



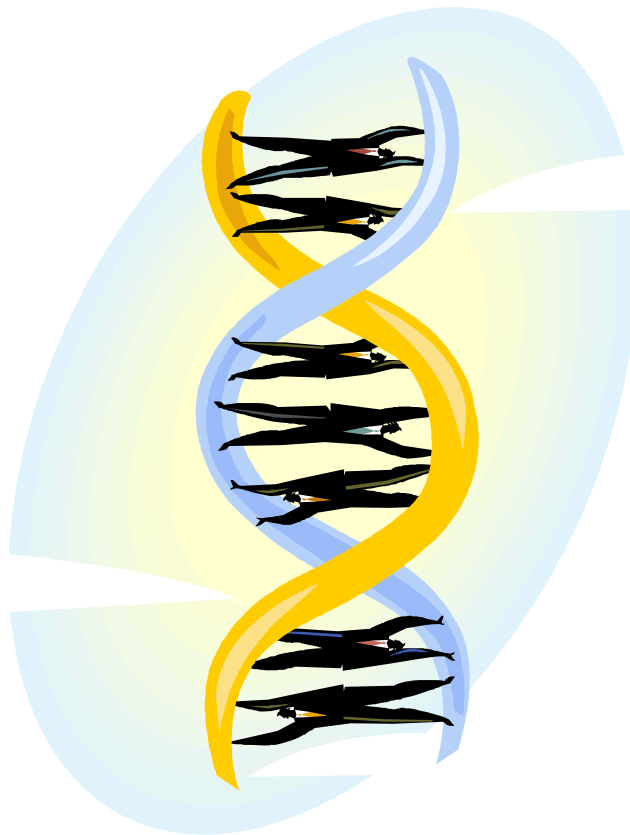
GENTEKNIKNÄMNDEN
THE SWEDISH GENE TECHNOLOGY ADVISORY BOARD

Konferensrapport

Genteknik och Hälsa

Populärvetenskaplig konferens
15 oktober 2007 i Riksdagen

Moderator: Maria Borelius



Genteknik och hälsa

Referat av den populärvetenskapliga konferensen
”Genteknik och hälsa” i Stockholm den 15 oktober 2007.

Innehåll

Inledning	2
Välkommen	2
Vad är genteknik (Gunnar Bjursell)	3
Tekniker för storskaliga analyser och dess möjligheter (Ann-Christine Syvänen)	4
Diagnostik av genetiska sjukdomar idag och i framtiden (Marie-Louise Bondeson)	6
FRÅN GRUNDUPPTÄCKT TILL LÄKEMEDEL OCH BEHANDLINGAR	7
Genteknisk produktion av bioläkemedel (Lars-Erik Nyström)	7
Läkemedlet Glivec mot blodcancer – exempel på lyckad forskning (Catharina Larsson)	8
Utveckling av riktad cancerbehandling (Tina Dalianis)	9
Specialanpassade läkemedel efter individens genetiska förutsättningar (Hugh Salter)	11
Genterapi – vad kan man göra idag för att bota sjukdomar? Hur går det till? (Gösta Gahrton)	12
Utveckling av läkemedel mot ovanliga genetiska sjukdomar ur ett EU-perspektiv (Kerstin Westermark)	13
HUR FUNGERAR MORGONDAGENS LÄKEMEDEL?	15
Reflektioner utifrån 2006 års Nobelpris (Nils-Göran Larsson)	15
Framtida läkemedel mot cancersjukdomar utifrån epigenetiska kunskaper (Ola Hermanson)	16
GENTEKNIK – EN DEL AV VÅRT SAMHÄLLE	17
Vilka regler gäller? (Elisabeth Rynning)	17
Hur nya teknologier kommer in i sjukvården – principer och konsekvenser (Per Carlsson)	19
Etiska reflektioner? (Nils Uddenberg)	20

Inledning

Vad är genteknik och hur kommer de gentekniska framstegen att kunna påverka vår hälsa? Kan genterapi redan nu bota vissa sjukdomar? Vilka etiska problem medför olika tillämpningar av genteknik?

Det var några av de frågor som togs upp vid konferensen "Genteknik och hälsa", som hölls i riksdagshuset i Stockholm den 15 oktober 2007. Konferensen anordnades av Gentekniknämnden samt följande medarrangörer: Bioteknikforum, Cancerfonden, Jordbruksverket, Kungliga Vetenskapsakademien, Läkemedelsindustriföreningen, Läkemedelsverket, Statens Folkhälsoinstitut, Sällskapet Riksdagsledamöter och Forskare samt Vinnova.

Denna rapport är ett populärvetenskapligt referat från konferensen. Texten har skrivits av **Anders Nystrand**, leg läkare och medicinjournalist och faktagranskats av respektive föredragshållare. Skriften innehåller sammanfattningar av föredragen (med samma ordningsföljd och huvudrubriker som i konferensprogrammet).

Välkommen

Åhörarna hälsades välkomna av **Yvonne Andersson**, ordförande i Sällskapet Riksdagsledamöter och Forskare. Hon konstaterade att utvecklingen av gentekniken och kartläggningen av människans och andra arters arvs massa (=genom) har gått mycket snabbt. Många djurförsök med genterapi har också varit framgångsrika, men det är ett stort steg från mus till människa. Gentekniken kan ingjuta både hopp och förfäran. Är vi på väg mot ett överkontrollerat science fiction-samhälle?

Yvonne Andersson ansåg att forskarna måste fortsätta att studera de möjligheter som tekniken ger. Men man måste också beakta eventuella oönskade konsekvenser av gentekniken så att vi t ex ser till att människans integritet och värdighet bevaras. Politiker behöver kunskap för att kunna stifta lagar inom detta område, och RIFO (Sällskapet Riksdagsledamöter och Forskare) vill fungera som en brygga mellan forskarsamhället och makthavarna.

Gentekniknämndens ordförande **Anitha Bondestam** berättade om en ung svensk man som sökte ett EU-jobb i Paris men som trots överlägsna meriter inte fick arbetet. När han frågade varför visade det sig att arbetsgivaren hade skaffat information om ett gentest som mannen genomgått när han deltagit i en forskningsstudie. Testet visade att mannen – som var helt frisk – hade en genuppställning med ökad risk för hjärtinfarkt, framför allt i kombination med psykisk stress. När han undrade hur arbetsgivaren hade fått tag i informationen fick han veta att det inte är någon konst om man har goda kontakter inom sjukvården.

Anitha Bondestam tillade att det här exemplet var påhittat men kan bli verklighet i framtiden. Inom några år kanske det blir möjligt att bestämma en människas hela DNA-uppsättning för några tusenlappar. Det positiva är att det kan leda till bättre individuellt anpassad behandling. Men utvecklingen skapar också nya frågor. Hur ska den genetiska informationen användas och lagras? Hur kan man hindra att informationen hamnar i orätta händer? Och vilka händer är orätta?

Beatrice Ask, statsråd och chef för Justitiedepartementet, berättade att Gentekniknämnden är ett organ som tillhör rättsväsendet och som ligger under Justitiedepartementet. Gentekniknämnden tillkom för att bevaka frågor som hälsa, miljö, djurskydd etc – riksdagen menade att det behövs ett samlat organ med kunskap om genteknik som kan ge råd till myndigheter och leverera underlag till regeringen. Gentekniknämnden har en egen integritet i förhållande till andra myndigheter och har t ex jurister med domarerfarenhet med i styrelsen.

Moderator **Maria Borelius**, vetenskapsjournalist, inledde med att berätta en sann historia om ett svenskt par i London som har en pojke som för ett antal år sedan drabbades av leukemi. Han behandlades framgångsrikt med cytostatika, men om han skulle insjukna igen var hans enda chans att få nya blodbildande stamceller genom benmärgstransplantation. Ingen i pojkens familj hade tyvärr en benmärg som "matchade" och som skulle kunna användas vid en sådan transplantation.

Föräldrarna beslutade därför att försöka skaffa ett syskon som skulle kunna bli pojken ”benmärgsdonator”. Men för att vara säker på att ett blivande syskon har en matchande benmärg krävs att man på ett tidigt stadium efter befruktningen väljer ut embryonala stamceller med önskad genuppsättning och implanterar ett av dessa i livmodern. För själva transplantationen av benmärgscellerna kan det sedan räcka med att man använder en liten mängd navelsträngsblod som tas efter förlossningen.

Denna metod för att välja ut ”önskade” embryon kallas preimplantorisk diagnostik (PGD), och ett sådant förfarande var vid den här tidpunkten inte tillåtet enligt engelsk och svensk lagstiftning. Ingen av föräldrarna hade någon medicinsk utbildning utan skaffade sig all information via bl a Internet och den amerikanska TV-kanalen CNN. Genom intensivt arbete och noggrann planering lyckades föräldrarna anlita och samordna läkarteam i flera länder som tillsammans (men utan att de hade vetskap om varandra) kunde hjälpa dem med den preimplantoriska diagnostiken och provrörsbefruktningen. Till slut gick deras plan i uppfyllelse – barnet föddes år 2002.

Maria Borelius ställde frågan om detta exempel på hur föräldrar lyckades kringgå dåvarande lagstiftning tyder på att allmänhetens värderingar och beteenden ligger före lagstiftarnas. Hur ska i så fall de som formulerar våra lagar hantera detta?

Maria Borelius presenterade också en åsiktspanel som kommenterade olika frågor under konferensen. Den bestod av **Gisela Dahlquist**, professor i barnmedicin vid Umeå universitet och vetenskaplig sekreterare i Centrala etikprövningsnämnden, **Torbjörn Tännsjö**, professor vid filosofiska institutionen, Stockholms universitet och **Sighild Westman-Naeser**, docent, ersättare för ledamot i Centrala etikprövningsnämnden och f d inspektör, Läkemedelsverket.

Vad är genteknik? (Gunnar Bjursell)

Det inledande föredraget hölls av **Gunnar Bjursell**, professor vid institutionen för cell- och molekylärbiologi, Göteborgs universitet. Han berättade att han i slutet av 1970-talet arbetade med genteknik och genkloning i London, där detta var tillåtet – i USA var det vid denna tid förbjudet. Han konstaterade att den gentekniska utvecklingen sedan dess har varit dramatisk. Människans och många andra arters hela genuppsättning har kartlagts, och olika sjukdomsgener identifieras i allt snabbare takt.

Det har visat sig att vi människor har förvånansvärt få arvsanlag – cirka 20 000, ungefär lika många som exempelvis möss. Enligt Gunnar Bjursell illustrerar det att det viktiga är hur generna används – hjärnans utveckling är t ex mycket speciell hos människan. Det som forskarna tidigare trodde var enkelt – t ex att en gen ger upphov till ett enda protein, en effekt eller en sjukdom – har visat sig mycket mer komplext. Många faktorer är inblandade, och man måste försöka förstå hela systemet.

”Systembiologi” nytt forskningsområde

Olika gener har inte bara en effekt i sig utan verkar i ”genmiljöer”. Samma typ av mutation kan ge olika effekter hos olika individer, även hos exempelvis inavlade musstammar. Dessutom samspelar arvet med en mängd olika miljöfaktorer, inte minst livsstilen.

Forskningen om olika sjukdomar fokuseras därför alltmer på att analysera hur olika gener samverkar och på hur de påverkas av miljöfaktorer. Gunnar Bjursell nämnde att detta har gett upphov till ett nytt forskningsområde som kallas systembiologi. Här ingår såväl genteknik, biologiska försökssystem som avancerad matematisk modellering.

Folksjukdomar och genetik

Forskarna har kartlagt en lång rad sjukdomsgener – dvs där förändringar (mutationer) i en enda gen orsakar en specifik sjukdom. Men de flesta av dessa s k monogena sjukdomar är mycket ovanliga och svarar för en mycket liten del av den totala sjukligheten och dödligheten.

De stora folksjukdomarna, t ex hjärt- och kärlsjukdomar, cancer, fetma och diabetes, svarar tillsammans för omkring 90 procent av dödsorsakerna i västvärlden. Här är det inte fråga om enstaka genförändringar som leder till sjukdom utan sannolikt kombinationer av tiotals olika genvarianter, som dessutom samverkar med en rad miljöfaktorer. Sådana genförändringar är betydligt svårare att kartlägga än mutationer som orsakar monogena sjukdomar.

Inte bara generna...

Att generna inte betyder allt illustreras exempelvis av att till och med enäggstvillingar (som har identiska arvsanlag) skiljer sig åt på många sätt. På senare år har forskarna lärt sig allt mer om s k epigenetiska mekanismer, dvs olika faktorer som bidrar till att reglera generna och som därmed också påverkar deras effekt.

Hos växter och vissa lägre stående djur känner man till flera epigenetiska mekanismer och effekter, som exempelvis innebär att genernas uttryck (aktivitet) snabbt kan anpassas till olika miljöförändringar. Hos människa anses effekterna mer osäkra. Gunnar Bjursell påpekade att man behöver utveckla nya metoder för att i stor skala kunna analysera olika epigenetiska förändringar.

Framtiden är redan här

Den tekniska utvecklingen går med en rasande fart – på många sätt är framtiden redan här. Kostnaden för att ta reda på en enskild persons hela DNA var år 2007 cirka 50 000 kronor – om fem år kanske det bara kommer att kosta cirka 5 000 kronor. Gunnar Bjursell påpekade också att vissa företag håller på att framställa s k smart cards som kan rymma en människas hela genuppsättning. Idag kostar det cirka 35 dollar att framställa ett sådant kort, men man hoppas få ner kostnaden till cirka 5 dollar. De tekniska möjligheterna att titta på olika individers gener finns alltså redan, och nu måste vi diskutera hur vi ska förhålla oss till detta.

Tekniker för storskaliga analyser och dess möjligheter (Ann-Christine Syvänen)

Ann-Christine Syvänen, professor vid institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet, konstaterade att vi idag befinner oss i början av en ny era inom genomforskningen. Forskarna har nu redskapen för att på ett systematiskt sätt undersöka sambanden mellan genetisk variation hos människan och de stora folksjukdomarna. Exempel på sådana sjukdomar är hjärt- och kärlsjukdomar, cancer, diabetes, ledgångsreumatism och psykiska sjukdomar som depression och schizofreni. Dessa orsakas i regel av många faktorer och kallas därför även multifaktoriella sjukdomar. Gentekniken kan bidra till att kartlägga sjukdomsmekanismerna på molekylär nivå, vilket ger underlag för såväl förbättrad diagnostik som behandling.

Tre miljarder baspar och 20 000 gener

Genom det framgångsrika internationella genomprojektet har forskarna kartlagt den fullständiga sekvensen för de tre miljarder DNA-baspar som utgör människans arvs massa. Enligt de senaste beräkningarna har vi cirka 20 000 gener. Ann-Christine Syvänen påpekade att det är ett överraskande litet antal, inte fler gener än vad flera andra däggdjur har i sin arvs massa. Att människan ändå är så komplex beror delvis på att det mänskliga genomet innehåller så stor variation.

Baser som varierar – miljontals SNP ar

Var 300:e till var tusende DNA-baspar varierar mellan individerna i en befolkning. De varierande baserna kallas singel nukleotid polymorfismer – SNP ar – och är den bäst kända formen av genetisk variation. Mellan 0,1 och 0,3 procent av vår arvs massa består alltså av sådana SNP ar; forskarna känner idag till mer än 10 miljoner SNP ar.

Kunskapen om människans genetiska variation har ökat kraftigt tack vare det systematiska kartlägningsarbete som det internationella HapMap-projektet har utfört. Förutom för att studera den normala genetiska variationen används analyser av SNPar t ex för att kartlägga sjukdomsgener för s k monogena sjukdomar (som orsakas av förändringar i en enda gen) och för att identifiera "riskgener" för multifaktoriella sjukdomar. Hittills har forskarna kartlagt cirka 1 600 sjukdomsgener för monogena sjukdomar.

Svårare studera multifaktoriella sjukdomar

Ann-Christine Syvänen påpekade att det är betydligt svårare att med genetiska metoder undersöka de stora multifaktoriella folksjukdomarna. Här är det fråga om en mängd gener, som kanske inte var för sig ökar risken så mycket men som i olika kombinationer ger en stark riskökning. Forskarna försöker analysera betydelsen av många olika gener och hur dessa samverkar med omgivningen och livsstilen.

Gener som är riskfaktorer för sjukdomarna kan identifieras genom analys av ett stort antal SNPar i DNA-prover från patienter och kontrollpersoner; dvs man jämför sjuka personers arvs massa med friska. För detta krävs DNA-prover från kliniskt väl diagnostiserade patienter och storskalig teknologi för genetiska analyser. Det är viktigt att kunna skilja slumpmässiga fynd från "verkliga" fynd, och när resultaten bearbetas behövs därför avancerade statistiska metoder.

Kan undersöka hela genomet

Ann-Christine Syvänen berättade att det på senare år har skett en mycket snabb teknisk utveckling för storskaliga analyser av genetisk variation. Hon sade att hon för exempelvis fem år sedan inte trodde att det skulle bli möjligt att göra det som går idag.

Det är framställningen av mikromatriser och utrustning för fluoroscensavläsning av mikromatriser med hög upplösning som möjliggjort dessa framsteg. Numera kan man analysera den största delen av den genetiska variationen i människans arvs massa med hjälp av hundratusentals SNP-markörer i varje DNA-prov. Nyligen har det t o m utvecklats mikromatriser med en miljon SNP-markörer i varje prov. De första resultaten från sådana studier publicerades år 2007 i den vetenskapliga litteraturen. Tekniken kräver dock hög kompetens och avancerad datautrustning för hantering, analys och lagring av mycket stora datamängder.

Nya "riskgener" upptäckta

Den nya tekniken, med vars hjälp man analyserar hela arvs massan hos ett stort antal människor, används bl a för att hitta misstänkta "riskgener" för multifaktoriella sjukdomar. En studie som utfördes i England omfattade 3 000 kontrollpersoner och 2 000 patienter med någon av följande sjukdomar: manodepressivitet (bipolär sjukdom), högt blodtryck, sjukdom i hjärtats kranskärl, ledgångsreumatism, typ 1-diabetes (barn- och ungdomsdiabetes) och typ 2-diabetes (vuxen- och åldersdiabetes) samt tarm-sjukdomen Chron's sjukdom. Resultatet blev att man hittade ett tiotal tidigare okända gener som ökar risken för dessa sjukdomar.

Ann-Christine Syvänen påpekade att sådana associationsstudier, med vars hjälp man kan identifiera "riskgener", bara är första steget. Det behövs sedan fördjupade genetiska och molekylärbiologiska analyser för att man i detalj ska kunna kartlägga riskgenernas effekter och förstå sjukdomsmekanismerna på molekylär nivå.

Sammanfattningsvis kan de genetiska studierna av folksjukdomar enligt Ann-Christine Syvänen bidra till:

- mer specifik diagnostik och förbättrad klassificering av sjukdomarna
- förbättrade möjligheter att beräkna individuella riskfaktorer
- ny biologisk kunskap om sjukdomsmekanismerna
- utveckling av nya läkemedel
- bättre förebyggande behandling.

Diagnostik av genetiska sjukdomar i dag och i framtiden (Marie-Louise Bondeson)

Marie-Louise Bondeson, docent och sjukhusgenetiker vid Institutionen för genetik och patologi, Uppsala universitet och verksam vid Klinisk genetik vid Akademiska sjukhuset, Uppsala, konstaterade att genetiska faktorer har betydelse för många av våra sjukdomar. Genetiska sjukdomar orsakas av förändringar i arvsmassan, något som kan leda till olika sjukdomstillstånd beroende på förändringens omfattning och effekt. Hon gjorde följande uppdelning av genetiska sjukdomar:

- *sjukdomar som beror på kromosomförändringar* (vanligen förlust eller tillkomst av hela eller delar av kromosomer)
- *monogent nedärvda sjukdomar* (sjukdomar som orsakas av mutationer i ett arvsanlag och följer s k Mendelsk nedärvning)
- *multifaktoriella sjukdomar* (orsakas av mutationer i flera olika arvsanlag som samverkar med miljö- och livsstilsfaktorer; man kan även ha vissa genvarianter – s k polymorfismer – som medför viss ökad risk att få sjukdomen)
- *mitokondriella sjukdomar* (beror på fel i de gener som finns i cellernas ”kraftverk”, mitokondrierna; överförs från modern till samtliga barn)
- *cancersjukdomar* (cirka 5-10 procent av alla cancerfall är ärftligt betingade – majoriteten av all cancer orsakas dock av flera olika förändringar i arvsmassan som förvärvats under livet).

Genetiska undersökningar

Inom sjukvården används genetiska undersökningar bl a för att fastställa diagnosen, bedöma prognosen och ge ett bättre underlag för behandlingen. Genetiska undersökningar blir också allt viktigare i uppföljningen av vissa cancersjukdomar, exempelvis vid kronisk myeloisk leukemi (en form av blodcancer).

Marie-Louise Bondeson påpekade att när en genetisk sjukdom diagnostiserats i en familj så är det viktigt att tänka på att det kan finnas andra individer i familjen som löper risk att bli sjuka. Med hjälp av genetiska analyser kan man hos friska släktingar fastställa om man bär på anlaget eller inte för en genetisk sjukdom som finns i familjen. I vissa fall kan man också förutsäga individens risk att utveckla sjukdomen i framtiden. Genetiska analyser som utförs kan vara av avgörande betydelse för hälsa och välbefinnande hos såväl den enskilde individen som dennes släktingar. Marie-Louise Bondeson betonade vikten av genetisk vägledning före och efter ett sådant anlagsbärartest. Vid genetisk vägledning, som är ett informationssamtal, förmedlar läkare eller genetiska vägledare information om genetiska, medicinska och psykologiska frågeställningar rörande den genetiska sjukdomen.

Fostervattenprov och kromosomanalys

Om anlagsbärrutredningen visar att blivande föräldrar bär på anlaget för en genetisk sjukdom (eller har en annan ökad risk för en genetisk sjukdom) kan fosterdiagnostik erbjudas. Invasiv fosterdiagnostik, då man tar ett prov från moderkakan eller fostervattnet, har sedan 1970-talet även erbjudits till äldre kvinnor, som har en ökad risk att få barn med kromosomavvikelse. Risken för missfall beroende på själva ingreppet är cirka en procent.

Traditionellt har man efter provtagningen gjort en cellodling och en fullständig kartläggning av fostrets kromosomer, vilket tar cirka två veckor. Idag finns också snabbdiagnostiska tester där man kan se om fostret har någon av de vanligast förekommande kromosomavvikelserna. Vid snabbdiagnostiska tester missar man cirka 0,4 procent av allvarliga kromosomavvikelser som skulle ha upptäckts med traditionell kromosomanalys. Vid monogent nedärvda sjukdomar, där sjukdomsanlaget är känt, kan man göra riktade molekylärgenetiska undersökningar.

Nya metoder för fosterdiagnostik

På senare år har det utvecklats nya screeningmetoder som ger en säkrare uppskattning av risken för att fostret har en kromosomskada än enbart kvinnans ålder. En undersökning med ultraljud (s k nackuppkalningstest) i kombination med biokemisk analys av ett blodprov från den gravida kvinnan tidigt under graviditeten (CUB) anses numera vara den bästa metoden för att bedöma risken för att fostret har en allvarlig kromosomavvikelse.

Stora framsteg har gjorts inom den icke-invasiva diagnostiken sedan år 1997, då man upptäckte att DNA från foster kan påvisas i blodprov från gravida kvinnor från cirka den sjätte graviditetsveckan. Idag är det möjligt att genom analys av ett blodprov från den gravida kvinnan bestämma exempelvis fostrets kön och variationer i blodgruppsfaktorn RhD.

Preimplantatorisk genetisk diagnostik

En annan form av genetisk diagnostik är preimplantatorisk genetisk diagnostik, PGD. Metoden innebär att man gör genetiska analyser redan på embryostadiet, innan implantationen i livmodern. Detta kräver provrörsbefruktning (in vitro fertilisering, IVF).

För ett par som har en hög risk att föra vidare en ärftlig sjukdom till sina barn innebär PGD en möjlighet att få ett friskt barn, eftersom man kan välja ut de embryon som saknar sjukdomsanlaget. En specielltillämpning av PGD är när man gör en vävnadsbestämning på embryocellerna för att det planerade barnet ska kunna donera blodstamceller till ett sjukt syskon. Användningen av PGD regleras i lagen; så sent som år 2006 kom en ny lag (Lagen om genetisk integritet 2006:351, 2:a paragrafen).

Ökat behov av genetisk vägledning

Marie-Louise Bondeson betonade att den snabba utvecklingen av utbudet av genetiska analyser har lett till ett kraftigt ökat behov av genetisk vägledning. Det internationella organet OECD har tagit fram rekommendationer om kvalitetssäkring av genetiska analyser och lyfter där fram ansvaret för genetisk vägledning. I "OECD Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing" från den 10 maj 2007 sägs bl a: "Genetisk vägledning före och efter genetisk undersökning ska finnas tillgänglig. Vägledningen ska ställas i proportion till undersökningens karaktär, risk för skada och resultatens betydelse för individen och dess släktingar."

För att tillgodose det ökade behovet av genetisk information kommer det att behövas allt fler kliniska genetiker och genetiska vägledare i sjukvården. Slutligen påpekade Marie-Louise Bondeson att varje person noggrant bör tänka efter innan han eller hon genomgår ett genetisk test.

FRÅN GRUNDUPPTÄCKT TILL LÄKEMEDEL OCH BEHANDLINGAR

Genteknisk produktion av bioläkemedel (Lars-Erik Nyström)

Lars-Erik Nyström, forskningsdirektör vid GE Healthcare Bio-Sciences AB, redogjorde för hur produktionen av bioläkemedel har utvecklats. Redan år 1906 prövades extrakt från bukspottkörtel från hund som behandling till människor med diabetes. I början av 1920-talet lyckades läkemedelsbolagen Eli Lilly & Co i USA och Nordisk Insulinlaboratorium i Danmark kommersialisera en "säker" insulinprodukt framställd från bukspottkörtel från ko respektive gris. Körtelextraktet passerades genom glasrör som packats med en steril kaolinlera (Kaolin Wyoming). Leran absorberade huvudparten av andra komponenter i extraktet och ett renat insulin passerade igenom.

Gentekniken revolutionerade produktionen

På 1950- och 1960-talen gjordes separationstekniska genombrott som ledde till att insulinets renhet dramatiskt ökade. Den förbättrade separationstekniken gjorde det även möjligt att från vävnader från djur och människor ta fram andra hormoner och blodproteiner som kunde användas för behandling. Under 1960-talet ökade även produktionen av sk läkemedelsintermediat och läkemedel baserade på mikrobiella jäsningsprocesser.

Fram till 1975 använde man ”naturliga” källor (vävnader från djur eller människor) för produktion av bioläkemedel. Lars-Erik Nyström betonade att allt ändrades med rekombinant-teknologin (patent 1975) som gjorde det möjligt att i mikroorganismer (t ex bakterier) producera mänskliga proteiner som kunde användas som läkemedel. På så sätt kunde man få tillgång till i princip obegränsade mängder råmaterial. Även kvaliteten och säkerheten hos bioläkemedlen ökade dramatiskt; under 1980- och 1990-talen skapades mycket strikta renhets- och säkerhetskrav runt användningen av den nya tekniken.

Marknadsledande gentekniskt producerade läkemedel

Sverige var tidigt ute; redan i början av 1980-talet hade Kabi en fungerande produkt (tillväxthormon) ute på marknaden. Idag är erythropoetin, EPO, det gentekniskt producerade läkemedel som är marknadsledande – år 2006 såldes i hela världen EPO för 11,6 miljarder dollar. EPO är ett hormon (protein) som bildas av vissa celler i njurarna och stimulerar till ökad bildning av röda blodkroppar i benmärgen. Vid exempelvis njursvikt och cancerbehandling kan patienten få blodbrist, som kan behandlas med EPO. Tyvärr används även läkemedlet illegalt som dopningspreparat, inte minst inom uthållighetssporter som cykling.

Gentekniskt producerat insulin (för behandling av diabetes) såldes år 2006 för 9,2 miljarder dollar, och interferon (mot bl a multipel skleros, MS) för 6,8 miljarder dollar. Andra stora gentekniskt producerade läkemedel (försäljning för vardera drygt fyra miljarder dollar) är Enbrel och Remicade (mot bl a svår ledgångsreumatism). Försäljningen av Herceptin (mot bröstcancer) respektive tillväxthormon (mot dvärgväxt) uppgick år 2006 till cirka två miljarder dollar.

Morgondagens läkemedel

Lars-Erik Nyström konstaterade att genteknisk produktion av bioläkemedel idag är en väletablerad teknik och att den kliniska erfarenheten av dessa läkemedel är mer än 25 år. Numera står gentekniskt producerade läkemedel för omkring en femtedel av läkemedelsomsättningen. Denna andel kommer att öka; nästan 40 procent av de nya läkemedel som befinner sig mellan klinisk prövningsfas I och fas II är gentekniskt producerade.

Sverige har spelat en viktig roll i denna utveckling. Lars-Erik Nyström påpekade bl a att svenska produkter finns med i cirka 95 procent av alla system som används för produktion av bioläkemedel.

Läkemedlet Glivec mot blodcancer – exempel på lyckad forskning (Catharina Larsson)

Hur går det till när genetiska forskningsrön omsätts till nya metoder för diagnostik och behandling? **Catharina Larsson**, professor vid institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska Institutet, redogjorde för ett lyckat exempel. Det gäller läkemedlet imatinib (fabriksnamn Glivec), som används mot en form av blodcancer (kronisk myeloisk leukemi) och även mot vissa andra typer av cancer.

Philadelphia-kromosomen upptäcktes 1960

Cancer orsakas av förändringar i kromosomerna – bärare av våra arvsanlag. Vi människor har 46 kromosomer, 22 par plus könskromosomerna x och y. Den första kromosomavvikelse som kunde associeras med en viss cancersjukdom var den sk Philadelphia-kromosomen, som upptäcktes år 1960.

Philadelphia-kromosomen förekommer vid en form av blodcancer, kronisk myeloisk leukemi. Denna förändring innebär att genetiskt material från kromosom nr 9 och 22 slås samman. Resultatet blir att en ny s k fusionsgen, BCR-ABL, bildas. Denna onormala gen, som upptäcktes 1985, producerar ökad mängd av ett protein (tyrosinkinase) som kan stimulera uppkomsten av cancer inom blodsystemet. Fusionsgenen BCR-ABL kan påvisas hos omkring 95 procent av alla patienter som har kronisk myeloisk leukemi.

Läkemedel mot genprodukten

År 1996 visades att läkemedlet imatinib (Glivec) kan motverka effekten av BCR-ABL genom att blockera fusionsgenens "aktiva ställe". Imatinib, som är en liten molekyl, hämmar alltså bildningen av genprodukten tyrosinkinase. Först visades i olika modellsystem att substansen selektivt hämmar de celler som uttrycker genen BCR-ABL, senare att den även minskar bildningen av tumörer. Kliniska prövningar med imatinib sedan slutet av 1990-talet har visat att substansen har god effekt hos patienter med kronisk myeloisk leukemi, och idag är Glivec ett uppskattat läkemedel.

Preparatet har också förhållandevis måttliga biverkningar. En allvarig men sällsynt biverkan som ganska nyligen upptäckts är skadliga effekter på hjärtat (försvagning av vänstra kammarens funktion). Vissa biverkningar beror på att imatinib också hämmar den normala funktionen hos ABL-genen. På senare år har man även upptäckt att det i vissa fall kan uppstå behandlingsresistens mot imatinib. En mekanism kan vara att det bildas fler kopior av BCR-ABL, en annan att fusionsgenen förändras genom mutationer.

Proteinet tyrosinkinase anses spela en viktig roll vid fler cancerformer än kronisk myeloisk leukemi. Numera används därför Glivec även mot vissa andra typer av cancer, bl a akut myeloisk leukemi och två ovanliga tumörformer (gastrointestinal stromacellstumör och dermatofibrosarkoma protuberans).

Från grundupptäckt till framgångsrik behandling

Utvecklingen av imatinib (Glivec) är enligt Catharina Larsson ett typexempel på hur flera viktiga genetiska grundupptäckter under de senaste femtio åren har resulterat i en framgångsrik ny behandlingsform mot cancer. Om man exakt kan beskriva hur en cancersjukdom uppkommer ökar också förutsättningarna för förbättrad diagnostik och mer riktad behandling.

Catharina Larsson nämnde att en liknande, lovande utveckling som för kronisk myeloisk leukemi nu också ses för flera andra cancerformer. Hon ställde frågan om vi i framtiden kommer att klassificera om all cancer efter dess genetiska egenskaper – istället för som nu efter organ och morfologi (mikroskopiskt utseende). Hon ansåg att kommande behandlingsformer mot cancer alltmer kommer att inriktas mot det som är unikt för varje tumörtyp, vilket både bör förbättra effekten och minska biverkningarna.

Utveckling av riktad cancerbehandling (Tina Dalianis)

Tina Dalianis, professor vid institutionen för onkologi och patologi, Karolinska Institutet och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, redogjorde för ett annat exempel på framgångsrik cancerbehandling. Hon konstaterade att cirka 7 000 kvinnor varje år i vårt land insjuknar i bröstcancer, som därmed är den vanligaste cancerformen hos kvinnor. En del av de kvinnor som drabbas av bröstcancer har en form av sjukdomen som karaktäriseras av en speciell genetisk förändring. Tumör-cellerna har ett ökat antal receptorer (mottagarmolekyler) för genen HER2.

Den normala HER2-genens funktion är att reglera cellers tillväxt, och en normal cell har ett fåtal HER2-receptorer. Den form av bröstcancer som kallas HER2-positiv karaktäriseras alltså av att tumören har för många HER2-receptorer. Redan år 1987 visades att HER2-positiv bröstcancer är en mer aggressiv tumörtyp som i regel har sämre prognos än andra former av bröstcancer.

Antikroppar mot HER2

År 1990 utvecklades en ny behandlingsform mot just denna form av bröstcancer, trastuzumab (Herceptin). Läkemedlet innehåller sex monoklonala antikroppar riktade mot HER2 som söker upp och oskadliggör celler som har för många HER2-receptorer. År 1998 godkände den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration) användning av Herceptin till kvinnor med HER2-positiv bröstcancer och metastaser (dottertumörer). Denna behandling visade sig förbättra överlevnaden.

År 2006 godkände FDA tilläggsbehandling med Herceptin även till HER2-positiva bröstcancerpatienter utan metastaser. Behandlingen förlängde överlevnaden också för denna grupp.

Kompletterande läkemedel

Men det finns även nackdelar med Herceptin; läkemedlet kan ge en hel del biverkningar. Det kan tyvärr också uppstå resistens mot Herceptin, och därför behövs ytterligare läkemedel. Tina Dalianis berättade om ett sådant, lapatinib (Tykerb), som blockerar HER2 på ett annat sätt än Herceptin. Tykerb (som kan tas i tablettform) är en liten molekyl som både binder HER2 och en receptor som HER2 binder till (ErbB1). Sådan dubbelblockering av två system som driver cancertillväxten är sannolikt mer effektiv än den enkelblockering som sker vid enbart Herceptin-behandling.

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har godkänt en ny behandling för kvinnor med HER2-positiv bröstcancer, där tidigare behandling med Herceptin i kombination med cytostatika inte gett tillräcklig effekt. Det är en kombination av lapatinib (Tykerb) och capecitabine (Xeloda). De första resultaten från sådan kombinationsbehandling var positiva, medan senare studier inte har varit lika uppmuntrande.

Vaccinering mot HER2?

Tina Dalianis berättade om ett annat sätt att angripa HER2-positiv bröstcancer, nämligen vaccinering. Det finns en naturlig immunitet mot HER2, och denna immunitet skulle kunna förstärkas genom vaccination. Att vaccination mot cancer är möjligt visas bl a av att man under senare år fått fram vaccin mot livmoderhalscancer (cervixcancer), som orsakas av vissa former av humant papillomvirus (HPV).

Enligt Tina Dalianis kan virusliknande partiklar, VLPs, användas som bärare (vektorer) för att effektivt föra in HER2-proteiner i cellerna. VLPs kan produceras med hjälp av en speciell sorts virus, polyomavirus (som för övrigt är släkt med humant papillomvirus, HPV). VLPs liknar alltså riktiga viruspartiklar men saknar sjukdomsframkallande virusgener.

Lovande djurförsök

Genom att koppla HER2 till ett av polyomavirusets proteiner kan man få fram virusliknande partiklar som innehåller HER2-protein. Sådana HER2VLPs har använts som vaccin i djurförsök, och de har visat sig ge en stark immunologisk reaktion mot tumörproteinet. Resultaten av djurförsöken har varit mycket goda. När man gav vaccinet till genetiskt modifierade "HER2-bröstcancer-möss" skyddades 80 procent av mössen från att få bröstcancer. Samtliga möss i kontrollgruppen som inte behandlades med vaccinet fick däremot bröstcancer före fem månaders ålder.

Enligt Tina Dalianis visar preliminära resultat att HER2VLPs också kan användas som behandling till möss som redan har fått en HER2-positiv bröstcancer. Att man med sådana vaccin både skulle kunna förebygga uppkomst av bröstcancer och eliminera redan existerande tumörer är förstås mycket lovande. Men Tina Dalianis betonade att mycket återstår att göra, och att det är ett långt steg från framgångsrika djurförsök till en fungerande behandling på människor. Hon sade att det därför är mycket svårt att bedöma hur många år det kommer att ta innan det finns ett godkänt vaccin mot bröstcancer.

Specialanpassade läkemedel efter individens genetiska förutsättningar (Hugh Salter)

Hugh Salter, sektionschef för farmakogenomik, AstraZeneca R&D, Södertälje, berättade om läkemedelsindustrins ansträngningar att få fram alltmer individuellt anpassade läkemedel. Man analyserar genetiska och molekylära egenskaper hos individer eller grupper av människor för att dessa ska få bättre effekt och mindre biverkningar av olika läkemedel.

Farmakogenomik, -kinetik och -dynamik

För att sådan individuell anpassning ska lyckas måste sjukdomsmekanismerna och respektive läkemedels omsättning och verkningsmekanismer noggrant kartläggas. Denna förhållandevis nya gren av farmakologin brukar kallas farmakogenomik.

Men i detta arbete har de ”klassiska” grenarna farmakokinetik och farmakodynamik en central roll. Enligt Hugh Salter kan farmakokinetik beskrivas som ”vad kroppen gör med läkemedel”, dvs hur läkemedel bryts ner och omsätts. Farmakodynamik kan ses som ”vad läkemedel gör med kroppen”, dvs vilka målmolekyler som påverkas och vilka effekter och biverkningar det ger.

Genetiska variationer påverkar

Både farmakokinetiken och farmakodynamiken påverkas av individens genetiska uppsättning. De flesta läkemedel bryts ned av en ganska begränsad grupp av gener som till stor del är kända och som varierar både inom och mellan olika befolkningsgrupper. Ett exempel är att doseringen av magsårsläkemedlet Losec varierar beroende på att olika befolkningsgrupper delvis har skilda enzymer som bryter ned substansen.

Ett annat exempel gäller blodfettproteinet ApoE. Drygt 20 procent av befolkningen har en genetisk variant av detta protein som kallas ApoE4, medan hela 57 procent av patienter med Alzheimers sjukdom har ApoE4. Om man har ApoE4-varianten eller inte påverkar bl a hur man reagerar på läkemedel som tillhör gruppen ACE-hämmare (som bl a används mot högt blodtryck) och på en speciell diabetesmedicin (rosiglitazon).

Dramatiska effekter vid blodförtunnande behandling

Att genetiska skillnader kan ha stor praktisk betydelse vid läkemedelsbehandling illustreras av den ”blodförtunnande” substansen warfarin, Waran, som används vid flera hjärt- och kärlsjukdomar. Waran verkar på en speciell målmolekyl (VKORC1), som skiljer sig åt mellan olika individer. Enligt Hugh Salter förklarar genetiska variationer i denna målmolekyl cirka 30 procent av skillnaderna i läkemedelseffekt mellan olika individer. Waran bryts ned av bl a enzymet CYP2C9, och genetiska variationer i detta enzym förklarar ytterligare 10 procent av skillnaderna i effekt.

Dessa variationer kan ha stor praktisk betydelse och ge dramatiska effekter. Om en patient som exempelvis haft blodpropp i hjärtats kranskärl (hjärtinfarkt) eller i ett blodkärl i hjärnan (hjärninfarkt) behandlas med för låg dos av Waran ökar risken för nya blodproppar. Om personen istället får alltför hög dos ökar risken för blödningar, exempelvis hjärnblödning. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har beräknat att antalet hjärninfarkter och hjärnblödningar i samband med Waran-behandling skulle kunna minska till hälften om man mer strikt styrde behandlingen efter patientens genetiska förutsättningar.

Framtidens ”tusen-dollars-genom”

Det finns alltså genetiska faktorer som påverkar farmakokinetiken och/eller farmakodynamiken hos vissa läkemedel. Men för många läkemedel påverkas omsättningen och effekterna endast marginellt av individens genetiska förutsättningar – så lite att det saknar praktisk betydelse.

Hugh Salter betonade att det nu sker en mycket snabb genteknologisk utveckling – ett exempel är att den första kartläggningen av en enskild persons hela DNA-sekvens nyligen publicerades. Man pratar

om framtidens ”tusen-dollars-genom”, dvs att det ska kosta mindre än tusen dollar att analysera arvs-massan hos en enda individ. Det anses vara en sorts brytningsgräns för att storskalig forskning på olika patientgrupper ska vara kostnadseffektiv.

Kunskaperna om genetiska orsaker till en mängd olika sjukdomar kommer därför snabbt att öka, och då blir det också lättare att få fram mer selektiva och individuellt anpassade läkemedel. Men vem kommer att få störst nytta av framstegen inom farmakogenomiken? Hugh Salter trodde att det på kort sikt blir de patientgrupper som redan har etablerade behandlingar men som med de nya kunskaperna kan anpassas bättre. Han ansåg exempelvis att den psykiska sjukdomen schizofreni kommer att kunna delas upp i flera subgrupper och att patienterna därmed kan få mer individuell behandling.

Genterapi – vad kan man göra idag för att bota sjukdomar? Hur går det till? (Gösta Gahrton)

Genterapi innebär att genetiskt material förs in i mänskliga celler för att där producera önskade proteiner, t ex ett livsviktigt protein som saknas vid en ärftlig sjukdom. **Gösta Gahrton**, professor vid institutionen för medicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, berättade att han med start i december 1995 ledde det första försöket med genbehandlade celler i Sverige. Det gällde patienter med den elakartade blodsjukdomen multipelt myelom och var egentligen mer en sorts ”genmarkering” än genterapi. I samband med stamcellstransplantation tog man ut och ”genmärkte” celler från benmärgen, som sedan återfördes till patienten. Syftet var bl a att bättre kunna följa effekten av behandlingen och få ökad information om vad som orsakar återfall i sjukdomen.

Mer än tusen försök med genterapi

Än så länge finns ingen etablerad rutinbehandling med genterapi, men sammanlagt har det i hela världen påbörjats mer än tusen kliniska försök med genterapi. De allra flesta studierna, cirka 65 procent, görs i USA. Storbritannien kommer på andra plats (11 procent) och Tyskland på tredje (6 procent).

Cirka två tredjedelar av försöken med genterapi gäller cancersjukdomar. Hjärt- och kärlsjukdomar står för närmare en tiondel, och ungefär lika stor andel gäller monogena ärftliga sjukdomar. Enligt Gösta Gahrton har man kunnat notera vissa begränsade framsteg, men genterapi måste fortfarande betraktas som en experimentell behandling.

SCID – framgång och bakslag

Den mest spektakulära framgången med genterapi rapporterades år 2000 och gällde SCID, som är en allvarlig ärftlig immunbristsjukdom. Sjukdomen är mycket sällsynt (cirka ett barn på 50 000-100 000 födselar drabbas), och utan behandling avlider barnen vanligen inom det första levnadsåret. I en första omgång behandlades 14 barn med genterapi i Paris och London, och 13 av dessa hade efter behandlingen en välfungerande gen och ansågs botade.

Efter flera års uppföljning och behandling av ytterligare några barn kom dock allvarliga bakslag: fyra av tio barn som behandlats i Paris drabbades av leukemi eller leukemiliknande tillstånd. Detta ansågs ha samband med genterapin; man tror att den vektor (”genbärare”) som användes aktiverade en onkogen (tillväxtfaktor). Två av de fyra barnen har avlidit. Försöken stoppades i Paris, men har med en delvis annorlunda metod fortsatt i bl a London och Milano. Enligt Gösta Gahrtons senaste siffror har sammanlagt 31 barn fått genterapi mot SCID; 27 av dessa mår bra och det har inte inträffat några nya fall av leukemi.

Svenska försök

Gösta Gahrton berättade om två genterapistudier vid Huddinge sjukhus. En forskargrupp under ledning av Christer Sylvén har med hjälp av sk plasmider överfört genen för en tillväxtfaktor (VEGF) till hjärtats kranskärl hos ett 40-tal patienter. Ett syfte var att få kranskärlen att vidga sig efter en hjärtinfarkt.

Behandlingen förbättrade genombloodningen i det skadade området i hjärtat, men det har varit svårt att visa att genterapi haft några större kliniska effekter.

I ett försök med planerad start i slutet av år 2007 under ledning av Åke Seiger kommer sex patienter med Alzheimers sjukdom att behandlas med genterapi. Med hjälp av neurokirurgisk teknik ska man till framhjärnan tillföra celler som genbehandlats så att de producerar en viktig tillväxtfaktor för nervceller, beta-NGF. Förhoppningsvis kommer dessa celler att stimulera tillväxten av nervceller i området och därmed kompensera en del av den nervcells förlust som sker vid Alzheimers sjukdom. Resultaten av försöken kommer att utvärderas med bl a tester av patienternas minnesfunktioner, positronkamera (PET) och prover från ryggmärgsvätskan.

Utveckling av bättre vektorer

Den stora svårigheten vid genterapi är att få in de önskade generna i de celler som ska behandlas. Hittills har forskarna framför allt använt olika virus (exempelvis retrovirus, adenovirus och adenoassocierat virus) som "bärare" (vektor) av det genetiska materialet. För vissa former av genterapier kan man istället använda s k plasmider, som inte behöver någon vektor.

En annan metod (som inte heller kräver någon vektor) är elektroporering – ett slags maskinell inskjutning av gener i cellerna. I vissa fall kan man också låta stamceller ta upp den önskade genen och sedan överföra de genetiskt modifierade cellerna till patienten. Gösta Gahrton betonade att effektivare och säkrare metoder för att överföra gener måste utvecklas för att genterapi i framtiden ska kunna bli en framgångsrik behandlingsmetod.

Utveckling av läkemedel mot ovanliga genetiska sjukdomar ur ett EU-perspektiv (Kerstin Westermark)

Ju ovanligare en sjukdom är, desto mindre lönsamt är det för läkemedelsindustrin att utveckla läkemedel mot sjukdomen. Hur ska patienter med sällsynta sjukdomar få tillgång till effektiv läkemedelsbehandling? **Kerstin Westermark**, docent vid Läkemedelsverket och ordförande i den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA:s vetenskapliga kommitté för sär läkemedel, berättade om vad EU (Europeiska Unionen) gör för att åtgärda problemet. (EMEA betyder European Medicines Agency och är placerad i London; EMEA samordnar de vetenskapliga resurser som ställs till dess förfogande från de olika medlemsstaternas myndigheter – t ex Läkemedelsverket i Sverige.)

Berör tiotals miljoner människor

I EU:s 27 medlemsstater finns totalt 498 miljoner människor. Man räknar med att mellan 27 och 36 miljoner av dessa har sjukdomar som förekommer hos mindre än 0,5 promille av befolkningen (dvs färre än 5 av 10 000 individer har sjukdomen). Många av dessa sjukdomar är så sällsynta att mindre än en av 100 000 individer är drabbad. Ungefär 80 procent av dessa ovanliga sjukdomar är ärftliga.

Kerstin Westermark påpekade att dessa personer i stor utsträckning har saknat tillgång till lämpliga läkemedel, eftersom det varit olönsamt för läkemedelsindustrin att utveckla läkemedel för så små patientgrupper. Enligt en EG-förordning om s k sär läkemedel (nr 141/2000) har individer med sällsynta sjukdomar samma rättigheter som andra medborgare till en säker och effektiv läkemedelsbehandling. Men för att kunna åstadkomma detta behövs stimulansåtgärder på EU-nivå.

Vad är ett sär läkemedel?

Enligt EU-förordningen ska ett sär läkemedel (Orphan Medicinal Product, OMP) vara avsett för allvarliga, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande sjukdomstillstånd. Den sjukdom som läkemedlet är avsett för ska vara sällsynt (drabba färre än 5 av 10 000 individer i EU) – det s k prevalens kriteriet. Alternativt kan man använda ett ekonomiskt kriterium, som innebär att utvecklingskostnaderna för läkemedlet förväntas överstiga intäkterna. Dessutom ska det i EU antingen saknas tillfredsställande be-

handlingsmetoder mot den aktuella sjukdomen, eller så ska den föreslagna produkten (särsläkemedlet) vara av betydande fördel för patienterna.

Ett företag som vill få ett läkemedel klassat som särsläkemedel behöver bara lämna in en enda ansökan till den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). En av de mest betydelsefulla stimulansåtgärder som införts för särsläkemedel är marknadsensamrätt i tio år. Om en produkt godkänns som särsläkemedel har alltså företaget ensamrätt på försäljning av läkemedlet (på den godkända indikationen) i samtliga EU:s medlemsstater, vilket alltså motsvarar en total marknad på närmare 500 miljoner invånare.

EMA:s kommitté för särsläkemedel

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har fem vetenskapliga kommittéer och ett hundratal arbetsgrupper. EMA:s kommitté för särsläkemedel (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) har 33 medlemmar; en från varje medlemsstat plus tre patientrepresentanter och tre personer utsedda av EMA. Förutom att bedöma och avge yttrande om klassificering av särsläkemedel är kommittén ett rådgivande organ till EU-kommissionen och har även internationellt samarbete.

Att ansöka om att få en produkt klassad som särsläkemedel avsedd för människa (och att få ansökan behandlad) är kostnadsfritt. Ansökan kan lämnas in i vilket skede som helst under läkemedelsutvecklingen men måste komma före ansökan om godkännande för försäljning av läkemedlet.

Mer än 500 godkända ansökningar – ett 40-tal nya läkemedel

Enligt Kerstin Westermark har förordningen om särsläkemedel varit mycket framgångsrik sedan den infördes år 2000. Alla förväntningar har överträffats; mer än 740 ansökningar har inkommit, och över 500 produkter har beviljats status som särsläkemedel.

Dessutom har drygt ett 40-tal av dessa läkemedel godkänts för försäljning efter granskning i EMA:s kommitté för humanläkemedel (CHMP). Det berör cirka 1,2-2 miljoner EU-medborgare som alltså lider av ett 40-tal olika sällsynta sjukdomar. För närmare 40 procent av dessa fanns det tidigare ingen behandling att tillgå.

Tjugotal produkter för genterapi

Kerstin Westermark berättade att ett tjugotal produkter för genterapi har klassats som särsläkemedel. Enligt den definition som används av den europeiska läkemedelsmyndigheten är en genterapiprodukt en funktionell gen (inklusive regulatoriska element) som administreras till en patient. Det innebär exempelvis att tillförelse av enbart nukleotider ("DNA-bokstäver") inte är genterapi. Metoder som antisense eller RNA-interferens, då man inte tillför utan istället "tystar" olika gener, är därför enligt denna definition inte genterapi.

De genterapiprodukter som hittills har klassats som särsläkemedel är avsedda för behandling av en rad sällsynta sjukdomar, t ex Duchennes muskeldystrofi, lipoproteinlipasbrist och alfa-1-antitrypsinbrist. De vektorer som används är vanligen virusbaserade (adeno-, lenti- eller retrovirus). Än så länge har ingen av dessa produkter nått marknaden (dvs godkänts för försäljning), men flera av dem används i kliniska prövningar.

Avslutningsvis sade Kerstin Westermark att man förväntar att cirka tio nya särsläkemedel per år kommer att godkännas under de närmaste tre åren. Om någon av dessa produkter kommer att vara avsedd för genterapi återstår dock att se.

HUR FUNGERAR MORGONDAGENS LÄKEMEDEL?

Reflektioner utifrån 2006 års Nobelpris (Nils-Göran Larsson)

Leder grundforskning till att nya medicinska behandlingar utvecklas? Kommer t ex de upptäckter som belönas med Nobelpris patienterna till godo? Frågorna ställdes av **Nils-Göran Larsson**, professor vid institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, överläkare och ledamot av Nobelkommittén för fysiologi eller medicin.

Nils-Göran Larsson berättade om Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2006 till Andrew Fire och Craig Mello för upptäckten av RNA-interferens, som utgör en helt ny princip för att reglera våra geners uttryck. Upptäckten har stor praktisk betydelse eftersom man med RNA-interferens kan "tysta" gener, och tekniken används i stor utsträckning inom den biomedicinska forskningen. Metoden börjar också få kliniska tillämpningar; det pågår försök med RNA-interferens som behandling mot exempelvis vissa virusinfektioner, ögonsjukdomen maculadegeneration och förhöjd blodkoncentration av kolesterol.

Enligt Nils-Göran Larsson är detta ett typiskt exempel på hur högkvalitativ grundforskning, som inte i första hand är inriktad på att lösa kliniska problem, ändå så småningom kan leda fram till nya behandlingsmetoder.

RNA och "knock-out-möss"

Även Nobelpriset i kemi år 2006 handlade om RNA. Roger Kornberg, USA, belönades för sin kartläggning av transkriptionen, dvs hur det går till när RNA bildar en avskrift av DNA. Han framställde bl a röntgenkristallografiska bilder som exakt visar hur enzymet RNA-polymeras utför transkriptionen.

Genom röntgenkristallografisk teknik kan man avbilda biologiska molekyler så att till och med positionerna för enskilda atomer kan bestämmas. Denna teknik är mycket kostnadskrävande, och Nils-Göran Larsson berättade att den amerikanska staten via NIH (National Institute of Health) har stött Roger Kornberg med sammanlagt mer än 24 miljoner dollar i projektbidrag. Kartläggningen av strukturen för RNA-polymeras har lett till helt nya uppslag för att behandla vissa parasitsjukdomar, t ex malaria.

Nobelpristagarna år 2007 – Martin Evans, Mario Capecchi och Oliver Smithies – belönades för att de med hjälp av embryonala stamceller lyckats framställa s k "knock-out-möss". Även det är en metod som fått mycket stor användning inom den medicinska forskningen och som förväntas bidra till att förbättrade behandlingsmetoder utvecklas.

"Större projektanslag behövs"

Nils-Göran Larsson påpekade att åtminstone ett politiskt parti (Folkpartiet, bl a i sina valaffischer) har deklarerat den klara målsättningen att Sverige ska få flera Nobelpris i framtiden. Han undrade hur detta ska åstadkommas och om det finns tillräckligt med pengar att forska för i Sverige.

Vetenskapsrådet fördelade år 2007 totalt 688 miljoner kronor till nya anslag inom alla forskningsområden. Vetenskapsrådet Medicin fick 225 miljoner kronor till nya anslag, varav 77 procent gick till projektanslag. Av de medicinska forskningsansökningarna beviljades cirka 35 procent (351 st). Ett genomsnittligt projektanslag är mindre än 500 000 kr per år. När universitetet har tagit sin andel för administrativa kostnader och hyra återstår cirka 325 000 kr. Det räcker inte ens till att anställa en enda doktorand i projektet.

Används forskningsmedel effektivt?

Enligt Nils-Göran Larsson illustrerar ovanstående att anslagen till projektbaserad forskning generellt är för låga i vårt land. Han ifrågasatte också om landstingens s k FoUU-medel (som ska gå till forskning,

utveckling och utbildning) används på rätt sätt. År 2005 var FoUU-medlen i Stockholms Läns Landsting hela 1,1 miljarder kronor (500 miljoner från staten och 600 miljoner från landstinget). Nils-Göran Larsson undrade om man egentligen får så mycket gjort för dessa pengar och ansåg att man borde kunna få betydligt bättre verkningsgrad på FoUU-medlen.

Nils-Göran Larsson kritiserade också universitetens organisation, som liknar den hierarkiska strukturen hos stora bolag och där forskarna befinner sig i botten av hierarkin. Han ansåg även att universiteten bygger allt fler och finare lokaler, medan forskningskvaliteten stadigt går nedåt. Det är ungefär som om ett elitfotbollslag skulle börja med att bygga ett stort stadion, samtidigt som man försummar att träna mer och rekrytera skickligare spelare.

Internationella utvärderingar

Nils-Göran Larsson summerade att stora upptäckter sällan är resultat av strategiska forskningspolitiska visioner – istället är det oftast enskilda forskares och mindre forskargrupperns idéer som ligger bakom verkliga genombrott. Finansieringen till högkvalitativa medicinska forskningsprojekt måste vara långsiktig och tillräcklig. Nils-Göran Larsson ansåg att även med en kraftigt ökad satsning skulle de medel som går till forskningen kunna beskrivas som ”felräkningspengar” i statsbudgeten. Återkommande expertgranskningar (per-review) och internationella utvärderingar är viktiga för att välja ut de bästa projekten och fördela forskningsanslagen.

Framtida läkemedel mot cancersjukdomar utifrån epigenetiska kunskaper (Ola Hermanson)

På senare år har en speciell gren av genetiken, epigenetiken, rönt allt större forskningsintresse. Med epigenetik avses de mekanismer som styr hur våra gener fungerar, exempelvis hur gener läses av och vilka gener som ska ”slås på” eller ”slås av” i olika typer av celler. Epigenetiska faktorer påverkar därmed inte själva DNA-sekvensen, dvs ordningsföljden av ”DNA-bokstäverna” i arvsmassan.

Ola Hermanson, medicine doktor vid institutionen för neurovetenskap, Karolinska Institutet, konstaterade att den kompletta arvsmassan hos flera hundra olika organismer nu har kartlagts. De kunskaper som man kan få från detta arbete är enorma, men forskarna har också börjat förstå att andra aspekter än själva DNA-sekvensen i sig har mycket stor betydelse.

Komplex packning av DNA i cellkärnan

Om vi kunde sträcka ut arvsmassan – det dubbelspiralformade DNA:t – från en enda mänsklig cell så skulle DNA-tråden bli ungefär två meter lång. För att allt DNA ska få plats i den lilla cellkärnan är det ihoppackat på ett mycket komplicerat sätt. Det har länge varit känt att denna packningsprocess är viktig för cellerna, men det är först under de senaste tio åren som forskningen om den s k DNA-arkitekturen har tagit fart.

DNA ligger tätt packat runt små proteiner, histoner, och tillsammans kallas DNA och histonerna för kromatin. Denna formation rör sig hela tiden, öppnas och stängs – enligt Ola Hermanson kan det liknas vid kokt spagetti och mycket små köttbullar som flyter omkring i en skål. En viktig faktor är hur tätt som DNA ligger an mot de små histonerna; avvikelser kan försämra organismens funktion och leda till olika sjukdomar.

År 1996 visades att s k transkriptionsfaktorer (speciella proteiner) kan förändra histonerna och därmed påverka kromatinets struktur. Man känner numera till flera molekylära mekanismer för modifiering av kromatinet (t ex DNA-metylering samt metylering, acetylering, fosforylering och ubiquitinerings av histoner).

Kan epigenetiska mekanismer ärvas?

Hur packningen av DNA regleras kan gå i arv från cell till cell. Det är alltså en ärftlig egenskap som inte direkt involverar själva DNA-sekvensen men som påverkar hur generna läses av – och därmed eventuellt även vilka proteiner som bildas. Detta är ett exempel på epigenetik.

Forskarna diskuterar nu om epigenetiska faktorer också skulle kunna ärvas från förälder till avkomma – en sorts ”mjuk ärftlighet” (soft inheritance). Enligt Ola Hermanson har det länge varit känt att sådan ”epigenetisk ärftlighet” förekommer hos växter. Han sade att det möjligen även förekommer hos vissa djurarter, men om epigenetiska mekanismer kan ärvas hos människor är ännu oklart.

Nya cancerläkemedel baserade på epigenetik

Ola Hermanson berättade att forskarna nu även försöker utveckla nya läkemedel som påverkar epigenetiska mekanismer. Man har bl a fått fram små syntetiska molekyler som påverkar aktiviteten hos de proteiner som förändrar kromatinet. Eftersom detta har betydelse för centrala funktioner hos cellen (exempelvis celledelning och programmerad celledöd) hoppas man bl a kunna utveckla nya cancerläkemedel. Man testar exempelvis substanser som motverkar de molekylära mekanismerna DNA-metylering och histon-acetylering. Nya rön tyder också på att vitamin A reglerar proteiner som kan modifiera kromatinets struktur i stamceller och cancerceller.

Retts syndrom är en hjärnsjukdom som leder till utvecklingsstörning och som drabbar cirka en av 14 000 flickor. Symtomen brukar debutera senare än ett halvår efter födseln. Ola Hermanson berättade att de allra flesta fall av Retts syndrom karaktäriseras av mutationer i en sk transkriptionsfaktor (MeCP2), som finns på X-kromosomen. Denna transkriptionsfaktor binder specifikt till metylerat DNA, och man hoppas nu få fram läkemedel som kan motverka mutationernas negativa effekter.

GENTEKNIK – EN DEL AV VÅRT SAMHÄLLE**Vilka regler gäller? (Elisabeth Rynning)**

Elisabeth Rynning, professor i medicinsk rätt, Uppsala universitet, redogjorde för vilka lagar och regler som gäller inom genteknikområdet. Det är fråga om ett samspel mellan olika regelverk, mellan rättsligt bindande krav och etiska riktlinjer som inte är bindande. Hon konstaterade att ett bra regelverk är ett viktigt styrmedel för vad forskarna får göra. Väl avvägda lagar ska inte hämma angelägen forskning men inte heller tillåta sådant som samhället anser vara etiskt oacceptabelt.

Behövs särskilda regler för genteknik?

Elisabeth Rynning frågade sig om det är något särskilt med gentekniken som gör att det behövs speciella regler. Tekniken ger fantastiska möjligheter men kan också medföra risker, både kända och okända. Diagnostik av genetiska avvikelser kan göra det möjligt att förebygga sjukdomar, men sådan information berör även den undersöktes släktingar, som inte efterfrågat denna kunskap. Genetiska undersökningar gör också att stora mängder av känslig information blir förhållandevis lätt åtkomlig, vilket ger utrymme för missbruk, stigmatisering och diskriminering. Därtill kommer möjligheten att – på gott och ont – kunna påverka arvsmassan hos kommande generationer.

Elisabeth Rynning konstaterade att den ”vanliga” hälso- och sjukvårdens etiska plattform ingår som en ”grundstomme” även i regelverket kring genteknik. Det gäller t ex ”rättviseidealet”, att vård ska ges på lika villkor till hela befolkningen samt att den som har störst behov ska ha företräde. Likaså gäller de ”vanliga” reglerna om information, samtycke, kvalitetskrav etc i vård och forskning.

Specialregler för genetiska undersökningar

Det finns dock vissa specialregler för genetiska undersökningar. I lagen om genetisk integritet (2006:351) regleras bl a allmänna hälsoundersökningar, fosterdiagnostik och preimplantatorisk genetik diagnostik (PGD). PGD innebär att man i samband med provrörsbefruktning väljer ut genetiskt friska embryon för implantation. Lagstiftaren har uppställt jämförelsevis stränga kriterier för att ett sådant urval med hjälp av just PGD ska vara tillåtet.

Motsvarande kriterier gäller inte i samband med fosterdiagnostik. Det innebär att man med hjälp av fosterdiagnostik kan använda den fria aborten (fram till 18:e graviditetsveckan) för att välja bort ett foster med vissa arvsanlag – även i fall där ett sådant val inte skulle ha varit tillåtet med hjälp av PGD (dvs på embryostadiet).

Elisabeth Rynning påpekade att detta kan verka ologiskt. Men lagstiftaren har (åtminstone hittills) velat skilja mellan att tacka nej till något (som är fallet vid fosterdiagnostik och abort) och att aktivt välja ut och bestämma vilka embryon som ska få utvecklas till ett barn (som är fallet vid PGD).

Undantag för vissa försäkringar

Generellt råder förbud mot krav på genetisk undersökning som villkor för att träffa ett avtal. Genetiska självttest mm omfattas dock inte av lagen. För den information som kommer fram genom genetiska undersökningar gäller – som utgångspunkt – vanliga regler om sekretess och personuppgifter. Genetiska släktingar kan inte informeras mot patientens vilja. Enligt lagen om genetisk integritet är det förbjudet att olovligt bereda sig tillgång till genetisk information om en annan person.

Det råder också förbud mot att efterforska eller använda genetisk information i samband med avtal. Här finns dock ett undantag för vissa försäkringsavtal. När det gäller personförsäkringar för vuxna över vissa belopp har försäkringsbolag rätt att fråga om resultatet av eventuella genetiska undersökningar. Om man i samband med dessa avtal har undanhållit genetisk information riskerar man alltså att försäkringsbeloppet inte betalas ut.

Genterapi avsedd för människa

När det gäller genterapi på kroppsceller gäller ”vanliga” regler. Lagen om genetisk integritet förbjuder dock genterapi på könsceller (åstadkommande av genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa). Ett undantag gäller eventuella effekter av behandling som inte varit avsedda. Metodutveckling inom detta område är tillåten. Däremot råder förbud mot implantering av embryon som har varit föremål för försök – detta är ett indirekt förbud mot reproduktiv kloning.

När det gäller forskning på människor gäller etikprövningslagens vanliga krav, t ex avvägning mellan risk och nytta, respekt för människovärdet och behovet av ny kunskap. Enligt Elisabeth Rynning är möjligheterna till forskning med könsceller och embryon tämligen generösa. När det gäller blandning av genetiskt material från djur och människa tillämpas olika regelsystem. Elisabeth Rynning påtalade att det i lagstiftningen saknas vissa kriterier och definitioner. Var går t ex gränsen för när ett djur som en följd av tillfört genetiskt material förvandlas till en människa eller för när en människa blir ett djur?

Komplex system av regelverk

Avslutningsvis konstaterade Elisabeth Rynning att gentekniken omgärdas av ett komplext system av olika regelverk, där många intressen – men inte alla – erbjuds ett gott skydd. Vissa rättsliga frågor är ännu obesvarade. Det gäller t ex genetiska släktingars ställning och skyddet för bl a underåriga samt hur hälso- och sjukvårdens biobanker ska få användas i rättsväsendets tjänst. Det saknas också sanktioner för vissa integritetsbrott. Även forskning i gränsområdet mellan djur och människa behöver klarare regler.

Ovanstående problemområden innehåller svåra och viktiga intresseavvägningar, och enligt Elisabeth Rynning behövs en offentlig debatt och noggranna överväganden innan politikerna fattar beslut i vanlig demokratisk ordning.

Hur nya teknologier kommer in i sjukvården – principer och konsekvenser (Per Carlsson)

Den snabba medicinska utvecklingen, inte minst inom gentekniken, leder till alltmer sofistikerade behandlingsmetoder. Det ger oss många förbättringar men leder också till högre kostnader. **Per Carlsson**, professor vid Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi, Linköpings universitet och föreståndare för PrioriteringsCentrum, Linköping, konstaterade att behovet av prioriteringar inom sjukvården blir allt större. Hur kommer sjukvården att agera när budgeten inte längre räcker till?

Vad styr hälso- och sjukvården?

Per Carlsson konstaterade att sjukvårdens utveckling styrs av en rad faktorer som sjukvårdens företrädare endast delvis har kontroll över. Vi får en alltmer åldrad befolkning, och i vårt moderna samhälle uppstår ”nya” välbefinnadssjukdomar (t ex fetma och följsjukdomar till fetma). Befolkningens krav på allt bättre hälsa och sjukvård driver upp kostnaderna, liksom ny medicinsk teknologi.

Enligt Per Carlsson förväntas den medicintekniska utvecklingen öka sjukvårdskostnaderna med cirka 0,8 procent per år. Förändrad demografi, dvs att andelen äldre i befolkningen ökar, väntas också bidra med 0,8 procent per år. Idag är cirka 490 000 personer i vårt land över 80 år – om 25 år beräknas de vara 760 000. Om 30 år förväntas sjukvårdsbudgeten vara 50 procent högre än i dag. Den offentliga sjukvården kommer inte att räcka till allt, utan vi tvingas att välja – prioritera. Det sker redan idag men kommer antagligen att bli mer uppenbart i framtiden.

Leder innovationer till bättre hälsa?

Den medicinska utvecklingen medför alltså högre kostnader. Men leder den samtidigt till bättre kvalitet och effektivitet inom sjukvården och förbättrad hälsa hos befolkningen? Enligt Per Carlsson är svaret sannolikt ja, även om det kan vara svårt att med siffror påvisa sådana samband. Faktum är att på befolkningsnivå tycks den hälsorelaterade livskvaliteten försämrats trots alla förbättringar i vården.

Ett område där innovationer otvetydigt har spelat en viktig roll är hjärtsjukvården. Dödligheten i bl a hjärtinfarkt har kraftigt minskat under senare årtionden. En rad faktorer har bidragit till detta, exempelvis bättre blodproppsupplösande behandling, ökat antal kranskärlsoperationer (”by pass-operationer”) och mer aktiv behandling med s k ballongsprängning av förträngningar i hjärtats kranskärl.

Per Carlsson påpekade att det vid sidan av olika behandlingsmetoders effektivitet finns en mängd faktorer som påverkar vilken behandling som olika vårdgivare väljer. Han presenterade bl a statistik över behandlingen av hjärtinfarkt som visar att våra universitetssjukhus använder modernare metoder i större utsträckning än mindre sjukhus som ligger långt från universitetsorterna.

”Snarare underreglerad än överreglerad”

Vårt sjukvårdssystem beskylls ibland för att vara alltför ”stelbent” och för att det tar alltför lång tid innan viktig forskning och utveckling får genomslag i vården. Men enligt Per Carlsson är bilden mer komplex; i vissa avseenden är sjukvården snarare underreglerad än överreglerad. Det händer att vissa teknologier införs alltför snabbt, utan tillräcklig föregående utvärdering. Ett exempel är att stötvågsbehandling av gallsten tidigt etablerades i bl a Linköping, men det dröjde inte så länge förrän denna teknik helt utkonkurrerades av laparoskopiska operationer (s k titthålskirugi). Den senare metoden infördes utan att ha föregåtts av några kontrollerade prövningar.

Att korrekt värdera nya behandlingsmetoder är en komplicerad process. Sjukvården är forskningsintensiv, kunskapsutvecklingen är internationell och nya rön sprids snabbt över hela världen genom professionella nätverk och marknadsföring. Enligt Per Carlsson kan ett litet land som Sverige bara delvis självt bestämma över den svenska sjukvårdens utveckling. Istället måste vi utveckla en skicklighet i att bejaka eller förkasta de förändringar och innovationer som tas fram i omvärlden.

”Politiker måste både bromsa och gasa”

Per Carlsson ansåg att politiker har en viktig roll i denna process, men det är inte självklart vilken. Ibland måste de hjälpa till att ”bromsa”, bli när det är fråga om spektakulära innovationer som backas upp av starka ekonomiska intressen. Exempel på sådant som kan behöva stoppas är metoder där de etiska implikationerna är tvivelaktiga.

I andra fall måste politikernas roll istället vara att ”gasa”. Det kan till exempel gälla komplicerade metoder som främjar folkhälsan men där direkta vinstintressen saknas. Enligt Per Carlsson måste politiker framför allt medverka till att skapa system och rutiner som stödjer en optimal innovationsprocess, dvs stimulera forskning och utveckling och vetenskapliga utvärderingar av nya metoder.

Vad kan väljas bort?

Per Carlsson konstaterade att sjukvården redan idag har svårt att hantera de ökade kostnaderna för nya behandlingar. För ett antal år sedan var en ”normal” årlig behandling med ett läkemedel cirka 6 000-7 000 kronor. Nu är det inte ovanligt att ett års behandling med ett nytt läkemedel kostar 60 000-70 000 kronor per år. När de nya genterapierna når marknaden kommer kostnaderna ytterligare att skjuta i höjden. Detta kommer att kräva mer öppna diskussioner om vilka områden som vi måste prioritera emellan.

Enligt Per Carlsson kan vår offentliga sjukvård ses som ett försäkringssystem i sig. På frågan om vad som kan väljas bort i detta system svarade han att tester av olika slag i större utsträckning kan övervägas. Det kommer till exempel snart att finnas en mängd gentester som beskriver risker för olika sjukdomar som inte direkt går att åtgärda.

PSA-screening och vacciner

Ett annat område gäller tidig upptäckt av vissa sjukdomar. Han nämnde till exempel PSA-screening i syfte att tidigt kunna diagnostisera prostatacancer. Värdet av omfattande PSA-testning är omdiskuterat på grund av att det saknas vetenskapligt stöd för nyttan av sådan testning. Istället för att förvägra människor sådana undersökningar tyckte Per Carlsson att de individer som vill ta dessa prover bör bekosta hela eller delar av undersökningen själva.

Han ansåg också att avgifter skulle kunna diskuteras för vissa vacciner. Flera nya vacciner är på väg. Ett aktuellt fall som nu diskuteras mycket gäller vaccinering mot HPV (humant papillomvirus) som skyddar mot livmoderhalscancer. Än så länge är värdet av vaccinationen osäker (dvs om nyttan överstiger risker och kostnader), och denna osäkerhet kommer att kvarstå under lång tid.

Ska den offentliga vården ändå ta ansvar för ett program som riktas till alla flickor i en viss ålder – eller ska den offentliga vården avstå och överlåta verksamheten till privata aktörer? Eller ska man överlåta beslutet till flickorna själva och deras föräldrar? Hur mycket är det då rimligt att betala själv? Detta är enligt Per Carlsson några exempel på svåra frågor som behöver diskuteras mer i ljuset av tydligare och enhetligare principer för prioriteringarna.

Etiska reflektioner (Nils Uddenberg)

Konferensen avslutades med några etiska reflektioner av **Nils Uddenberg**, etiskt sakkunnig i Gentekniknämnden. Han ansåg att konferensen mer kommit att handla om genteknik och sjukdomsrisk än om genteknik och hälsa. Många undersökningar om vad människor värderar mest i livet visar att just häl-

san – att få vara frisk – är det allra viktigaste. Människor som t ex är tveksamma till genteknik blir betydligt positivare när de får veta att genteknik kan användas för att förbättra hälsan och bota sjukdomar.

Skillnad mellan "illness" och "disease"

Hälsa är inte så lätt att definiera; det handlar om att må bra, om frihet från symtom, om att ha goda relationer och att kunna arbeta och fungera i vardagslivet. Det är alltså snarare fråga om subjektiva upplevelser av välbefinnande än om objektiva kriterier.

De engelska orden "illness" och "disease" betyder båda "sjukdom" och är i princip synonyma. Men enligt Nils Uddenberg finns en nyansskillnad; "illness" avser i första hand upplevelsen av att vara sjuk, medan "disease" är ett mer objektiva begrepp (en sjukdom som t ex kan verifieras med laboratorieprover).

"Mår bra men doktorn känner mig bättre"

Den snabba utvecklingen av gentekniken leder till att våra kunskaper om olika genetiska avvikelser ökar betydligt snabbare än vår förmåga att behandla de eventuella sjukdomstillstånd som generna orsakar. Därmed ökar också risken för att man upptäcker genetiska förändringar som individen egentligen inte vill känna till. Människor får med andra ord reda på att de inte är så friska som de känner sig.

Enligt Nils Uddenberg är sådan "disease utan illness" ett växande problem, och han citerade Henrik Tikkanen: "Jo tack, jag känner mig bra men min doktor känner mig bättre." Om man får reda på att man har en genetisk defekt kan kunskapen i sig påverka den subjektiva upplevelsen av hälsa. Nils Uddenberg berättade att en turkisk dam inflyttad till Sverige sade: "Det är konstigt, i Turkiet ägnar sig doktorn åt att ta bort sjukdomen, men här sätter läkaren en sjukdom på patienten."

Svårt hantera sannolikheter

Nils Uddenberg påpekade att personer som får information om att de bär på allvarliga sjukdomsgener kan drabbas av olika krisreaktioner. Han sade sig vara skrämdd av den s k "postordergenetiken" – redan idag kan man via Internet beställa analys av ett salivprov och därigenom få reda på om man har ökad risk att få vissa sjukdomar. Nils Uddenberg ansåg att det är viktigt att människor har ett "skyddsnet" som bl a reglerar genetiska tester, och de som väljer att genomgå genetiska tester ska ha möjlighet till genetisk rådgivning.

Vi människor har t ex svårt att ta till oss och hantera olika risker och sannolikheter. Vad betyder det för just mig att jag har 20 procents risk att i framtiden drabbas av en viss sjukdom? Ingen kan ju veta om jag tillhör de 20 procenten eller de övriga 80 procenten.

Bred debatt behövs

Nils Uddenberg konstaterade att etiska frågeställningar uppkommer när något är både bra och dåligt. Gentekniska undersökningar kan ge mycket värdefulla kunskaper men också ett överflöd av information – en informationsmassa som både individen och samhället måste lära sig att hantera på ett vettigt sätt. Nils Uddenberg ansåg att dessa frågor måste debatteras inte bara inom den medicinska och juridiska professionen utan även av den breda allmänheten.

Text: Anders Nystrand