

Gener och genus vid reumatisk sjukdom

TEXT CARL TURESSON FOTO YVONNE ENMAN

Detta skiljer sig från till exempel tuberkulos, som orsakas av infektion med mykobakterier, och blödarsjuka, en ärftlig sjukdom som orsakas av mutationer i en väl karakteriserad gen. Flertalet reumatiska sjukdomar kan inte förklaras av enskilda gener, bakterier eller andra infektiösa faktorer, eller andra faktorer i omgivningen. Sannolikt samverkar dessa faktorer och påverkar risken för sjukdom.

Könsskillnader

Skillnaden i förekomst av olika reumatiska sjukdomar mellan könen är mycket slående. RA är till exempel 2-3 gånger vanligare hos kvinnor än hos män. Detta beror framför allt på att sjukdomen förekommer i betydligt större utsträckning hos yngre och medelålders kvinnor än hos män - efter 60-årsåldern är fördelningen betydligt jämnare. För SLE och Sjögrens syndrom är skillnaden ännu större - de är 9-10 gånger vanligare hos kvinnor i barnafödande ålder än hos män i motsvarande ålderskategori. Bechterews sjukdom förekommer å andra sidan oftare hos män än hos kvinnor. Detta talar för att könsspecifika faktorer har olika betydelse vid olika reumatiska sjukdomar. Mycket tyder på att könshormonerna har en viktig roll, och omfattande forskning har inriktats på detta.

Andra faktorer kan också spela in, till exempel icke-hormonella effekter av amning och barnafödande, gener som

överförs på könskromosomerna och faktorer i miljön som verkar i olika utsträckning på kvinnor och män.

Av särskilt intresse är att man funnit att unga män med RA ofta bär på de gener som kopplats till en ökad risk för sjukdomen. Man kan se det som att en ung man av något skäl har svårt att få RA, men om han får det så har ofta ärftliga faktorer spelat in. Detta behöver inte alltid vara uppenbart - generna kan ha funnits i släkten utan att någon annan blivit sjuk på flera generationer.

Arv och miljö

Ett av de främsta bevisen för att gener har betydelse för risken att utveckla RA kommer från studier av tvillingar. Om en enäggstvilling blir sjuk är risken cirka 15 procent att hans tvilling drabbas - för tvåäggstvillingar är motsvarande siffra cirka fyra procent. Enäggstvillingar ärver identiska uppsättningar gener från sina föräldrar, medan tvåäggstvillingar skiljer sig åt i samma utsträckning som andra syskon. Eftersom uppväxtmiljön är gemensam menar man att skillnaden mellan enäggs- och tvåäggstvillingar illustrerar arvets betydelse. Det faktum att en enäggstvilling har så mycket som 85 procents chans att undvika att bli sjuk visar att även annat än ärftliga faktorer spelar in.

Naturligtvis krävdes det en betydande mängd tvillingar för att kunna studera detta! De största studierna har gjorts i Fin-

land och England, där man annonserade över hela landet efter tvillingar med RA.

Olika gener ger olika sjukdom

Senare års framsteg inom forskningen har gjort det möjligt att närmare undersöka vilka gener som är kopplade till olika sjukdomar. En användbar metod har varit att göra genetiska undersökningar av familjer där vissa, men inte alla, har sjukdomen. Genom att undersöka markörer som är jämnt fördelade över alla kromosomer kan man studera vilka delar av arvsmassan som oftast är gemensam för de familjemedlemmar som har sjukdomen. De stora, världsomspännande projekt som varit inriktade på att kartlägga hela arvsmassan har underlättat tolkningen av resultatet av sådana studier.

Under de senaste åren har flera studier av detta slag varit inriktade på RA. Ett återkommande fynd har varit att ett område på kromosom nummer 6 är viktigt. Detta motsvarar platsen för gener som andra studier visat har betydelse för RA, i synnerhet hos yngre män (se ovan). På kromosom 6 återfinns vävnadstypgenerna. Dessa upptäcktes först på grund av sin stora betydelse för möjligheten att transplantera organ mellan olika individer. Senare har man funnit att de har stor betydelse för att styra specifika reaktioner i immunförsvaret. Vissa varianter kan också öka risken för att immunförsvaret går till attack mot krop-

Ärftlighet och miljöfaktorer bidrar till uppkomst av kroniska reumatiska sjukdomar. Tillstånd som kronisk ledgångsreumatism (reumatoid artrit, RA) och kronisk bindvävsreumatism (systemisk lupus erythematosus, SLE) hör till de komplexa sjukdomar, som beror av på ett flertal olika faktorer.

pens egna vävnader, som till exempel vid reumatiska sjukdomar.

Vad gäller andra genområdens betydelse har studierna visat delvis motstridiga resultat. Det kan finnas olika orsaker till detta. Man kan exempelvis mycket väl tänka sig att olika gener har betydelse för RA hos nordeuropéer och japaner!

Ur genetisk synvinkel är Pimaindianerna i Arizona, USA, av särskilt intresse. Denna indianstam hör till de folkgrupper i världen som har högst förekomst av RA. Över 90 procent av Pimaindianerna bär på de vävnadstypgener som anses påverka RA. Ändå drabbas mindre än 5 procent av dem av sjukdomen. Detta visar dels att flera gener kan ha betydelse, dels att miljöfaktorer med all sannolikhet spelar in.

Immunförsvaret attackerar

Trots omfattande forskning har man inte funnit något säkert samband mellan infektion med något enskilt virus eller någon specifik bakterie och reumatiska sjukdomar. Det ligger dock nära till hands att infektioner kan bidra till att utlösa sjukdom. I samband med infektioner och andra skador kan immunförsvaret stöta på kroppsegna ämnen som förändrats, eller ämnen som normalt sett är dolda inne i cellerna kan visas upp för immunförsvaret. Detta kan leda till att immunförsvaret betraktar dessa som främmande och går till attack - med inflammation i leder och andra organ som

följd. Forskningen har visat att förändrade ämnen kan uppkomma i samband med programmerad celledöd - en process som ingår i kroppens sätt att förnya sina vävnader. Denna process kan påverkas av yttre händelser (skador, infektioner etc.), och naturligtvis också styras på olika sätt av gener. Vid SLE har man konstaterat att vissa gener inom komplementsystemet påverkar hur kroppen tar hand om sådana förändrade ämnen.

Ett flertal studier har visat att rökning ökar risken för att utveckla RA. Mycket talar också för att rökare har större risk att få mer svårartade varianter av sjukdomen. Det verkar alltså vara viktigt för hälsan hos personer med reumatisk sjukdom, ännu mer än för andra människor, att sluta röka!

Framtidsforskning

Vilken praktisk betydelse har då gener för reumatikersjukvården, och vilken betydelse kommer de att få i framtiden? Med tanke på att det finns ett komplext samspel mellan flera gener och andra faktorer verkar det inte sannolikt att man inom kort kommer att kunna ge en fullständig förklaring till varför sjukdomen uppkommer, eller att man kommer att kunna förutsäga utifrån genetiska analyser vem som kommer att bli sjuk. Däremot kan studier av gener lära oss mer om sjukdomsmechanismer, vilket kan leda till framsteg när det gäller att tidigt ställa rätt diagnos

och tidigt sätta in rätt behandling. Allt mer forskning inriktas på att studera hur gener påverkar effekten av olika läkemedel. I framtiden är det möjligt att man kommer att kunna förutse hur svår sjukdomsutvecklingen kommer att bli, och vilken behandling som kan hjälpa bäst. Förhoppningsvis kan sådan forskning bidra till ett mer effektivt utnyttjande av sjukvårdsresurser, och en bättre framtid för reumatikerna.

Reumatolog **Carl Turesson** är ledig från sin tjänst på Universitetssjukhuset i Malmö. Just nu forskar han på Mayokliniken i Minnesota.

