

Multipel sklerose – genernes betydning

Dansk Neurologisk Selskab

Overlæge Finn Sellebjerg, overlæge Annette Oturai & professor Per Soelberg Sørensen

Inden for neurologien kendes en række sygdomme, der nedarves efter mendelske principper. Disse sygdomme er generelt sjældne. For de store neurologiske sygdomme, f.eks. Alzheimers og Parkinsons sygdom og dissemineret eller multipel sklerose (MS), gælder det, at den familiære disposition generelt ikke skyldes en enkelt genfejl, men er betinget af et samspil af gener, der hver især kun har en beskedne effekt på modtagelighed og sygdomsforløb, hvorfor det er vanskeligt at identificere de ansvarlige gener. Sygdomsudviklingen må desuden forklares ved et kompliceret og i de fleste tilfælde ufuldstændigt forstået samspil mellem genetiske faktorer og miljøfaktorer.

I løbet af det seneste år har anvendelsen af nye molekylærbiologiske teknikker imidlertid givet ny viden om genetiske faktorer betydning ved MS.

Det er velkendt, at arvelige faktorer er af betydning ved MS. I Danmark er risikoen for at få MS 0,2-0,3% i baggrundsbefolkningen, mens den hos søskende og børn af skleroseramte er 10-20 gange højere. En association mellem MS og vævstypen DR2 (også kaldet DR15) og en associeret haplo-type blev først påvist på Vævstypelaboratoriet på Rigshospitalet i starten af 1970'erne og er siden blevet eftervist i et utal af andre undersøgelser. Da vævstyperne er af betydning for immunreaktioner, er dette fund i overensstemmelse med opfattelsen af MS som en immunmedieret sygdom. Trods talrige undersøgelser blandt andet af gener med betydning for immunreaktioner er der indtil for nylig ikke påvist andre MS-associerede gener.

Der er foretaget adskillige genomscreeninger, hvor man ved undersøgelse af store familiematerialer har analyseret kobling mellem mikrosatellitmarkører i hele det humane genom og MS. Metoden har imidlertid vist sig at være uegnet til påvisning af gener, der kun giver en beskedne øgning af sygdomsrisikoen.

Udviklingen på det molekylærbiologiske område har på det seneste gjort det muligt at analysere et meget stort antal polymorfier i det humane genom med DNA-*microarrays*. I juli 2007 offentliggjordes resultaterne af et internationalt studie med analyse af over 500.000 genetiske variationer (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)) hos over 12.000 MS-patienter og kontrolpersoner. Undersøgelsen kunne bekræfte, at den største genetiske risikofaktor for MS-udvikling ligger i vævstype-

Tabel 1. Eksempler på gener, der påvirker risikoen for at udvikle MS [1].

Gen	Relativ risiko	Funktion og mulig rolle ved MS
<i>HLA-DR</i>	3-4	HLA-molekyle, der præsenterer antigen for CD4 T-celler. HLA-molekyler er kendte immunresponsgener
<i>IL2RA</i>	1,25	Interleukin-2-receptor- α -kæde af betydning for T-celle-aktivering og immunregulering
<i>IL7RA</i>	1,18	Interleukin-7-receptor- α -kæde af betydning for T-celle-aktivering og vedligeholdelse af <i>memory</i> -celler
<i>KIAA0350/CLEC16A</i>	1,14	C-type-lektin, som også er associeret med risiko for udvikling af type 1-diabetes. Usikker biologisk funktion

MS = multipel sklerose; HLA = humant leukocytantigen.

komplekset, og man kunne herudover påvise variationer i en række andre gener, der hver gav en relativ risikoøgning i størrelsesordenen 10-30% for at få MS (Tabel 1). Størst effekt havde gener, der koder for α -kæden for interleukin-2-receptoren (*IL2RA*) og interleukin-7-receptoren (*IL7RA*). Begge molekyler har central betydning for immuncellers aktivering, og behandling med et monoklonalt antistof mod *IL2RA* (daclizumab) har vist effekt ved MS. Association mellem *IL7RA*-polymorfien og MS blev samtidig fundet i et stort nordisk samarbejdsstudie [2].

Disse studier illustrerer, at genetiske variationer af betydning ved multifaktorielt betingede sygdomme hver for sig ofte kun giver en ganske beskedne risikoøgning, som kun kan påvises i meget store patientmaterialer. Undersøgelser af denne karakter er så resursekrævende, at de nødvendiggør store, internationale samarbejder. Dansk Multipel Sclerose Center på Rigshospitalet deltager f.eks. i The Nordic MS Genetics Group og The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium i bestræbelserne på at øge forståelsen for de genetiske forholds betydning ved MS.

Korrespondance: Finn Sellebjerg, Dansk Multipel Sclerose Center, Neurologisk Klinik 2082, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: sellebjerg@mail.dk

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357: 851-60.
- Lundmark F, Duvefeldt K, Iacobaeus E et al. Variation in the interleukin 7 receptor α chain (*IL7R*) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet* 2007;39:1108-13.