

Komplexa & monogena sjukdomar

Folksjukdomar är komplexa sjukdomar. För att sjukdomen ska bryta ut krävs att flera gener samverkar och att olika miljöfaktorer bidrar. Motsatsen till komplexa sjukdomar är monogena sjukdomar, mono = en, och för dem behövs ingen annan orsak än att personen är bärare av en speciell genvariant.

De komplexa sjukdomarna kännetecknas av att de:

- drabbar många
- ofta utvecklas under många år
- ofta blir kroniska
- medför stort lidande och stora kostnader för samhället.

Till folksjukdomarna räknas exempelvis RA, MS, hjärt-kärlsjukdom, diabetes, astma-allergi och demenssjukdom.

Olika befolkningsgrupper har olika genvarianter och utsätts för olika miljöfaktorer. Därför kan det vara svårt att identifiera en speciell genvariant som påverkas av samma förhållanden och miljö exempelvis i europeisk och i asiatisk befolkning.

För att kunna knäcka komplexiteten vid folksjukdomarna krävs att forskarna startar sina studier med s.k. kopplingsstudier på försöksdjur, vanligast råttor eller möss, för att sedan när de identifierat en kandidatgen överföra sin kunskap till kliniska studier på människor. Den experimentella basen vilar då redan på den grund som tidigare kartläggning av gener utgör.

Forskarna har hitintills identifierat ett 10-tal genetiska orsaker till att folksjukdomar bryter ut. I framtiden, kanske om 10, 20 eller 50 år, är alla gener som är inblandade i sjukdomarna upptäckta, och förhoppningsvis riktas behandling exakt mot de sjukdomsframkallande generna. Då kan man bota folksjukdomarna i stället för att som idag tvingas vara nöjd med att kunna lindra sjukdomarnas symtom.

MHC2TA

En gen – tre sjukdomar

En tidigare känd gen har identifierats som betydelsefull för tre av Sveriges folksjukdomar, RA, MS och hjärt-kärlsjukdom. Det är riktig toppforskning i samarbete mellan forskare inom reumatologi, neurologi och kardiologi som kunnat föra till bevis att det finns en gen som har betydelse för de här tre inflammatoriska folksjukdomarna.

Genen har högst risk för MS, därefter kommer RA och lägst risk har kopplingen gen och hjärt-kärlsjukdom. Även om riskökningen för en enskild person är liten så kan den på en patientgrupp bli stor, och ändå större om man lägger till fler riskfaktorer.

– Alla har genvarianter som kontrollerar inflammation. De har ett överlevnadsvärde, men om deras påverkan på kroppen på något sätt ändrats, så gäller det att styra dessa speciella genvarianter rätt igen, säger doktor Leonid Padyukov.

De enda råden man kan ge idag gäller att fet mat och rökning är behäftade med stora risker. Sedan gäller det att studera vilka miljöfaktorer som tillsammans med den här specifika genvarianten kan påverka sjukdomsgrupperna.

– Detta är en gen, det finns fler i pipeline, och förhoppningsvis upptäcker vi snart ännu fler. I framtiden kan man kanske finna en gemensam behandling för dessa sjukdomar.

MHC2TA var väl känd tidigare, den fanns i en sällsynt liten del människor med en defekt i immunsystemet. Eftersom man visste detta antog man att genvarianten fungerade lika för alla individer. Men mindre svåra varianter av den här genen kan påverka inflammationskontrollen hos olika individer.

– Det kluriga med MHC2TA-genvarianten är att det finns en ökad risk att den kan hindra goda inflammationseffekter att starta sin produktion. Därför är kunskapen om den viktig så att man i framtiden kan hindra genen att blockera goda inflammationsprocesser.

Så här gick det till

– Ibland är det ett nödvändigt ont att använda djur för att kunna lindra och helst bota svåra sjukdomar, säger Leonid Padyukov.

Djurförsök visade att när det sker en skada i ryggmärgen förorsakar det en vävnadsskada som leder till en inflammatorisk reaktion lokalt i en nerv. Samma skada ger dock upphov till olika reaktioner beroende på försöksdjurets arv. Flertalet celler bär på sin yta vissa strukturer, transplantationsantigener eller vävnadsantigen, som är ärftligt betingade och en del människor som har vissa sådana här HLA-gener har en ökad risk att få vissa sjukdomar. Om en sådan smart HLA-antigen kommer i kontakt med virus och presenteras för en T-cell så kommer T-cellen i framtiden att känna igen antigenen. Strategin för att finna genvarianter var att kartlägga olika rättstammar och korsa dem med varandra för att kunna se vilka genvarianter de råttor hade som fick en nervskada. Man identifierade den gen som var ansvarig för att skadan uppstod. Och där var MHC2TA.

När forskarna kommit så långt i sina studier var det dags överföra resultaten till studier av människor för att se om förhållandena är samma på humana sjukdomar. Man började med tre folksjukdomar, RA, MS och hjärt-kärlsjukdom och kunde konstatera att det kanske finns en risk på minst 20 % att få någon av dem om man har den här riskgenvarianten, och den är vanlig. Dessvärre är detta endast en riskgenvariant av många, men forskarna kommer



Fet mat och rökning innebär risker, säger Leonid Padyukov.

att söka vidare och finna fler genvarianter som förorsakar inflammation. Man kommer också att utöka sökandet efter MHC2TA i andra reumatiska sjukdomar och diabetes.

Kunskap föder hopp

Idag finns det nya verkningfulla mediciner som hindrar ledgångsreumatism (RA) att fortskrida. De är specialinriktade för att störa immunförsvarets TNF-alfa receptorers negativa inverkan på den inflammatoriska process som pågår. Men fortfarande når mellan 20–50 % av alla som får medlen ingen effekt av dem, eller får bieffekter som gör att de inte kan fortsätta sin behandling.

En av de stora frågorna för reumatologerna är om det går att förutse vem som kan få RA, och i så fall om det

går att med förebyggande behandling av personer som har en stor risk att få sjukdomen hindra den att bryta ut. Målet blir att kunna skraddarsy behandling och gärna innan symtomen märks. Då man funnit hela genkartan för den som har stor risk för sjukdom kan man också i förebyggande syfte varna för olika miljöfaktorer som, likt den redan kända risken med rökning, kan utlösa sjukdom.

MHC2TA:s betydelse

– Upptäckten har betydelse för personer med de aktuella sjukdomarna genom att säkrare diagnos kan ställas och för att kunna undersöka olika läkemedels olika effekt på generna samt för att kunna utmana läkemedelsindustrin att ta fram nya riktade mediciner.

Att MHC2TA spelar en roll vet man nu, men fortfarande måste fler studier genomföras för att säkerställa om den här molekylen påverkar fler gener. De exakta effekterna är viktiga.

– Studierna kommer att utökas till fler sjukdomar där diabetes typ 2 verkar stå närmast i kön, men där också sjukdomar som SLE kan komma i åtanke.

En utmaning så god som någon

Det gäller att finna vilka gener som i kombination med olika miljöfaktorer gör att en sjukdom bryter ut. MHC2TA kan reagera med kända kolesterolsänkande läkemedel, s.k. statiner. Den nya kunskapen ger hopp om att man ska kunna rikta behandlingen så att den som har nytta av just ett speciellt statin kan få just den sorten och inget annat.

– Vi står inför ett nytt tänkesätt för läkemedelsframtagning. Förr var man lycklig över att kunna åstadkomma symtomlindring och endast marginella förbättringar, medan man idag inriktar behandlingen mot sjukdomens orsak för att försöka finna bot.

TEXT: YVONNE ENMAN

Studie i genteknik

Studien är gjord på Centrum för Molekylär Medicin, CMM, på Karolinska Institutet i Solna. Artikeln publicerades i Nature Genetics och en av huvudförfattarna är doktor Leonid Padyukov. Hans forskningsfält är genetik i reumatologin och handlar främsta om reumatoid artrit, ledgångsreumatism.

Hjärta & kärl

Tidigt i vår barndom påbörjas åderförkalkningsprocessen i våra kroppar, även om konsekvenserna, kanske i form av en hjärtinfarkt eller en stroke, kommer relativt sent i våra liv. Vad som händer är att fetter ansamlas i våra ådror för att sakta men säkert härskna och förändras. Immunsystemet med sin städpatrull lymfocyterna tränger in och försöker läka det inflammerade kärlet.

Det samlas åderförkalkningsplack som kan täppa till ådror, eller lossna och som klumpar forslas iväg i blodbanan och ställa till med olika problem beroende på var de landar. Stannar proppen i hjärtat blir resultatet hjärtinfarkt, stannar proppen i hjärnan blir det hjärninfarkt dvs. stroke.



Svåra ord inom forskningen

Dubbelblind studie betyder att varken den som ger behandlingen eller den behandlade vet vilken behandling som innehåller det verkningfulla medlet, det ämne man vill undersöka, eller placebo.

I en *enkelblind studie* vet en av parterna vem i studien som får den behandling som studeras. Oftast är det den behandlade som inte vet om han/hon får placebo eller ej.

Placebo är en låtsasbehandling som inte skall ha någon effekt. Det vanligaste är i form av ett "sockerpiller" i stället för medicin. Det kan också vara att en behandlande sjukgymnast och en oberoende undersökare, alltså ytterligare en sjukgymnast som inte vet något om patienten, undersöker samma sak. Kanske för att besvara frågan om försökspersonens fysiska kapacitet skiljer sig från den som man kan förvänta sig, naturlöslöppet.