådan opdagelse skal udnyttes kommercielt, skal der derfor handles hurtigt, da der hersker en intens konkurrence på området. Det ses med al tydelighed af, at et andet

medicinalfirma blot otte dage senere indsendte en patentansøgning på det selvsamme gen.

Patentet på *Neublastin*-genet har i høj grad været medvirkende til oprettelsen af firmaet *NsGene A/S* som et datterselskab af *NeuroSearch A/S*. *NsGene A/S* har indledt et samarbejde med CBS, som har ekspertise i at udvikle intelligente (sensitive) søgeværktøjer til at gennemse de store databaser. Typisk foregår søgningen med de gængse værktøjer ved, at man fra en anden organisme kender et bestemt gen, som er involveret i en eller anden sygdom, og så søger man efter det samme gen – eller lignende gener – i det menneskelige genom. CBS har imidlertid udviklet sensitive søgeværktøjer, der søger med en model, der beskriver flere gener i stedet for blot et enkelt.



Foto: J. Dahlgaard



Foto: Steen Knudsen

Udstyr til scanning af DNA-chips (Affymetrix udstyr). I forgrunden ses vaskestationen, hvor en chip er ved at blive sat ind. Ved siden af står computeren, hvor den første databehandling finder sted. I baggrunden ses scanneren, der læser informationen på chipsene. (Foto: Steen Knudsen. På billedet ses Chris Workman, en Ph.D. studerende fra USA, som har stået for udviklingen af meget af softwaren til chip analyse på CBS.)

milien. Dette skal så underkastes en nærmere analyse. Ca. en gang om ugen melder computeren, at der er gevinst – et gen har fået en så høj score, at det skal kigges nærmere på. Oftest er der dog tale om et gen, som allerede er kendt i forvejen. Man har blot ikke været klar over, hvor det præcist befandt sig på kromosomet.

Hvis der findes et nyt gen til behandling af Parkinsons syge, står NsGene sammen med sine

samarbejdspartnere i Lund klar til afprøvning i dyremodeller og til sidst i patienter med Parkinsons syge.

Selvom Steen Knudsen i øjeblikket er beskæftiget med at lede efter gener, som specifikt har relation til Parkinsons syge, er den metode, han bruger, dog så generel, at den uden de store problemer kan tunes ind på andre sygdomsgener.

Umiddelbart kunne man tro, at de metoder og søgeværktøjer,

som udvikles ved CBS var at betragte som “fabrikshemmeligheder”. Men det forholder sig ingenlunde sådan. Værktøjerne kan frit hentes fra CBS’ hjemmeside, og bruges derfor af mange andre forskere verden over.

Sikker diagnose med DNA-chips

Steen Knudsen beskæftiger sig dog også med andet end at lede efter medlemmer af Neublasterfamilien. Muligheden for at

kunne stille pålidelige diagnoser af forskellige sygdomme ved hjælp af såkaldte DNA-chips, er også et af de perspektiver, som Det Humane Genomprojekt har kastet af sig. Også på dette område er CBS og Steen Knudsen involveret i forskningen.

På trods af den beskedne størrelse indeholder en DNA-chip en imponerende mængde information. Princippet i en DNA-chip er, at en hel masse stumper DNA med kendte gener sættes fast på en lille glasplade. Derefter oversvømmer man denne plade med en vævsprøve fra en patient, og denne vævsprøve er mærket med et fluorescerende materiale. DNA’et i vævsprøven vil nu binde sig til de matchende stykker DNA på chippen, og kan let afsløres ved, at de pletter på chippen, hvor DNA har bundet sig, “lyser op”. Processen er selvfølgelig automatiseret, så chippen køres igennem en speciel scanner, der aflæser de lysende pletter. Allerede i dag kan man få et sæt bestående af 5 chips, der dækker størsteparten af de menneskelige gener.

Eksperimenter med DNA-chip



Et resultat af databehandling af eksperimenter med DNA-chip. Røde felter viser, hvor der er blevet udtrykt mere af et gen under eksperimentet. Grønne felter viser, hvor der er blevet udtrykt mindre. Der er ét felt for hvert gen (rækker) i hver patient (kolonner). Stregerne til venstre i figuren an-

giver det indbyrdes slægtskab mellem generne, som det er fremgået af chip eksperimentet. Efterfølgende går det så ud på at finde et mønster, der hænger sammen med sygdommen - enten den underliggende genetiske proces for sygdommen eller sygdomsbilledet i patienterne.

Forskning i blærekræft

I Danmark har forskere fra teknologiens spæde start været med på noderne, hvor Overlæge Torben Ørntoft fra Skejby Sygehus som en af de første i Nordeuropa skaffede sig udstyr, der kunne scanne DNA-chips. Torben Ørntoft forsker i blærekræft, hvor man erfaringsvis ved, at der findes to typer: en godartet og en ondartet. Hidtil har man kun kunnet skelne mellem de to typer, ved at en patolog studerer vævsprøver under et mikroskop. Men denne metode har selvfølgelig sine begrænsninger, da der altid vil være en grad af subjektivt skøn over resultatet. Erfaringen er da også, at to patologer, der studerer den samme vævsprøve, ikke altid er enige.

På den baggrund ønskede Torben Ørntoft at finde ud af, om det var muligt at skelne mellem de to typer kræft på genniveau, og derudfra udvikle en mere pålidelig diagnose. Derfor gik han i gang med at studere DNA-chips, som var tilsat prøver fra 15 blærekræft-patienter. Selvom forsøg med væv fra 15 patienter ikke lyder af mange, så giver det faktisk meget omfattende mængde data, da DNA-chippene indeholdt 7000 gener. Derfor henvendte han sig til CBS for at få hjælp til at analysere de store datamængder.

100% sikkerhed kræves

Forskere ved CBS har udviklet en metode til at behandle Ørntofts data, og dette har betydet, at der nu er identificeret omkring 400 gener, som enten er op- eller nedreguleret i forbindelse med blærekræft. Ikke overraskende, har langt de fleste af disse gener en funktion, som har med cellecyklus at gøre – dvs. kontrol af celledeling. Steen Knudsen mener, at det nu er muligt at diagnosticere de to typer af blærekræft på baggrund af, hvilke gener der opfører sig unormalt. Det er dog kun tiden, der vil være den endegyldige dommer i sagen, idet diagnoserne kun kan bekræftes af den enkelte patients sygdomsforløb: med andre ord udvikler kræften sig god- eller ondartet. For at CBS' metode

Center for Biologisk Sekvensanalyse

Center for Biologisk Sekvensanalyse (CBS) har 8 år på bagen, og er et af de 25 grundforskningscentre, som er støttet af Danmarks Grundforskningsfond. CBS er et forholdsvis stort forskningscenter med sine 25 medarbejdere – og flere medarbejdere er på vej.

Nøgleordet for centrets virke er "Bioinformatik" – som beskriver et tværfagligt område, der omfatter indsamling, opbevaring og integrering af biologiske data. Rygmarven i de fleste forskningsprojekter inden for bioinformatik udgøres derfor af kraftige computere. Det er på denne måde et langt stykke af vejen den teknologiske udvikling inden for computere, der driver bioinformatikken fremad – og som selvfølgelig også udgør dens væsentligste begrænsning.

CBS huser forskere med forskellig faglig baggrund inden for (molekylær)biologi og fysik. Centret ledes af Professor Søren Brunak, der startede med at analysere biologiske sekvenser i midten af 80'erne.

Bioinformatik er på verdensplan en hastigt voksende disciplin, og derfor er der meget stor interesse for følge de kurser, som centret udbyder – både fra danske og udenlandske studerendes side. I øjeblikket arbejder CBS på at opbygge en egentlig bioinformatik-uddannelse, for at kunne imødegå fremtidens behov for velkvalificerede forskere inden for bioinformatik.



skal kunne erstatte patologens vurdering, skal metoden kunne præstere noget nær en 100-procents pålidelighed.

Undersøgelserne med DNA-chips har også betydet, at forskerne har identificeret en tredje type blærekræft, som er en mellemting mellem de to hidtil kendte typer. Steen Knudsen spår, at undersøgelser vha. DNA-chips vil betyde, at vi i fremtiden vil opdage en lang række nye typer af kendte sygdomme. Og dette har ikke kun akademisk interesse. Det store perspektiv i en sikker diagnosticering er muligheden for at kunne tilpasse behandlingen af den enkelte patient på baggrund af individuelle forskelle i sygdommen. Endnu er dette kun fremtidsmusik, men Steen Knudsen er ikke i tvivl om, at det er fremtiden. CBS har nu selv anskaffet sig scanner-udstyr til DNA-chips, så forskerne kan være på forkant med udviklingen. Sådant udstyr findes for øjeblikket kun tre steder i Danmark.

Fra gener til hele celler

Steen Knudsen ser meget store muligheder i Det Humane Genomprojekt. Primært åbner

det op for helt nye måder at udvikle lægemidler på. Før i tiden var processen med at finde et sygdomsgen uhyre langsommelig. Med nutidens muligheder er denne proces speedet voldsomt op, så langt mere af forskningen vil gå denne vej i udviklingen af nye lægemidler.

Selvom fokuseringen på gener på mange måde kan virke reduktionistisk, mener Steen Knudsen, at de muligheder, der ligger i de store datamængder – og den store regnekraft i moderne computere – i en vis forstand modvirker en reduktionistisk tankegang.

Før koncentrerede man sig nemlig typisk om årsagskæder i en "ét gen – én proces" relation. Nu ser man på mange gener ad gangen – og næste skridt er i Steen Knudsens øjne at begynde at se på hele celler i et mere holistisk perspektiv. Dette vil være en meget stor udfordring, og vil kræve integration af en række metoder og modeller, men det vil helt sikkert bringe forståelsen af vores forunderlige organisme et stort skridt videre. ☺

Steen Knudsen er forskningslektor ved Center for Biologisk Sekvensanalyse, DTU, Bygn. 208 2800 Lyngby Tlf.: 45 25 24 80 E-mail: steen@cbs.dtu.dk

Om forfatteren Carsten R. Kjaer Aktuel Naturvidenskab Tlf.: 8942 5555 E-post: red@aktuelnat.au.dk

Her kan du få mere at vide CBS' hjemmeside www.cbs.dtu.dk

Cecilie Boysen: Generne og deres funktion Aktuel Naturvidenskab nr. 2/1999.

Tre større steder på nettet: European Bioinformatics Institute: http://www.ebi.ac.uk/genomes The Sanger Centre: http://www.sanger.ac.uk/ The Genome Database: http://www.gdb.org/