

# Hvert femte tilfælde af multipel sklerose anses for arveligt

Stefanie Binzer<sup>1,2</sup>, Michael Binzer<sup>2,4</sup>, Kirsten Ohm Kyvik<sup>2</sup>, Kerstin Imrell<sup>3</sup>, Jan Hillert<sup>3</sup> & Egon Stenager<sup>2,4</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling, Sygehus Sønderjylland  
2) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet  
3) Klinisk Neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm  
4) Sydjysk MS-klinik, Neurologisk Afdeling, Sygehus Sønderjylland

Ugeskr Læger  
2015;177:V04130245

Ved familiær multipel sklerose (MS) forekommer der et øget antal MS-tilfælde i en familie i forhold til forventet. Der findes ingen præcis definition af familiær MS, men i de fleste studier inkluderer man familiemedlemmer op til tredje led fra probanden. Op til 20% af alle MS-tilfælde er familiære [1]. Dette er yderst relevant i den kliniske dagligdag, da patienter med MS og deres familiemedlemmer ofte er bekymrede for, om der hos flere i familien udvikles MS. Den genetiske baggrund for den øgede tilbøjelighed for at udvikle MS er kompleks (**Figur 1**) og følger ikke en mendelsk arvegang, hvilket tydeligt ses på stamtræet (**Figur 2**). I tvillingestudier har man påvist en konkordansrate for monozygote tvillinger (MZ) på mindre en 100%, men samtidig en væsentlig højere konkordansrate for MZ- end for dizygot (DZ)-par, hvilket tyder på, at genetik spiller en rolle, men at MS er multifaktoriel.

I denne artikel gennemgås, hvad man i dag ved om familiær MS, og det beskrives, hvordan MS-familier og isolerede befolkningsgrupper kan bidrage til øget genetisk viden om MS.

## BAGGRUND

MS er en kronisk autoimmun neurologisk sygdom i centralnervesystemet og en af de hyppigste årsager til neurologisk handicap blandt unge og yngre [2]. Patogenesen er ufuldstændigt kendt, men både genetiske og miljømæssige faktorer synes at indgå. Der formodes at være et komplekst sammenspil mellem inflammatoriske og neurodegenerative processer, hvilket resulterer i intermitterende neurologiske symptomer og ultimativt en progressiv akkumulering af neurologisk handicap [2].

## HYPPIGHED

Hyppigheden af MS varierer afhængigt af geografisk lokalisation og kan inddeles som lavprævalensområder < 5/100.000, mediumprævalensområder 5-30/100.000 og højprævalensområder > 30/100.000 [3]. Prævalensen stiger med afstand fra ækvator i retning mod både syd og nord [3]. Dog tyder ny forskning på, at denne nord-syd-gradient begynder at mindskes [4]. I Danmark er livstidsrisikoen for sporadisk MS estimeret til omkring 0,5% for kvinder og 0,3% for mænd [5]. I Danmark er incidensen for kvinder næsten fordoblet siden 1970 [4], således er mand-kvinde-incidensratioen steget fra 1,31 i 1950 til 2,02 i 2005 [6]. Prævalensen i Danmark er ligeledes steget fra 58,8/100.000 i 1950 til 154,5/100.000 i 2005 [6].

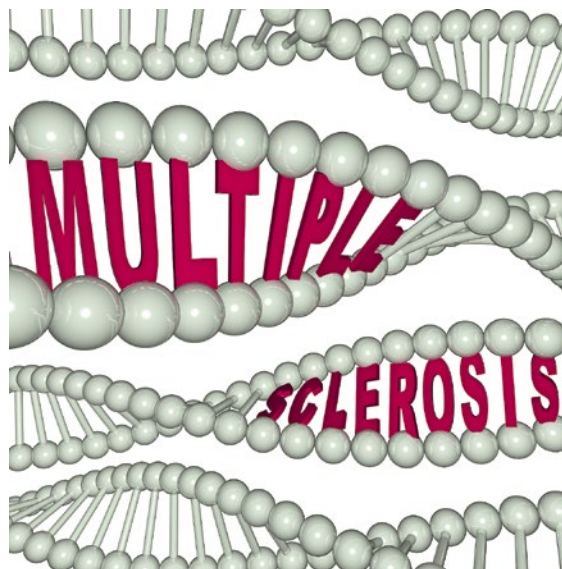
## GENETISK EPIDEMIOLOGISKE STUDIER

### Familiestudier

I flere studier har man forsøgt at vurdere risikoen for at få MS, hvis der er familiær disposition. Tallene varierer fra 6 til 40 gange så stor relativ risiko for førstegradsslægtninge som for baggrundsbefolkningen [7]. I en dansk undersøgelse, hvor man inkluderede 19.615 førstegradsslægtninge til 8.205 patienter med MS, fandt man en syv gange så stor relativ risiko for at få MS blandt førstegradsslægtninge og 8,6 gange så stor risiko blandt søskende [5]. I Sverige undersøgte man 11.154 patienter med MS og observerede knap seks gange så mange MS-tilfælde blandt børn af en forælder med MS som blandt børn af raske forældre. For søskende var der 6,25 så mange tilfælde og for tvillinger ni gange så mange tilfælde af MS som

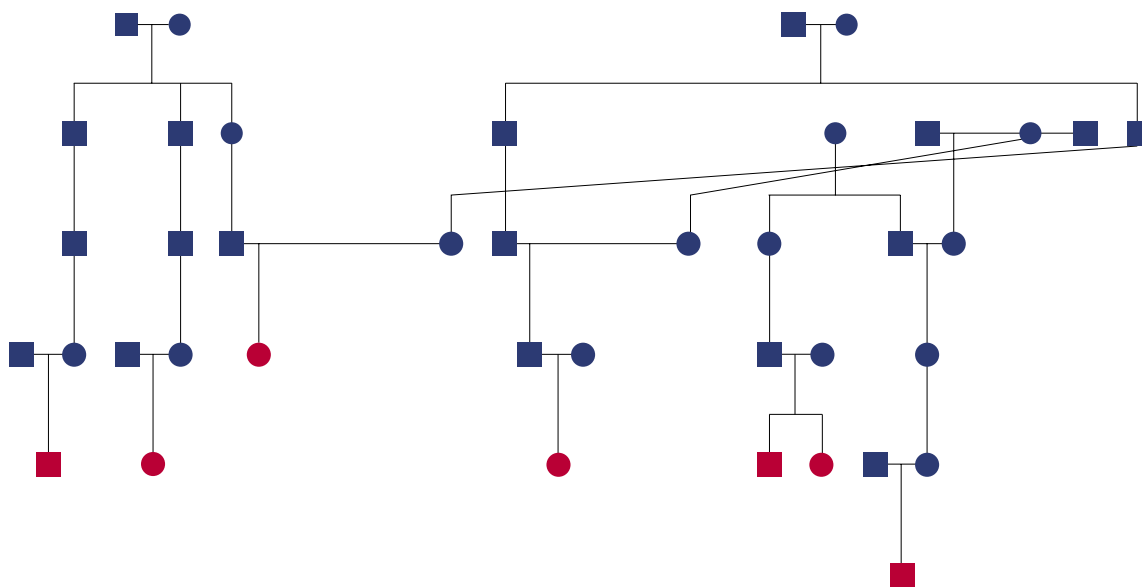
FIGUR 1

Den komplekse genetiske baggrund for multipel sklerose.





FIGUR 2



Et eksempel på den komplekse arveform af multipel sklerose.

for baggrundsbeholdningen [8]. Familiestudier er endvidere blevet brugt til at se, om der er lighed mellem sygdomsdebut, forløb og type. Resultaterne har ikke været entydige, men det tyder på, at skandinaviske søskende med MS ligner hinanden, når det gælder MS-debut og sygdomsforløb [9].

#### Tvillingstudier

Man har længe ment, at MZ-tvillinger er genetisk identiske, og de er derfor blevet studeret ved mange genetiske sygdomme. I Canada og Finland har man fundet konkordansrater hos tvillinger med MS på 25-30% for MZ-tvillinger og 5-14% for DZ-tvillinger [10, 11]. I Danmark er konkordansraten 24% for MZ- og 3% for DZ-tvillinger [12]. Konkordansraten ser ud til at variere med geografi, idet man har observeret 19 gange større konkordansrate hos MZ-tvillinger fra den nordlige hemisfære end hos tvillinger fra lavprævalensområder [13]. Fælles for alle MS-tvillingstudier er dog, at MZ-tvillinger har en højere konkordansrate end DZ-tvillinger, og at DZ-tvillinger har en højere risiko end andre søskende, selv om begge grupper i gennemsnit har 50% af de segregerede gener til fælles. Forskning tyder på, at prænatale påvirkninger, såsom moderens D-vitaminstatus, kan have indflydelse på MS-risikoen [14]. Dette fænomen kan være med til at forklare, hvorfor risikoen ser ud til at være højere for DZ-tvillinger end for andre søskende.

#### Isolerede befolkninger

Isolerede befolkningsgrupper er ofte nærmere beslægtede end ikkeisolerede befolkningsgrupper og

kan derfor betragtes som en stor familie. Dermed udgør de også en god mulighed for at undersøge familiær MS. I visse isolerede befolkningsgrupper har man observeret en øget hyppighed af MS. På Orkneyøerne har man den højeste MS-prævalens på 402/100.000 [15]. I Sverige er der beskrevet to relativt isolerede områder, Överkalix i Norrbotten og Lysvik i Värmland. I Överkalix fandt man 22 patienter, der havde MS og alle stammede fra et forfaderpar fra det 18. århundrede, og man fandt en prævalens på 253/100.000 [16]. Denne familie er stadig til dato en af de største MS-familier, der er fundet. I Lysvik fandt man en stor gruppe af patienter, der havde MS, og 85% af dem havde en fælles forfader [17]. En lille genetisk isoleret population med 48 MS-tilfælde er også fundet i Holland. Fireogtyve af disse stammede fra en fælles forfader 14 generationer tilbage [18].

Færøerne betragtes også som et relativt isoleret område. To tilfældige færinger forventes at være i familie med hinanden fem generationer tilbage, og der ses også en del fætter-kusine-giftermål [19]. I et pilotstudie fandt vi en færøsk familie med 14 MS-tilfælde, som alle stammede fra et fælles par forfædre i det 18. århundrede [20].

Det er vanskeligt at estimere MS-heritabiliteten, og tallene varierer fra 15% til over 70% [21]. For at identificere gener, der er associeret med sygdom, udvikles der stadig nye metoder. *Genome-wide association studies* (GWAS), som inkluderer undersøgelser af variationer i en af de fire DNA-nukleotidbaser (enkeltnukleotidpolymorfier) hos flere tusinde sporadiske patienter og matchede kontrolpersoner, har gen-



## FAKTABOKS

Op til 20% af alle multipel sklerose-tilfælde er familiære.

I Danmark har første generationslægtninge ca. syv gange højere relativ risiko for at udvikle multipel sklerose end baggrundsbefolkningen.

Konkordansraten er 25-30% for monozygote tvillinger og 3-5% for dizygote.

Familiære tilfælde og isolerede befolkningsgrupper giver mulighed for at søge efter sjældne genetiske variationer, der er associeret med multipel sklerose.

nem de seneste år domineret MS-forskningsfeltet. Denne type studie er god, når man ønsker at finde hyppige genetiske variationer, og over 50 gener med association til MS er identificeret [22]. Man har estimeret, at der med disse gener er redegjort for ca. 30% af MS-arveligheden, og den kendte og hyppige risiko-allel DRB1\*15:01 med en p-værdi på  $< 1 \times 10^{-320}$  forklarer ca. 8% af de 30% [23]. Men der mangler en del af heritabiliteten. Den findes måske i gen-miljø-interaktion, gen-gen-interaktion, epigenetiske forskelle eller ved mere sjældne genetiske variationer, og det er her brugen af andre typer molekylære genetiske studier af familier og isolerede befolkninger har sin niche.

### MOLEKYLÆRE GENETISKE STUDIER I MS-FAMILIER OG ISOLEREDE BEFOLKNINGER

Der findes andre studiedesign, som kan bruges i beslægtet materiale. En stor fordel ved beslægtet materiale er, at man oftest ikke behøver så mange delta-gere som ved studier med sporadiske patienter.

#### Associations- og koblingsstudier

For at udføre associations- og koblingsstudier kræves det, at man har en ide om, hvilke gener som er vigtige for udviklingen af den pågældende sygdom. Disse udvalgte »kandidatgener« undersøger man derefter for variationer mellem patienter og raske. Dette er blevet brugt i et amerikansk studie med 403 patienter, der havde MS og også havde en førstegenerationslægtning med MS. De blev undersøgt for 16 gener, som øger risikoen for udvikling af MS. Man fandt, at patienterne og deres forældre var bærere af et større antal MS-risikogener end sporadiske patienter [24]. Dette tyder på, at akkumulering af MS-risikogener og måske gen-gen-interaktioner er af betydning for familiær MS.

#### Sekventering

Med en ny generation af gensekventering kan man undersøge hele genomet. Den store udgift gør det ofte kun muligt at sekventere et par personer med den pågældende sygdom. Derfor er familier ideelle,

da sekventering af få individer oftest er nok til at udlæse information om de andre familiemedlemmer. I Canada blev der fundet 43 familier med fire eller flere MS-tilfælde pr. familie. Sekventering af exoner, de kodende dele af genomet, blev udført hos en patient med MS fra hver af de 43 familier. Derefter undersøgte man kandidatgener og identificerede en sjælden genetisk variation, som formodes at være associeret med MS [25].

#### Epigenetik og copy number variations

Epigenetik refererer til funktionelle ændringer i genomet, men uden ændring af DNA-sekvensen. Dette inkluderer bl.a. DNA-metylering og histonacetylering samt fænomenet *imprinting*, hvor nogle gener kun bliver udtrykt fra den allel, som man har arvet fra sin mor, eller den allel, som man har arvet fra sin far.

*Copy number variations* (CNV) er et udtryk, der bruges, når en celle har for få eller for mange kopier af en eller flere DNA-sektioner. I flere studier har man påvist, at der – i modsætning til tidligere antaget – er små genetiske variationer mellem MZ-tvillinger i form af forskellige CNV-antal samt epigenetiske forskelle [26]. For at undersøge betydningen af dette for MS-konkordansraten hos MZ-tvillinger gennemsekventerede man et MZ-tvillingepar, som var diskordante for MS. Ligeledes blev RNA og epigenomsekvenser af CD4+ -lymfocytter fra tre MS-diskordante MZ-par analyseret. Der blev ikke identificeret forskelle, som kunne forklare, hvorfor tvillingerne var diskordante [27]. Umiddelbart indikerer resultatet, at der er en stor miljømæssig komponent, som afgør konkordansraten blandt MZ-tvillinger. Men grunden til, at man ikke identificerede forskelle, kan være, at nogle områder af genomet kun er sparsomt undersøgt, og at der kun er undersøgt CD4+ -lymfocytter [28]. Den fulde metyleringsstatus og *imprinting* blev heller ikke undersøgt [28]. Konklusionen er, at man ikke kan udelukke, at det er genetiske og/eller epigenetiske forskelle mellem MZ-tvillinger, som påvirker MS-konkordansraten [28].

#### Isolerede befolkninger

I isolerede befolkninger ser man ofte efter haplotyper eller segmenter af enkelt nukleotidpolymorfier, som er nedarvet identisk i befolkningen. Ved at bruge denne metode har man i den isolerede højprævalensregion Sydøsterbotten i Finland fundet to sjældne genvarianter, som formodes at være associerede med MS [29].

Ligeledes kan man se på *runs of homozygosity* (ROH), hvor man arver identiske sekvenser på begge kopier af kromosomerne. Dette findes hos alle mennesker, men i langt større omfang i isolerede befolkningsgrupper og er et tegn på indavl. I en undersø-

gelse på Shetland- og Orkneyøerne fandt man ingen forskel mellem antal og længde af ROH hos patienter med MS og hos matchede kontrolpersoner [15]. Dette tyder på, at patienter med MS fra Shetland- og Orkneyøerne ikke er mere indavlede end raske på øerne, og at indgiftning i sig selv ikke er en risikofaktor for MS.

I et pilotstudie fra Færøerne så man, at alle personer med MS var bærere af HLA-DRB1\*15:01 [20]. Den samme association blev fundet i et ældre studie med 16 andre patienter med MS [30].

## KONKLUSION

I denne artikel er der gjort status over, hvad man ved om familiær MS, og hvordan man kan bruge MS-familier og isolerede befolkningsgrupper til at øge vores viden om MS. Familiemedlemmer til patienter med MS har en øget risiko for at få MS. Ligeledes tyder forskning på, at MS-familier er bærere af flere MS-risikogener end patienter med sporadisk MS. Ved komplekse genetiske sygdomme som MS har man mulighed for at bruge forskellige forskningsmetoder til at undersøge den genetiske komponent. Nye metoder har gjort store GWAS mulige, hvilket har resulteret i identifikation af over 50 gener, som er associeret med MS. Studier af isolerede befolkninger og MS-familier har gennem de seneste år stået i skyggen af GWAS, men interessen er genopstået. Familier og isolerede befolkninger giver os øgede muligheder for at finde sjældne genetiske variationer, som store GWAS har sværere ved, samt bedre mulighed for at belyse samspil mellem miljø og gener, gener og gener samt epigenetiske forskelle.

**KORRESPONDANCE:** Stefanie Binzer, Neurologisk Ambulatorium, Forskningsenheden, Sygehus Sønderjylland, Sydvang 1, 6400 Sønderborg. E-mail: sbinzer@health.sdu.dk

**ANTAGET:** 12. juli 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 13. januar 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens interesseformularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Kahana E. Epidemiologic studies of multiple sclerosis: a review. *Biomed Pharmacother* 2000;54:100-2.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.
3. Compston A. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:553-61.
4. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9:520-32.
5. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2005;162:774-78.
6. Bentzen J, Flachs EM, Stenager E et al. Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950-2005. *Mult Scler* 2010;16:520-5.
7. Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC. Genetic counselling in multiple sclerosis: risk to sibs and children of affected individuals. *Clin Genet* 1999;56:118-22.
8. Hemminki K, Li X, Sudquist J et al. Risk for multiple sclerosis in relatives and spouses of patients diagnosed with autoimmune and related conditions. *Neurogenetics* 2009;10:5-11.
9. Oturai AB, Ryder LP, Fredrikson S et al. Concordance for disease course and age of onset in Scandinavian multiple sclerosis coaffected sib pairs. *Mult Scler* 2004;10:5-8.
10. Kuusisto H, Kaprio J, Kinnunen E et al. Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on a nationwide series of twins. *Eur J Neurol* 2008; 15:1106-10.
11. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12877-82.
12. Hansen T, Skytthe A, Stenager E et al. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: and update of a nationwide study. *Mult Scler* 2005;11:504-10.
13. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W et al. Differential twin concordance for multiple sclerosis by latitude of birthplace. *Ann Neurol* 2006;60:56-64.
14. McDowell TY, Amr S, Langenberg P et al. Time of birth, residential solar radiation and age at onset of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2010;34:238-44.
15. McWhirter RE, McQuillan R, Visser E et al. Genome-wide homozygosity and multiple sclerosis in Orkney and Shetland Islands. *Eur J Hum Genet* 2012; 20:198-202.
16. Binzer M, Forsgren L, Holmgren G et al. Familial clustering of multiple sclerosis in a northern Swedish rural district. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57: 497-9.
17. Callander M, Landtblom AM. A cluster of multiple sclerosis cases in Lysvik in the Swedish county of Värmland. *Acta Neurol Scand* 2004;110:14-22.
18. Hoppenbrouwers IA, Cortes LM, Aulchenko YS et al. Familial clustering of multiple sclerosis in a Dutch genetic isolate. *Mult Scler* 2007;13:17-24.
19. Joensen P. Multiple sclerosis: variation of incidence of onset over time in the Faroe Islands. *Mult Scler* 2011;17:241-4.
20. Binzer S, Imrell K, Binzer M et al. Multiple sclerosis in a family on the Faroe Islands. *Acta Neurol Scand* 2010;121:16-9.
21. Hawkes CH, Macgregor AJ. Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler* 2009;15:661-7.
22. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476:214-9.
23. Watson CT, Disanto G, Breden F et al. Estimating the proportion of variation in susceptibility to multiple sclerosis captured by common SNPs. *Sci Rep* 2012;2: 770-4.
24. Gourraud PA, McElroy JP, Caillier SJ et al. Aggregation of multiple sclerosis genetic risk variants in multiple and single case families. *Ann Neurol* 2011;69:65-74.
25. Ramagopalan SV, Dyment DA, Cader MZ et al. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;70:881-6.
26. Bruder CE, Piotrowski A, Gijsbers AA et al. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet* 2008;82:763-71.
27. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010; 464:1351-6.
28. Handunnetthi L, Handel AE, Ramagopalan SV. Contribution of genetic, epigenetic and transcriptomic differences to twin discordance in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1379-81.
29. Kallio SP, Jakkula E, Purcell S et al. Use of a genetic isolate to identify rare disease variants: C7 on 5P associated with MS. *Hum Mol Genet* 2009;18:1670-83.
30. Jersild C, Kurtzke JF, Riisom K et al. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. VI. Studies of HLA markers. *Tissue Antigens* 1993;42:105-10.