



[Under embargo indtil 10. januar 2024, kl. 17.00]

PRESSEMEDDELELSE

Fortidens arvemasse tvinges til at tale

Fire forskningsartikler i Nature viser, at analyser af tusindvis af år gammelt DNA kan følge sygdommes genetiske spor og geografiske oprindelse meget langt tilbage i tid. Analyserne kan også give detaljerede billeder af bl.a. fortidig migration – og leverer samtidig en forklaring på et hidtil uløseligt spørgsmål om multipel sklerose (MS).

Af Henrik Larsen

Med udgangspunkt i de første undersøgelser af verdens hidtil største datasæt på arvemassen fra 5000 gamle skeletter fra mennesker udgravet i Europa og det vestlige Asien (Eurasien), kan et internationalt forskerhold under ledelse af eksperter fra Københavns Universitet nu i fire Nature-artikler præsentere helt ny viden om bl.a. folkevandringsmønstre og om oprindelsen af genvarianter, der giver øget risiko for sygdomme.

I alt har omkring 175 forskere fra universiteter og museer i bl.a. Storbritannien, USA, Tyskland, Australien, Sverige, Danmark, Norge, Frankrig, Polen, Schweiz, Armenien, Ukraine, Rusland, Kasakhstan og Italien deltaget i projektet. De mange forskere repræsenterer en lang række forskellige videnskabelige discipliner, herunder: Arkæologi, evolutionsbiologi, medicin, genetik, infektionsmedicin og epidemiologi.

Blandt de forskningsnyheder, der præsenteres i Nature-artiklerne, er:

- En kortlægning af, hvordan risikogener for en række sygdomme – bl.a. diabetes 2 og Alzheimers – blev spredt i Eurasien i forbindelse med folkevandringer i stenalderen for over 5000 år siden.
- En videnskabeligt underbygget forklaring på 'Nord-Syd-Gradienten', som længe har udfordret forskere: Nemlig det forhold, at Skandinavien og Nordvesteuropa i dag har verdens højeste forekomst af MS – med omkring dobbelt så mange tilfælde som fx i store dele af Sydeuropa.
- Fundet af genetiske forskelle mellem de to kulturer og grupper af mennesker, der i lange perioder i stenalderen boede hhv. øst og vest for en usynlig, kulturelt betinget skillelinje, 'The Great Divide' - som indtil for cirka 4000 år siden strakte sig tværs op gennem Europa fra Sortehavet i syd til det baltiske område ved Østersøen i nord.
- En kortlægning af to hidtil ukendte, nærmest komplette befolkningsudskiftninger i det nuværende Danmark - der fandt sted i yngre stenalder inden for en periode på blot 1000 år. Den sidste bragte hyrdefolket Yamnaya fra Den Pontiske Steppe til området. Undersøgelsen dokumenterer samtidig, at yamnaya'erne etablerede sig særdeles permanent. Ikke bare i Danmark, men også i resten af Skandinavien og i store dele af det øvrige Nordvesteuropa – hvor de i vid udstrækning må betragtes som de nærmeste forfædre til de mennesker, der i dag bor i dette område.



ET DATASÆT MED VOKSEVÆRK

De 5000 genomer, der udgør det unikke datasæt, er rekonstrueret via analyser af knogler og tænder, som er blevet tilgængelige gennem et videnskabeligt samarbejde med museer og universiteter i en lang række lande i Europa og det vestlige Asien.

Rent aldersmæssigt spænder prøverne fra stenalderen over bronzealderen og vikingetiden – og et stykke ind i middelalderen. Den ældste profil i datasættet repræsenterer et menneske, som levede for omkring 34.000 år siden.

I forbindelse med Nature-artiklerne er de gamle DNA-profiler også blevet sammenholdt med anonymiserede DNA-profiler fra 400.000 nulevende mennesker, der er registreret i UK Biobank.

”Den oprindelige tanke med projektet var at rekonstruere arvmassen fra 1000 gamle skeletter fra det eurasiske område, og på den måde skabe et helt nyt præcisionsværktøj til at studere hjernesygdomme”, fortæller de tre professorer ved Københavns Universitet, der i 2018 fik ideen til DNA-datasættet og udarbejdede den første skitse til projektet:

Eske Willerslev, ekspert i analyse af gammelt DNA, også ved det britiske University of Cambridge, og leder af projektet; Thomas Werge, ekspert i genetiske forhold bag psykiatriske lidelser og desuden chef for Institut for Biologisk Psykiatri i Region Hovedstaden - og Rasmus Nielsen, ekspert i statistiske og bioinformatiske analyser af gammelt DNA, også ved det amerikanske universitet UC Berkeley.

Det unikke datasæt skulle med tiden kunne bruges til at studere hjernesygdommes geografiske spor og genetiske udviklingshistorie så langt tilbage i tid som muligt – for på den måde at skaffe ny medicinsk og biologisk forståelse af disse lidelser. Og det skulle bl.a. ske ved at sammenholde informationer fra de gamle DNA-profiler med viden fra en række andre videnskabelige discipliner.

Blandt de hjernesygdomme, de tre professorer oprindeligt havde kig på som mulige kandidater til en sådan granskning, var neurologiske lidelser som Parkinsons, Alzheimers og MS – og psykiatriske lidelser som fx ADHD og skizofreni.

I 2018 søgte de tre professorer Lundbeckfonden – en af de store danske forskningsfinansierende fonde – om midler til at lave datasættet. De fik en femårig forskningsbevilling på i alt 60 mio. kr. til projektet, der skulle koordineres fra Københavns Universitet via et nyoprettet center, som siden har fået navnet Lundbeck Foundation Geogenetics Centre.

”Rationalet bag at give en så stor forskningsbevilling til dette projekt, som vi gjorde tilbage i 2018, var, at hvis det kunne komme til at fungere, så ville det repræsentere en helt ny og meget spændende mulighed for at få en dybere forståelse af, hvordan den genetiske arkitektur bag hjernesygdomme har udviklet sig over tid. Og netop hjernesygdomme er vores primære fokusområde”, siger Jan Egebjerg, forskningsdirektør i Lundbeckfonden.



”For eksempel giver MS-studiet os indblik i den genetiske arkitektur og de evolutionære mekanismer, der ligger bag de nutidige risikoprofiler, som spiller en central rolle i forståelsen af en række sygdomme og det er meget tilfredsstillende”, siger Jan Egebjerg.

Lundbeckfonden står også bag iPSYCH. Det er et af verdens største studier af genetiske og miljømæssige årsager til psykiske lidelser inden for autisme, ADHD, skizofreni, bipolar sygdom og depression – også med fokus på at gøre genetiske risikoprofiler inden for disse sygdomme så præcise som muligt.

MANGE UDFORDRINGER

De tre professorers tilgang var eksperimentel, fortæller Thomas Werge: ”Vi ville samle gamle prøver af humant DNA og se, hvad man kunne få ud af dem – bl.a. for at søge at forstå noget af den miljømæssige baggrund for sygdomsudvikling. At projektet med tiden voksede sig så stort og komplekst, at Nature ønskede det beskrevet i fire artikler, er ret unikt, synes jeg”.

Der har været store logistiske udfordringer forbundet med at opbygge det unikke datasæt, siger professor Eske Willerslev: ”Vi skulle jo have adgang til de mange spændende arkæologiske prøver af humane tænder og knogler, som vi vidste lå rundt omkring i det eurasiske område – ikke mindst på museer – og det krævede et stort antal samarbejdsaftaler. Men da de var i hus, gik det stærkt – projektet fik vel nærmest vokseværk – og vi er nu meget tæt på at have 5000 gamle DNA-profiler i datasættet. Det øger både datasættets anvendelighed og præcision”.

Professor Rasmus Nielsen har haft ansvar for planlægningen af de videre statistiske- og bioinformatiske analyser af de oplysninger, der blev vristet ud af de gamle tænder og knogler i laboratorierne på Københavns Universitet. Og han stod med et helt uoverskueligt – og ofte stærkt nedbrudt – datamateriale fra sekventering af over 1600 ancient DNA-genomer, fortæller han:

”Ingen har tidligere sekventeret så mange gamle genomer. Og nu skulle vi finde ud af, hvordan man håndterede så store mængder data. Problemet var, at de rå data er meget vanskelige at arbejde med – fordi man får mange små DNA-sekvenser med mange fejl, der skal sættes sammen på den rette måde. Og så er der spørgsmålet om kontaminering fra alle de organismer, der sidder på de gamle tænder og knogler. Det er lidt, som hvis man forestiller sig et puslespil med millioner af brikker, som man blander med fire andre ukomplette puslespil – og så sætter en time i opvaskemaskinen. Og bagefter prøver at samle det. Det er ikke let. En af grundene til at det lykkedes så godt for os var, at vi havde allieret os med professor Olivier Delanau fra Lausannes Universitet – han har udviklet algoritmer til at løse netop det problem”, siger Rasmus Nielsen.

INTERNATIONAL INTERESSE

Rygtet om, at et datasæt proppet med urgamle humane DNA-profiler var under opbygning, begyndte hurtigt at cirkulere i videnskabelige kredse. Og det sidste par år har interessen været virkelig stor, fortæller Thomas Werge, Eske Willerslev og Rasmus Nielsen:

”Vi får konstant henvendelser fra forskere overalt på kloden – især sygdomsforskere – og de spørger typisk, om de kan få adgang til vores datasæt i forbindelse med et projekt. Det handler om alle mulige sygdomme,



og i takt med at vores datasæt skaber nye videnskabelige resultater, vil stadig flere af de gamle genomer blive frit tilgængelige for alle forskere”.

De fire Nature-artikler viser, at datasættet fungerer som et præcisionsværktøj og kan levere ny viden om bl.a. sygdomme, når det kombineres med analyser af nutidigt humant DNA og samtidig får input fra en række andre forskningsfelter. Og det er i sig selv meget tilfredsstillende, siger professor Eske Willerslev:

”Der er ingen tvivl om, at datasættet vil kunne bruges i mange forskellige sammenhænge inden for sygdomsforskning. Hensigten er, at datasættet ender med at blive helt åbent for alle – men det må ske trinvis. Lige nu har vi slet ikke kapacitet til at tage os af de mange henvendelser, vi får.”

- SLUT -

KONTAKT

Forskerkontakt:

Prof. Eske Willerslev, Lundbeck Foundation GeoGenetics Centre, Globe Institute, Københavns Universitet, Danmark, Prof. University of Cambridge, UK: ewillerslev@sund.ku.dk

Prof. Thomas Werge, Københavns Universitet, Danmark: thomas.werge@regionh.dk

Prof. Rasmus Nielsen, University of California Berkeley, Lundbeck Foundation GeoGenetics Centre, Globe Institute, Københavns Universitet, Danmark: rasmus_nielsen@berkeley.edu

Mediekontakt:

Anna Razeto Richter, Academic Executive Assistant, Globe Institute, Lundbeck Foundation GeoGenetics Centre, Københavns Universitet, Danmark: anna.razeto@sund.ku.dk, +45 23 68 03 97

De fire Nature-artikler, der baserer sig på informationer fra det særlige DNA-datasæt, er:

Population genomics of post-glacial western Eurasia:
<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06865-0>

The selection landscape and genetic legacy of ancient Eurasians:
<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06705-1>

Elevated genetic risk for multiple sclerosis emerged in steppe pastoralist populations:
<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06618-z>

100 ancient genomes show repeated population turnovers in Neolithic Denmark:
<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06862-3>