

# Finska Läkaresällskapet

## Handlingar

Årgång 168 Nr 2, 2008

Tema: Medicinsk genetik

|  |    |
|--|----|
| Huvudredaktör Johan Lundin: Bortom genomet .....   | 2  |
| Specialredaktör Carina Wallgren-Pettersson: "Alla djur är jämlika, men somliga djur är mer jämlika än andra" .....   | 4  |
| Aktuellt inom genetikerna – Får man patentera människans gener? ...  | 6  |
| Minitesaurus.....  | 7  |
| Katarina Pelin: Nya metoder inom genetisk diagnostik och forskning – är vi på väg mot personlig genomik?.....  | 8  |
| Helena Kääriäinen: Biobanker, vad är det frågan om? .....  | 13 |
| Carina Wallgren-Pettersson: Från translationell forskning till terapi – finns det genvägar.....  | 16 |
| Eva Forsman: Exfoliationssyndromet – en riskfaktor för glaukom. Är etiologin klarlagd i och med upptäckten av en genetisk association? .....   | 20 |
| Christine Laine och Outi Mäkitie:<br>Orsaken till osteoporos – ligger svaret i generna? .....  | 27 |
| Anna-Kaisa Anttonen och Anna-Elina Lehesjoki:<br>Genetiskt betingade barndomsepilepsier .....  | 32 |
| Henrik Forsius, Aldur Eriksson, Tiina Alitalo och Reetta Jalkanen:<br>Den åländska ögonsjukdomen, Syndroma Forsius-Eriksson – Hur det begav sig .....  | 39 |
| Ralph Gräsbeck: Imerslund-Gräsbecks syndrom .....  | 44 |
| Peter Maury: Finländsk och svensk familjär amyloidos.....  | 52 |
| Susanna Stjernberg-Salmela, Annamari Ranki, Leena Karenko och Tom Pettersson: Från hereditära periodiska febersyndrom till autoinflammatoriska sjukdomar .....   | 57 |
| Maarit Peippo, Marjatta Sipponen, Marleen R. van Walsem och Jaakko Ignatius: Enad internationell front för att besegra en sällsynt sjukdom – exemplet Huntingtons sjukdom, European Huntington's Network ..... | 68 |
| Katarina Pelin och Carina Wallgren-Pettersson: Människans kromosomantal och numeriska kromosomavvikelser – hur originalupptäckterna gjordes .....  | 75 |
| Tom Ahlfors: Intervju med Jesper Ekelund.....  | 80 |
| In memoriam: Clas Runeberg, Sven Almqvist och Harry Wolff.....   | 82 |



### Redaktion

#### Huvudredaktör

Johan Lundin  
Folkhälsans forskningscentrum samt  
Avdelningen för cancersjukdomar  
Postadress: HUCS institut  
PB 105, 00290 Helsingfors  
E-post: johan.lundin@helsinki.fi

#### Redaktörer

Tom Scheinin, Patrik Schroeder,  
Kristian Wahlbeck och Pia Österlund

#### Språkgranskare

Marianne Saanila  
Tel. 09-1351 928

### Finska Läkaresällskapet

#### Kanslist

Gerd Haglund  
PB 82, 00251 Helsingfors  
Tel. 09-4776 8090, fax 09-4362 055  
E-post: kansliet@fls.fi  
Hemsida: www.fls.fi

#### Besöksadress

Johannesbergsvägen 8  
00250 Helsingfors

### Finska Läkaresällskapet Handlingar

ISSN 0015-2501

Utges av Finska Läkaresällskapet  
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2008

## Bortom genomet

Fem år har förflutit sedan DNA-sekvensen för människans samtliga kromosomer första gången beskrevs. The Human Genome Project har följts upp av andra ambitiösa projekt, och en kartläggning av variationer inom det mänskliga genomet hör just nu till de mest uppmärksammade. HapMap-projektet har gett betydande insikter i hur våra genom skiljer sig från varandra på nukleotidnivå. Storskaliga analyser av variationer i arvsmassans byggstenar – genome wide association studies – är för närvarande den medicinska vetenskapens haute couture.

Och visst börjar den enträgna dechiffreringen av nukleinsyrasekvenserna ge praktiskt användbara resultat. Att hitta rätt dos för antikoagulationsbehandling med warfarin är ett erkänt kliniskt dilemma, som krävt komplicerade titreringsförfaranden. Den rätta dosen kan ligga allt mellan 2 och 20 mg, och en patients kroppsbyggnad,

kön eller annan fenotyp ger dålig vägledning. Däremot ger nukleotidvariationer i två gener betydande tilläggsinformation (1). Med att kombinera kliniska data och genotypinformation kan man hos 80 procent av patienterna komma till rätt dos med ett milligrams noggrannhet.

Men alla resultat inom genomiken är inte lika omvälvande. Man har haft stora förväntningar på att upptäcka nya riskgener för de polygena sjukdomarna. Här har helgenomanalyserna närmast varit en besvikelse. Riskökningar på endast 1,2–1,4 för de starkast associerade diabetesgenerna är överraskande anspråkslösa resultat. Detta kan jämföras med enkel okulär inspektion på mottagningen, där konstaterad obesitas ger information om femfaldigt förhöjd risk för diabetes. Ett flertal nya riskgener för bröstcancer beskrevs förra året, men andelen bröstcancerfall som kan förklaras med genvariationer ökade med ynka 0,3 procent från 2,5 procent till 2,8 procent (2).

Detta ger orsak att reflektera över genetiken och den ”genocentriska” världsbilden. Enligt forskningshistoriker Evelyn Fox Keller vid Massachusetts Institute of Technology är vår generation forskare fixerade vid gener. Hon påpekar att allt för stark fokus på gener leder till en enkelspårig och tvådimensionell syn på livet, en modell där instruktioner bara avläses och pliktstroget utförs. Man kan inte heller beskriva en ekonomi eller ett ekosystem med bara en enda modell. Det är inte generna som ger upphov till en cell. Generna utgör endast en del av cellen.

Individuellt anpassad medicin kommer alltså inte att vara synonymt med genomik, och Human



**Villa Dalby på pärbilden** var Ossian och Betsy Schaumans sommarresidens vid Bodom träsk. Professor Ossian Schauman var Samfundet Folkhälsans grundare och första ordförande. Han var sekreterare för Finska Läkaresällskapet 1893–94, dess ordförande 1906 och huvudredaktör för *Handlingarna* 1910–12. Hans och hans makas testamenterade förmögenhet möjliggjorde grundandet av Folkhälsans genetiska institut.

---

Genome Project gav inte konstruktionsritningarna för det mänskliga livet. Snarare erbjöd det en förteckning över tillgängliga delar och byggmaterial. Men tåget går vidare och nya intressanta projekt lanseras, som kanske ger ett mer uttömmande svar på frågan var gränsen för genernas informationsvärde går. Ett av de mer intressanta är Harvardprofessorn och excentrikern George Churchs Personal Genome Project (PGP). Han ämnar låta sekvensera 100 000 frivilliga personers fullständiga genom och samtidigt kartlägga deltagarnas fenotyp i minsta detalj (3). Allt från sjukdomar till favoritprogram på tv ingår i ett enormt batteri av karakteristika, som sedan ska korreleras med gendata. Och som i tidigare liknande projekt görs all denna information fritt tillgänglig för andra forskare att användas inom ett obegränsat antal studier.

Church och nio av hans medarbetare har föregått med exempel och publicerat sina genom och "fenom" på nätet. Nytt inom PGP-projektet är att informationen också kommer att gå i motsatt riktning, dvs. tillbaka till de frivilliga deltagarna. Om man upptäcker nya riskgener eller andra

vetenskapliga fynd, kommer deltagarna att kunna ta del av detta och använda informationen på bästa sätt. Studien verkar alltså signalera slutet på helikoptergenetiken, dvs. ett tillvägagångssätt där forskare dyker upp, tar sina prover och snabbt avlägsnar sig utan att ge något i utbyte till de individer som deltagit i studien. Hur värdefull den genetiska informationen i grund och botten är, återstår att se.

**Johan Lundin**

### Referenser

1. Millican EA, Lenzini PA, Milligan PE, et al. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood*. 2007;110:1511-5.
2. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447:1087-93.
3. Goetz T. How the Personal Genome Project could unlock the mysteries of life. *Wired Magazine* 2008. Issue 16.08.

## ”Alla djur är jämlika, men somliga djur är mer jämlika än andra”

Det gäller att vara likadan som alla andra. Ännu hellre skall man vara vacker, intelligent och framgångsrik. Om man nu ändå blir sjuk kan man hoppas på att ha en vanlig sjukdom, en där man kan få både diagnos och behandling. Det kan nämligen bli problem med bådadera om man har en sällsynt medfödd sjukdom. Råkar man dessutom höra till någon annan minoritet, t.ex. en språklig sådan, gör det inte situationen lättare. Och hur går det i dagens arbetsliv för en ung person med låg begåvningsnivå och uppenbar dysmorfism eller synliga neurologiska symtom?

Vårt offentliga hälsovårdssystem nedmonteras i rask takt med utnyttjande av två principiellt motstridiga mekanismer. Centralisering är politiskt korrekt så länge det talas om att skrota små, trivsamma och välfungerande enheter och samla verksamheterna i ett nytt mammutbygge. Det är så man sparar. Decentralisering å andra sidan har man tagit till när det har gällt att överföra ansvaret för alla former av hälsovård från staten till kommunerna. Överst i beslutshierarkin tillsätter man sedan chefer som saknar medicinsk kompetens. Spåren förskräcker, särskilt i de små sjukdomsgrupperna.

Hur många patienter med sällsynta sjukdomar går numera miste om diagnos och adekvat behandling, genom att inte få remiss till sin universitetsklinik? Har inte också dessa personer rätt till åtminstone ett gediget försök till diagnos? Med diagnosen på en genetiskt betingad sjukdom följer visserligen sällan möjlighet till kausal terapi. Detta är fortfarande sant i dagens läge trots de enorma framsteg forskningen på området medfört. Ändå kan en riktig diagnos få positiva följder: adekvat symtomatisk behandling, planerad uppföljning för att förebygga eller behandla eventuella komplikationer, genetisk rådgivning

till patient och anhöriga, allt i enlighet med dagens internationella kunskapsnivå. Föräldrar kan slippa ovisshet om prognosen och etiologin till sitt barns sjukdom eller tillstånd och få förvisning om att de inte själva orsakat den.

Adekvat symtomatisk behandling är alltså inte alltid tillgänglig för en patient med en sällsynt sjukdom. Exempelvis är det inte i dagens Finland självklart att en person med en muskelsjukdom får andas hemma. Så är det inte heller i den övriga världen. Patienterna faller ofta mellan flera stolar; det är oklart om det är anesthesiologen, lungläkaren, neurologen eller eventuellt rehabiliteringsläkaren som bör ta hand om dem. Och vem skall betala? Kan patienten verkligen bo hemma, och i så fall på vems ansvar?

Ändå är det i praktiken enkelt att diagnostisera även asymtomatisk andningsinsufficiens – bara man kommer på tanken. Det är också lätt att behandla den hos dessa patienter, som i motsats till många andra patienter på lungavdelningarna har primärt friska lungor. Det är bara andningsmuskelnerna det är fel på, så att det behövs mekanisk hjälp för att få in luften i lungorna. I brist på specifik terapi kan symtomatisk behandling förlänga och ibland även rädda liv.

Men kausal terapi då – varför är vi inte där ännu? Frustrerande långt är steget från identifieringen av en ny sjukdoms gen till botande behandling. Om gendefekten kommer till uttryck i en vävnad som hela tiden förnyas kan det finnas hopp om att med hjälp av genterapi få en normal gen att fungera i stället för den muterade. Men om det gäller stabil, postmitotisk vävnad är det svårare. Eventuellt kommer terapiformerna då att vara andra, kanske inte ens genetiskt baserade. Goda kliniker, kolleger inom patologin och grundforskare inom andra områden har minsann

---

inte gjorts obehövligen av den nya genetikens framsteg – tvärtom är det nu som ett aktivt samarbete behövs över disciplinrännerna. Vi måste "tänka till" tillsammans om det långsiktiga målet, specifik terapi skall kunna uppnås.

Specifika svårigheter är förknippade med finansieringen av forskning kring sällsynta sjukdomar. Storstipendierna ges för det mesta till dem som forskar i vanliga sjukdomar och höga impaktfaktorer är svåra eller omöjliga att uppnå vid publicerandet av nya rön om små sjukdomsgrupper.

Medan vi utvecklar nya terapiformer gäller det att bygga upp beredskapen för kliniska behandlingsstudier. Det kan ske endast genom internationellt samarbete när det gäller sällsynta sjukdomar. Detta nummer av Handlingarna bjuder på exempel. Samtidigt bör staten återta sitt ansvar för diagnostik, uppföljning och vård åtminstone

i fråga om de små sjukdomsgrupperna. Specialiserade, multiprofessionella resurscentra är en nödvändig förutsättning.

För oss som förmedlar information om medicinska framsteg till kolleger och lekmän gäller det att i tal och skrift, i föredrag och artiklar, på ett sansat sätt försöka balansera mellan hopp och hopplöshet, mellan realistiska prognoser och utopi. Hypen har nått t.o.m. vetenskapliga medicinska tidskrifter. Där hör den definitivt inte hemma. Hoppet bör vi däremot hjälpa till att bevara medan vi fortsätter att arbeta oss fram mot kausal terapi för genetiskt betingade sjukdomar.

**Esbo den 10 september 2008**

**Carina Wallgren-Pettersson**

---

Aktuellt inom genetiken

## Får man patentera människans gener?

Genetiska vetenskapliga samfund och institutioner från flera europeiska länder har lämnat in protester mot de tre patenten beviljade 2001 på en gen som predisponerar för bröstcancer.

Patenten gjorde att patentägarna fick monopol på diagnostisk testning av genen *BRCA1*, och det innebar en exklusiv licens till det amerikanska företaget Myriad Genetics. Flera europeiska laboratorier hade dock erbjudit klinisk testning för *BRCA1* sedan 1994. Med risk för åtal har de fortsatt med testningen under överklagande- och besvärprocesserna. Motståndet mot patenteringen baserade sig på det faktum att monopolet på metoden att diagnostisera mutationer i *BRCA1*-genen skulle omöjliggöra test för bröst- och äggstockscancer vid laboratorier inom den offentliga sektorn, eller skulle göra testerna oöverkomligt dyra. Eftersom flera patentansökningar för gener har lämnats in de senaste åren är man allvarligt oroad över att monopolen på gener och genetisk testning kommer att ödelägga ersättningssystemet och inverka negativt på hälso- och sjukvården. Testning i privatlaboratorier kringgår också den föregående genetiska rådgivning till patienten som är kutym över hela Europa.

### Det alleuropeiska motståndet mot patenten på bröstcancer gener – definitivt beslut

Pressmeddelande 21 november 2008

Den 19 november 2008 tog Europeiska patentbyrå (EPO) sitt slutgiltiga beslut om överklagandet av patenten på genen bakom ärftlig bröst- och äggstockscancer, *BRCA1*. Efter processen, som krävde 7 år efter beviljandet av patenten och slutfördes exakt 14 år efter det att *BRCA1*-genen hade upptäckts, har omfattningen av de tre patenten beskurits kraftigt. Trots det har besluten resulterat i patent som kan inskränka testningen för bröst- och äggstockscancer i flera europeiska länder.

Patenten täcker nu specifikt de två mutationer i *BRCA1* som ofta förekommer hos ashkenazijudiska kvinnor. Genetiska centra som vill erbjuda dessa tester blir alltså tvungna att beakta patenten.

För att återställa det mer omfattande patentet på den diagnostiska metoden som upphävdes 2004 vid den första behandlingen av protesterna mot patenteringen, har patentägarna tillåtits göra en vittgående omformulering av definitionen på vad de hävdar som sin uppfinning. EPO slog fast att denna process var i överensstämmelse med europeisk juridisk praxis och beviljade därför patentet i omarbetad form. Det slutliga patentet innebär ändå en väsentlig inskränkning av det ursprungliga, eftersom det bara täcker en mutation av en mycket specifik typ.

Det intressanta är att patenten inte längre täcker geneskvansen i *BRCA1* som sådan och inte heller en

metod för att diagnostisera vilken som helst mutation i genen, utan de begränsas till en specifik metod för att identifiera en specifik typ av mutationer hos patienter med sjukdomen samt till några specifika mutationer hos patienter med ett specifikt etniskt ursprung.

Det bör observeras att besluten bekräftar att såväl gener som metoder för att diagnostisera mutationer i dessa gener kan patenteras vid EPO.

Från en molekylärgenetikers synpunkt är dessa senaste beslut knappast förnuftiga. Efter sju år av diskussioner om innehållet i dessa patent, verkar de senaste besluten inte alls ge någon klarhet i hur de påstådda uppfinningarna, som begränsar sig till vissa mutationer och utesluter andra, ska tolkas i praktiken. Man kan därför anta att beslutets inverkan på genetisk testning kommer att bli liten.

Det är anmärkningsvärt att patenten nu också har olika geografisk täckning. De gäller i vissa länder men inte i andra, vilket understryker ett mer allmänt problem med patent i Europa. Lapptäcket av olikartad lagstiftning gör att patenten kommer att ha större eller mindre effekt på den genetiska testningen för bröst- och äggstockscancer i olika länder. Alla europeiska patienter är alltså inte likvärda med avseende på genetisk testning.

Meningsutbytet om huruvida man kan patentera gener och genetiskt testa för *BRCA1* är således avslutat för EPO:s del och faller inom ramen för existerande patentlag. Det finns ingen återvändo för patentägarna till ett mer omfattande skydd. Men möjligheten att utmana patenten i nationella processer och att ytterligare försöka begränsa dem står å andra sidan öppen för alla.

*BRCA* eller fallet "Myriad" har verkligen åstadkommit stor uppståndelse i patentvärlden. Det står klart att fallet inte är slutbehandlat. Eftersom processen på europeisk nivå nu är avslutad måste alla ändå vara färdiga att fortsätta motståndet på nationell nivå.

Mera information lämnas av:

**Prof. Gert Matthijs, PhD**  
Center for Human Genetics, University of Leuven,  
Leuven, Belgien  
tfn +32-16-345903/6070  
fax +32-16-346060, mobil +32-486-986575  
e-post: gert.matthijs@uzleuven.be

**Prof. Dominique Stoppa-Lyonnet, MD, PhD**  
Service de Génétique, Institut Curie Institut Curie  
och Université Paris Descartes, Paris, Frankrike  
tfn +33-1-56245912  
fax: +33-1-53102648  
e-post: dominique.stoppa-lyonnet@curie.net

En heltäckande översikt av *BRCA*-fallet finns på:  
[http://www.curie.fr/home/presse/communiqués-affaires.cfm/lang/\\_fr/affaire/3.htm](http://www.curie.fr/home/presse/communiqués-affaires.cfm/lang/_fr/affaire/3.htm)

---

# Alfabetisk minitesaurus över genetiska termer i detta nummer

- alleler** ..... Alternativa former av en och samma gen, d.v.s. varianter av arvsanlag. En individ har normalt två alleler av en och samma gen, så att alla gener uppträder parvis, i varsin kromosom av samma slag. Den ena har barnet fått av mamman och den andra av pappan.
- deletion** ..... En mutation som innebär att en viss del av genen saknas. När en deletion sker i en gensekvens som kodar för ett protein kan resultatet bli att proteinet inte produceras, att det inte fungerar alls eller fungerar bara delvis.
- epigenetik**.. Epigenetik är den del av genetiken som behandlar ärftliga men reversibla förändringar i DNA:ts funktion. De innebär inte förändringar i DNA:ts nukleotidsekvens utan orsakas av metylering av nukleotider i DNA. Metylerade områden i DNA är "avstängda", dvs. generna i området uttrycks inte.
- exoner** ..... De meningsfulla DNA-segmenten, d.v.s. de avsnitt som kodar för proteiner, som i sin tur fyller bestämda funktioner i organismen. De DNA-sekvenser som ger upphov till de RNA-sekvenser som sammanbinds genom splitsning och på vilka proteinet sedan byggs upp.
- fenotyp**..... Egenskap hos individen som kan observeras
- gen** ..... Arvsanlag, enhet i arvsmassan, en DNA-sekvens som innehåller instruktioner för framställningen av ett visst protein.
- genförändring, gendefekt, genskada, genavvikelse, genfel** ..... Ofta använda termer för mutation
- genom** ..... Den kompletta uppsättningen arvsanlag, eller arvsmassan hos en organism
- genomik**..... Vetenskapsområde som omfattar kartläggning, sekvensering och övrig analys av hela eller stora delar av genom samtidigt. Jfr proteomik.
- genotyp**..... En individs genuppsättning
- insertion**.... Mutation som är motsatsen till en deletion: överflödigt DNA-sekvens i genen som stör avläsningen av genen och därmed produktionen av proteinet och dess funktion.
- introner** ..... DNA-segment som inte deltar i uppbyggandet av protein, d.v.s. avsnitt som inte innehåller någon relevant information för proteinproduktionen. RNA-sekvens som avlägsnas ur en längre RNA-molekyl vid splitsning, eller motsvarande sekvens i DNA.
- karyotyp**.... Kromosomuppsättning; det schema i vilket kromosomuppsättningen i cellkärnan vanligen presenteras
- mikromatris** Matris bestående av ett stort antal nukleotidsekvenser (DNA eller RNA) fästa i ett mikroskopiskt ruttmönster på ett underlag, vilka sedan får reagera med ett prov som ska undersökas.
- mutation** ... Förändring i en gen som påverkar genens biologiska funktion
- PCR, polymeraskedjereaktionen**  
Metod för att experimentellt mångfaldiga ett bestämt nukleinsyrafragment som sedan kan karakteriseras. PCR används bl.a. för att identifiera genskador vid ärftliga sjukdomar.
- polymorfi**... Genförändring som inte påverkar genens biologiska funktion
- proteomik**.. Vetenskapsområde som omfattar studiet av hela eller stora delar av proteom (= den fullständiga uppsättningen äggviteämnen som det mänskliga genomet kodar för). Jfr med genomik.
- rekombinant-DNA**  
Artificiellt skapat DNA som kan föras in i en cell och där ge signal att ändra cellfunktionen, så att t.ex. en kolibakterie producerar insulin.
- SNP, single nucleotide polymorphism**  
SNP eller *enbaspolymerfi* står för största delen av variationen i människans genom och innebär att en enskild nukleotid i en individs genom är "annorlunda" i jämförelse med en motsvarande bas i en annan individs genom.
- splitsning**... Bildning av messenger-RNA (budbärar-RNA, mRNA) genom att vissa delar (introner) avlägsnas och återstående sekvenser (exoner) förenas med varandra
- överbyggande forskning (translational research)**  
Överbryggande forskning omsätter resultat från ett forskningsfält till forskning inom ett annat, t.ex. från grundforskning till klinisk forskning och vice versa.

---

# Nya metoder inom genetisk diagnostik och forskning – är vi på väg mot personlig genomik?

KATARINA PELIN

---

Metoderna för sekvensbestämning av DNA har utvecklats snabbt under de senaste åren. Vi har gått från Sanger-dideoxy-metoden till pyrosekvensering mot nanosekvensering. Det har blivit allt snabbare och billigare att sekvensbestämma hela genom. Samtidigt har mikromatristmetoderna utvecklats för snabb analys av hundratusentals enbaspolymorfier och strukturella förändringar, såsom deletioner, duplikationer och amplifikationer i genom. Metoderna har t.ex. möjliggjort stora associationsstudier för identifiering av riskgener för allmänna sjukdomar, och nya resultat publiceras kontinuerligt. De första personliga genomsekvenserna har nyligen publicerats och det första steget mot personlig genomik har tagits. Diagnostik och skraddarsydd medicinering baserad på personlig genomik har förutspåtts, men steget dit är ännu långt.

## Inledning

Våra kunskaper om människans gener och genvarianter ökar med accelererande fart i och med utvecklingen av allt snabbare och specifika metoder inom genomforskningen. Människans genomprojekt som avslutades år 2003 tog 13 år i anspråk och kostade nästan fyra miljarder dollar. Sedan dess har metoderna för sekvensbestämning av DNA blivit betydligt snabbare och billigare. I dag är det möjligt att sekvensera människans hela genom på två månader till ett pris på mindre än en miljon dollar (1). De allra nyaste sekvenseringsmetoderna, vilka ännu är under utveckling, baserar sig på nanoteknik och kommer i framtiden sannolikt att möjliggöra sekvensering av människans hela genom på ungefär en timme till priset av några hundra

dollar (2, 3). Det här öppnar helt nya möjligheter för genetisk forskning och diagnostik.

För att kartlägga genetiska likheter och skillnader mellan olika populationer inleddes det internationella HapMap-projektet år 2002. Resultaten från den andra fasen av projektet publicerades i fjol och omfattar genotypdata för över 3,1 miljoner enbaspolymorfier hos 270 individer från fyra olika populationer (4). Dessa resultat, som är fritt tillgängliga via internet, utgör grunden för bl.a. genomomfattande associationsstudier för identifiering av riskgener för allmänna sjukdomar. Både HapMap-projektet och genomomfattande associationsstudier utnyttjar mikromatriser (genchips, microarrays) för bestämningen av enbaspolymorfiernas alleler. Med mikromatriser kan man snabbt och relativt billigt bestämma allelerna för hundratusentals enbaspolymorfier i en hybridisering. Detta har lett till en enorm ökning av stora associationsstudier med syftet att hitta riskgener för multifaktoriella, eller komplexa sjukdomar så som hjärt-kärlsjukdomar, allergier, cancer m.m.

I början av detta år lanserades ”1000 Genomes Project” vars mål är att sekvensera minst tusen personers genom. Projektet väntas komma med detaljerade uppgifter om

## FÖRFATTAREN

FD **Katarina Pelin** är docent i genetik och innehar en universitetslektorstjänst i humangenetik och modern genomforskning vid Helsingfors universitet.



---

all genetisk variation i människans genom. Resultaten kommer inte att omfatta enbart enbaspolymorfier utan även stora strukturella variationer så som deletioner, duplikationer och translokationer, vilka inte är ovanliga i vårt genom (<http://www.1000genomes.org>). Projektets resultat väntas ha stor betydelse för biomedicinsk forskning och är det första steget mot medicinsk diagnostik baserad på personliga genomsekvenser.

## Sekvensbestämning av DNA

Människans genomprojekt och största delen av den rutinmässiga sekvensbestämningen av DNA baserar sig på metoden med så kallad kedjeterminering som också kallas Sangerdideoxy-metoden och är utvecklad av Frederick Sanger för över 30 år sedan (5). I början användes radioaktivt märkta nukleotider i sekvenseringsreaktionerna, och sekvensbestämningen gjordes med hjälp av polyakrylamidgelelektrofores och autoradiografi. Ersättande av de radioaktiva nukleotiderna med fluorescerande nukleotider (6) utgör grunden för den långt automatiserade sekvenseringen av DNA som rutinmässigt används i dag.

Automatiserad sekvensering med Sangers dideoxymetod lämpar sig mycket bra för sekvensbestämning av PCR-produkter (polymerskedjereaktion) och plasmider eftersom ett stort antal DNA-kopior behövs för ett lyckat resultat. Det här innebar också att sekvensbestämningen av människans genom gjordes genom att man först spjälkte DNA i fragment, som klonades i plasmider och amplifierades i bakterier, varefter plasmid-DNA isolerades och sekvenserades (7). Arbetet var tidskrävande och dyrt.

Gemensamt för de nyaste sekvenseringsmetoderna är att det arbetskrävande kloningssteget inte längre behövs. Den så kallade 454-sekvenseringsmetoden (8) är en massiv parallell DNA-sekvenseringsmetod baserad på pyrosekvensering. Den innebär detektering av pyrofosfat under pågående DNA-syntes, metoden kallas därför också sekvensering via syntes (sequencing by synthesis) (9).

Sekvensering av ett genom med 454-metoden sker i korthet på följande sätt: Det genomiska DNA spjälks i 300–800 basers fragment, små adaptermolekyler kopplas till fragmenten, de enkelsträngade fragmenten fästs vid 28 µm-pärlor (ett fragment per pärla), pärlorna fångas i oljedroppar som innehåller reagenser för PCR-reaktioner och DNA-fragmenten amplifieras inom oljedrop-

pen, som fungerar som en mikroreaktor. Efter amplifieringen kommer varje pärla att bära på flera miljoner kopior av den ursprungliga DNA-sekvensen. Pärlorna flyttas till en picotiterplatta för sekvenseringsreaktionen, och sekvenseringsreagenser (bl.a. DNA-polymeras och nukleotider) tillförs plattan. Alla DNA-kopior på en pärla sekvenseras parallellt genom en DNA-syntesreaktion utgående från adaptermolekylen som finns i ändan på varje fragment. Varje gång DNA-polymeraset inkorporerar en viss nukleotid som är komplementär till DNA-fragmentet på pärlan, detekteras händelsen som en ljussignal som avläses av en CCD-kamera och på så sätt fås sekvensen (8).

Med 454-metoden är det i dag möjligt att producera DNA-sekvenser på över 100 miljoner baser på 7,5 timmar, vilket betyder att människans diploida genom (6 600 miljoner baser) kan sekvenseras på drygt två månader. Detta har också nyligen gjorts. James D. Watsons genom sekvenserades med 454-metoden, arbetet tog två månader i anspråk och kostade under en miljon dollar (1).

Framtidens sekvensering kommer emellertid sannolikt att basera sig på nanoteknik. Nanosekvensering innebär avläsning av en enkelsträngad DNA-molekyl som passerar genom en nanopor. Avläsningen kan ske endera genom mätning av DNA-basernas elektriska laddning eller med optisk avläsning av fluorescerande DNA-baser, av dessa två strategier har den senare visat sig ge mer tillförlitliga resultat (3). Nanosekvenseringsmetoderna är ännu under utveckling, och de närmaste åren kommer att utvisa hur användbar tekniken i praktiken är.

## Mikromatriser

Mikromatriser baserar sig på hybridisering av DNA eller RNA till DNA-sonder fästa på en glas- eller silikonyta. En mikromatris kan bestå av hundratusentals DNA-sonder. DNA-sondernas storlek varierar från ett tiotal baser till flera hundra kilobaser, beroende på mikromatrisens användningsändamål. Med hjälp av mikromatriser är det bl.a. möjligt att analysera genernas uttryck i olika vävnader, bestämma allelerna för enbaspolymorfier och detektera deletioner, duplikationer och amplifikationer i genomet. Mikromatriser kan indelas i två typer: sådana vars sonder täcker hela genomet och sådana vars sonder representerar vissa delar av genomet, t.ex. exoner.

---

### *Mikromatrisbaserad komparativ genomisk hybridisering (ArrayCGH)*

Genomomfattande mikromatriser, som används för att detektera stora strukturella förändringar, såsom deletioner och duplikationer, består av 100-kilobasers sonder som delvis överlappar varandra och täcker hela genomet. En nyare version av genomomfattande mikromatriser består av 60-basers oligonukleotidsonder jämnt utspridda över genomet (10). Dessa typer av mikromatriser används i rutindiagnostiken för att hitta specifika förändringar i cancervävnad eller för att diagnostisera deletionssyndrom. Metoden kallas ArrayCGH eller aCGH för Array Comparative genomic Hybridization, dvs. mikromatrisbaserad komparativ genomisk hybridisering.

Inom cancerdiagnostiken används ArrayCGH-metoden för att jämföra DNA isolerat från cancervävnad med DNA isolerat från normal vävnad. DNA från cancervävnad märks med en fluorescerande färg, ofta röd, och DNA från normal vävnad märks med en annan fluorescerande färg, ofta grön. Lika mycket av de båda DNA-proverna hybridiseras samtidigt till mikromatrisen, vilket betyder att DNA-proverna tävlar om hybridisering till de komplementära DNA-sekvenserna på matrisen. Vid deletioner i DNA-provet från cancervävnad kommer endast det normala DNA-provet att hybridisera till de sonder som motsvarar det deleterade området, vilket syns som en grön signal. Vid duplikationer eller amplifikationer i DNA från cancervävnad kommer signalen från motsvarande sonder att vara röd. De områden som är lika i DNA från cancervävnad och från normal vävnad ger gula signaler efter hybridisering till sönerna på mikromatrisen (Figur 1). Signalerna från varje sond mäts med hjälp av en laserskanner, och intensiteternas proportioner för de båda fluorescerande färgerna räknas ut. På så sätt fås kvantitativa skillnader i mängden DNA som hybridiseras till en viss sond (11).

När ArrayCGH-metoden används för att diagnostisera mikrodeletionssyndrom jämförs patientens DNA med normalt referens-DNA och principen är densamma som ovan.

### *Mikromatriser för detektering av enbaspolymorfier*

Människans genom uppskattas innehålla ungefär tio miljoner enbaspolymorfier (4). De kallas allmänt för SNP (uttalas "snipp") från engelskans single nucleotide polymorphism och representerar normal variation av

enskilda nukleotider i genomet. För att kunna klassificeras som SNP måste den ovanligare allelen finnas hos mer än en procent av populationen.

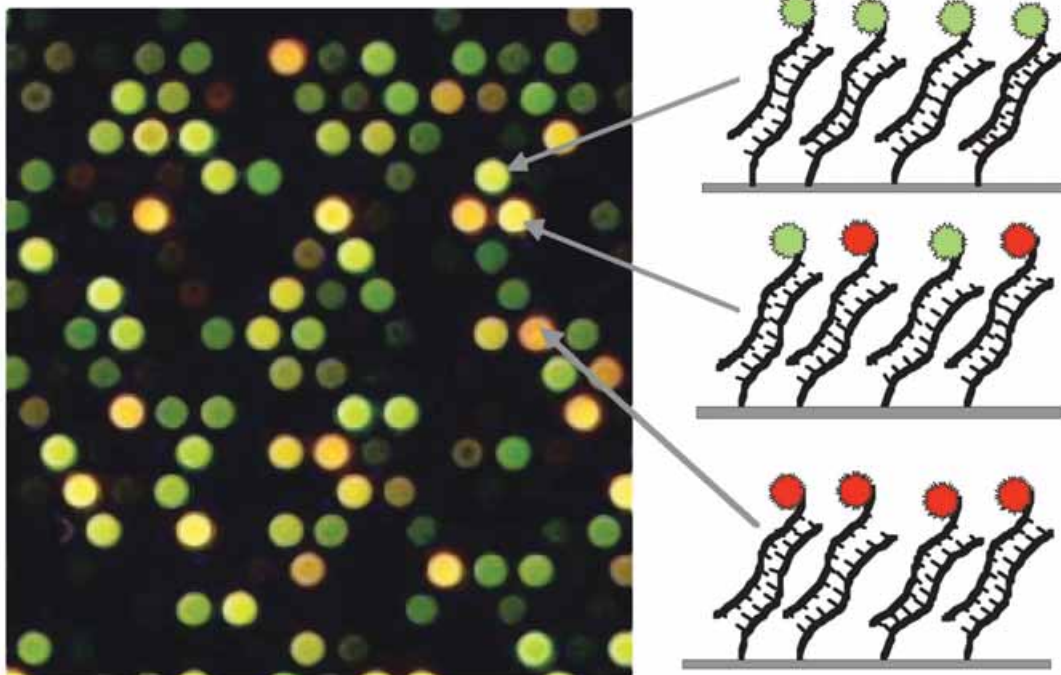
Varje SNP har två alleler och de flesta finns i icke-kodande områden av genomet, dvs. mellan gener och i introner. Dessa antas inte påverka genernas funktioner. Däremot kan enbaspolymorfier som finns i genernas styr-områden (promotorområden) ha en inverkan på genernas uttryck. Enbaspolymorfier inom exoner, dvs. genernas kodande områden, kan orsaka strukturella skillnader mellan proteiner som kodas från olika alleler. Enbaspolymorfier som påverkar genernas eller proteinernas funktioner kan utgöra riskgener för multifaktoriella sjukdomar, eller modifiera läkemedels och andra kroppsfrämmande ämnens metabolism. Det senare alternativet är grunden för farmakogenetiken.

Riskgener för multifaktoriella sjukdomar identifieras genom associationsanalys. Associationsanalyserna utförs ofta som fall-kontrollstudier, där enbaspolymorfiernas allelfrekvenser hos en grupp patienter jämförs med motsvarande frekvenser hos en grupp friska kontrollpersoner. För att en associationsanalys ska ge statistiskt signifikanta resultat måste både antalet enbaspolymorfier och antalet prover som analyseras vara mycket stort (12). I typiska genomomfattande associationsstudier analyseras 100 000–300 000 enbaspolymorfier i DNA-prover från flera tusen patienter och kontrollpersoner (13–15).

Mikromatriser som används i genomomfattande associationsstudier består av 25-basers oligonukleotidsonder för hundratusentals enbaspolymorfier jämnt utspridda i genomet. DNA-proverna som analyseras spjälks först i fragment med hjälp av restriktionsenzymer, adaptermolekyler kopplas till DNA-fragmenten och fragmenten amplifieras med PCR. PCR-produkterna spjälks i mindre delar och märks med en fluorescerande färg innan de hybridiseras till mikromatrisen. De PCR-produkter som perfekt motsvarar oligonukleotidsonden för en viss SNP-allel binds till sonden, vilket syns som en fluorescenssignal, som detekteras av en laserskanner. Resultaten analyseras med hjälp av datorprogram (16).

### **Personlig genomik och individualiserad medicin**

Utvecklingen av allt snabbare och billigare genomomfattande DNA-analysmetoder möjliggör åtminstone i teorin en framtid av



Figur 1. Principen för ArrayCGH. Till vänster visas resultatet av en färdig hybridisering till en mikromatris. Varje fläck innehåller ett stort antal oligonukleotidsonder, som representerar en viss del av genomet. Två olika DNA-prover har hybridiserats till matrisen, det ena provet har märkts med grön fluorescerande färg och det andra med röd fluorescerande färg. DNA-proverna tävlar om hybridisering till de komplementära sönerna på matrisen, vilket schematiskt visas till höger i bilden.

individualiserad medicin baserad på personlig genomik, dvs. analys av individens hela genom. Ett stort antal gentest finns redan nu tillgängliga för ärftliga sjukdomar som orsakas av mutationer i enskilda gener (monogena sjukdomar) och för en del enzymvarianter, som har betydelse för läkemedelsmetabolismen, men analys av ett helt genom ger resultat av en helt annan storleksordning och komplexitet, vilket medför stora utmaningar då resultaten ska tolkas.

Det första steget mot personlig genomik togs när två personers, Craig Venters och James Watsons, hela genomiska DNA sekvenserades, analyserades och nyligen publicerades (1, 17). Den normala variationen i människans genom visade sig vara betydligt större och komplexare än vad man tidigare hade trott. Resultaten visar bl.a. att både Venters och Watsons genom innehåller över tre miljoner enbaspolymorfier och ett stort antal strukturella förändringar, såsom insertioner, deletioner, duplikationer och inversioner. James Watson visade sig vara heterozygot bärare av

åtminstone tio recessiva monogena sjukdomsgener (1). Motsvarande resultat rapporterades inte för Craig Venter (17).

I dag känner man till över 2 000 sjukdomsgener där de allra flesta orsakar monogent ärftliga sjukdomar och kan klassificeras som högriskgener. Ungefär 490 av de kända sjukdomsgenerna har minst en identifierad riskallel eller skyddande allel för komplexa sjukdomar, och de klassificeras som lågriskalleler. Många av lågriskallelerna representerar vanliga polymorfier med allelfrekvenser över en procent (18). Typiskt för lågriskallelerna är att de endast ökar risken för en komplex sjukdom med några procent (13–15). Genotypresultat för lågriskalleler är därför kliniskt irrelevanta så länge vi inte känner till nätverket av och samspelet mellan alla genetiska och icke-genetiska faktorer som ligger bakom komplexa sjukdomar (19, 20).

Trots detta har biotekniska företag inte varit sena med att kommersiellt utnyttja resultaten från associationsanalyser och mikromatrismetoderna för snabb och billig

analys av enbaspolymorfier. Ett exempel är det isländska företaget deCODE Genetics, som till priset av 985 dollar, via internet erbjuder privata gentest för lågriskalleler associerade med ett tiotal vanliga sjukdomar (<http://www.decodeme.com/>). Det här kan verka intressant för gemene man, men det är uppenbart att resultaten kan ge upphov till onödig oro, i synnerhet som lågriskalleler för bl.a. Alzheimer, bröstcancer, prostatacancer, kolorektalcancer och hjärtinfarkt ingår i testet. I praktiken har alltså varken positiva eller negativa testresultat i dessa fall någon medicinsk betydelse, vilket inte framgår av företagets hemsida, snarare tvärtom. Privata gentest på internet har väckt berättigad kritik bland forskare (21).

Den största optimismen med personlig genomik ligger kanske ändå inom farmakogenetik och farmakogenomik. Med farmakogenetik avses skillnader i läkemedelsmetabolismen som beror på enskilda enzympolymorfier, medan farmakogenomikens mål är att identifiera nätverket av alla genetiska faktorer som påverkar läkemedelsmetabolismen. Resultaten av farmakogenomisk forskning väntas leda till skraddarsydd personlig medicinering baserad på patientens genom. Trots att enskilda farmakogenetiska gentest redan erbjuds, är steget ännu långt till en skraddarsydd medicinering baserad på personlig genomik (20).

Analys av personliga genomsekvenser medför även etiska problem, som kräver klara och enhetliga regler. De viktigaste frågorna gäller hur och i vilken form resultaten tillhandahålls den som undersökts, huruvida det finns förpliktelser mot den undersöktes släktingar och hur resultaten får användas i framtiden (22).

Tekniskt är det i dag möjligt att få fram enorma mängder genomdata på en relativt kort tid. De största utmaningarna ligger nu i analys och tolkning av resultaten, vilket är betydligt mera komplicerat och tidskrävande. Även intensiv forskning på RNA- och proteinnivå krävs för att identifiera människans alla ca 30 000 gener och för att förstå deras funktioner. Först efter det kan vi i sann bemärkelse tala om personlig genomik och individualiserad medicin.

**Docent Katarina Pelin**  
Institutionen för Bio- och miljövetenskaper  
Genetik  
PB 56 (Viksågen 5)  
00014 Helsingfors universitet  
[katarina.pelin@helsinki.fi](mailto:katarina.pelin@helsinki.fi)

## Referenser

- 1 Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, Shen Y, Chen L, McGuire A, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 2008; 452:872-876.
- 2 Ryan D, Rahimi M, Lund J, Mehta R, Parviz BA. Toward nanoscale genome sequencing. *Trends Biotechnol.* 2007;25:385-389.
- 3 Soni GV, Meller A. Progress toward ultrafast DNA sequencing using solid-state nanopores. *Clin.Chem.* 2007; 53:1996-2001.
- 4 International HapMap Consortium, Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449:851-861.
- 5 Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1977;74:5463-67.
- 6 Prober JM, Trainor GL, Dam RJ, Hobbs FW, Robertson CW, Zagursky RJ, et al. A system for rapid DNA sequencing with fluorescent chain-terminating dideoxynucleotides. *Science* 1987;238:336-341.
- 7 Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
- 8 Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005;437:376-380.
- 9 Ronaghi M, Uhlen M, Nyren P. A sequencing method based on real-time pyrophosphate. *Science* 17;281:363, 365.
- 10 Barrett MT, Scheffer A, Ben-Dor A, Sampas N, Lipson D, Kincaid R, et al. Comparative genomic hybridization using oligonucleotide microarrays and total genomic DNA. *Proc. Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2004; 101:17765-70.
- 11 Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat. Genet.* 1998;20:207-211.
- 12 Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat.Rev.Genet.* 2005;6:95-108.
- 13 Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447:1087-93.
- 14 Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdóttir S, Blondal T, Jonasdóttir A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007;316:1491-93.
- 15 McPherson R, Pertsemidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007;316:1488-91.
- 16 Matsuzaki H, Dong S, Loi H, Di X, Liu G, Hubbell E, et al. Genotyping over 100,000 SNPs on a pair of oligonucleotide arrays. *Nat.Methods* 2004;1:109-111.
- 17 Levy S, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP, et al. The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol.* 2007;5:e254.
- 18 McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man and its online version, OMIM. *Am.J.Hum.Genet.* 2007; 80:588-604.
- 19 Couzin J, Kaiser J. Genome-wide association. Closing the net on common disease genes. *Science* 2007; 316:820-822.
- 20 Nebert DW, Zhang G, Vesell ES. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab.Rev.* 2008;40:187-224.
- 21 Kornfeldt T. Privata gentester sågas av forskare. DN 13.07.2008. <http://www.dn.se/DNet/jsp/polopoly.jsp?d=597&a=804144>
- 22 McGuire AL, Caulfield T, Cho MK. Research ethics and the challenge of whole-genome sequencing. *Nat.Rev.Genet.* 2008;9:152-156.

---

# Biobanker– vad är det frågan om?

HELENA KÄÄRIÄINEN

---

Under de senaste åren har tyngdpunkten i forskningen om sjukdomarnas genetiska bakgrund förskjutits från sällsynta ärftliga sjukdomar till de vanliga folksjukdomarna. De är i allmänhet heterogena sjukdomsgrupper med multifaktoriell etiologi. Molekylärgenetisk analys kräver i dessa sjukdomsgrupper att man samlar in rentav tiotusentals prover. I stället för att samla stora provsamlings utan att på förhand noggrant definiera för vilket forskningsändamål de kommer att användas eller vilken information som kommer att kopplas samman med proverna. Sådana vävnadssamlingar, biobanker, är inte förenliga med vår nuvarande lagstiftning, där det krävs att undersökningsdeltagarna ger sitt samtycke till ett specifikt forskningsändamål. Därför står man i Finland i beråd att stifta en lag som reglerar biobanksverksamheten. Man hoppas att den ska skapa klarhet i situationen och beakta synpunkter från såväl undersökningsdeltagarna som forskarna och de etiska kommittéerna.

För medicinsk forskning eller diagnostik har man alltid behövt prover av humant ursprung. Proverna har insamlats enligt praxis som har varierat med tiden och med gällande lagstiftning. Man har begärt undersökningsdeltagarens samtycke för prover tagna i forsknings-syfte, men i fråga om medicinsk forskning före 1999 års lag var samtyckeprocesserna ofta muntliga och deras innehåll antecknades ingenstans. På så sätt insamlade prover har sparats antingen planmässigt eller så att de har ”glömts bort” i lagerutrymmen till och med i årtionden. Proverna har kopplats samman med nödvändig medicinsk information, till exempel uppgifter om patientens diagnos, undersökningsdeltagarens hälsorelaterade levnadsvanor och liknande.

## FÖRFATTAREN

Prof. **Helena Kääriäinen** är specialistläkare i genetik och verkar som forskarprofessor vid Folkhälsoinstitutet, där hennes huvuduppgift är att utveckla institutets genbank. Hon har tidigare verkat som klinisk genetiker vid Väestöliitto och som professor i medicinsk genetik vid universitetet i Helsingfors och Åbo. Hon har forskat i sällsynta genetiskt orsakade sjukdomar och genetik rådgivning. Hon är generalsekreterare för European Society of Human Genetics.

Vad innebär då begreppet ”biobank” jämfört med provsamlings av den ovan nämnda typen? En biobank kan allmänt anses vara en samling blod- eller vävnadsprover av humant ursprung, som i forskningssyfte kan kopplas samman med hälsouppgifter om donatorerna (1). I praktiken avses med biobank dock en forskningsmiljö där man handlägger en stor mängd sådana biologiska prover och uppgifter om hälsa eller levnadssätt som har anknytning till proverna i syfte att använda data för att lösa kommande frågeställningar inom forskningen (2). Proverna har alltså inte samlats in eller åtminstone inte lagrats bara för ett snävt forskningsändamål, utan syftet är mer omfattande, till exempel ”att klarlägga folkhälsofrågor”.

Att använda prover som lagrats i provsamlings eller egentliga biobanker och uppgifter som är kopplade till proverna i så stor utsträckning som möjligt inom medicinsk forskning skulle på många sätt vara en bra sak: man skulle inte behöva besvara patienterna eller folk i allmänhet med ny provtagning; omfattande provsamlings uppbyggda med stora kostnader skulle komma till så effektiv användning inom forskningen som möjligt. Och då det gäller äldre prover skulle man ha tillgång till värdefull hälsoinformation om donatorerna, eventuellt ackumulerad under årtionden. Förutom de stora forskningskohorterna (bl.a. Folkhälsoinstitutets FINRISKI, SETTI och Hälsa 2000) finns nästan obe-

---

gränsade mängder vävnadsprover lagrade på sjukhusens patologiska institutioner. Vår lagstiftning som fungerar inskränkande från biobankssynpunkt har börjat utgöra ett problem med tanke på omfattande forskningsprojekt.

I Finland har det hittills varit svårt att samla prover i biobanker. Lagen om medicinsk forskning (986/1999) förutsätter att undersökningsdeltagaren informeras om bl.a. forskningens ändamål, karaktär och metoder, och i regeringens proposition om lagen (RP 229/1998) talar man om att lämna uppgifter *om ett specifikt forskningsändamål*. En sådan lag lämpar sig mycket bra för att skydda undersökningsdeltagarnas rättigheter till exempel när ett nytt läkemedel eller en ny behandlingsmetod utprovas. Undersökningen kan vara förknippad med risker, så redan därför bör en deltagare i detalj förstå vad den innebär innan samtycket ges. Inom ramen för denna lag kan man alltså samla in prover bara för rätt begränsade ändamål, och det är inte möjligt att samla prover för mer omfattande forskning som inte är planerad på förhand. Lagen om mänskliga organ, vävnader och celler 1302/2007 är oändamålsenlig från forskarens synpunkt: i forskningssyfte tillåter den användning av kliniska prover i vissa situationer med tillstånd av Rättsskyddscentralen för hälsovården, men det krävs alltid ett nytt samtycke av undersökningsdeltagare för nya forskningsändamål. Förutom att det är besvärligt att skaffa ett sådant tillstånd är det också ofta omöjligt, och dessutom förvanskar det materialet. Man kan nämligen anta att personer som förhåller sig positiva till den medicinska vetenskapen, och därmed också till hälso- och sjukvården, är mer benägna att ge sitt samtycke.

I många länder, till exempel Sverige och Estland, finns det en särskild lag om biobanker. Också i Finland tillsatte social- och hälsovårdsministeriet för ett par år sedan en arbetsgrupp för att förbereda lagstiftningen om biobanker, och den lämnade sin slutrapport "Biobanker, en gemensam fördel" i oktober 2007. Arbetsgruppen tvingades begrunda många kvistiga frågor som speciellt hade att göra med samtyckesprocessen, med ett mer omfattande användningsområde än det givna samtycket och med sekretessen. Frivilligt och informerat samtycke är en av de etiska principerna som styr den medicinska forskningen. Det lämpar sig strängt taget inte för forskning av biobanktyp, där man behöver nya tänkesätt.

Slutrapporten föreslog att man kunde grunda flera biobanker i Finland. Folkhälsoinstitutet skulle säkert vara en av grundarna av biobankerna, andra aktörer skulle vara universitetssjukhusen och eventuellt privata forskningsinstitutioner till exempel ur läkemedelsindustrins krets. Att grunda biobankerna kommer att vara en krävande process, som enligt rapportens lagförslag bl.a. förutsätter att det skapas en ändamålsenlig organisation, att kvalitetssystem och proceduranvisningar definieras och att det register som hör till biobanken utvecklas. Dessutom måste man naturligtvis bygga upp lokaler, säkerhetssystem, databaser o.s.v. Trots att biobankverksamheten i sinom tid kunde få en del av sin finansiering av de forskningsprojekt som använder provsamlingsarna, med fakturering enligt självkostnadsprincipen, skulle utvecklandet av en sådan verksamhet innebära en betydande resursutmaning för biobankens grundare.

Biobankarbetsgruppens slutrapport med lagförslag skickades hösten 2007 på remissrunda. I utlåtandena uppmärksammades flera problempunkter i lagförslaget. Situationen ansågs vara speciellt problematisk med avseende på redan existerande prover, där man med lagstiftningen strävar efter att utvidga användningsområdet. Som motvikt till detta föreslår arbetsgruppen ett system genom vilket undersökningsdeltagaren lätt skulle få uppgifter om sina prover som eventuellt finns i biobanken och kunna förbjuda användningen av dem vid behov. Många av dem som gav sitt utlåtande var rädda för att biobankssystemet skulle bli för byråkratiskt. Social- och hälsovårdsministeriet fortsätter att bereda lagen bl.a. med beaktande av de inkomna utlåtandena. Lagberedarna önskar att lagen kunde godkännas före början av 2009, då de första biobankerna alltså skulle kunna börja planera sin verksamhet och förbereda sig för att ansöka om verksamhetstillstånd hos Rättsskyddscentralen för hälsovården. Också i de nyare versionerna av lagförslaget finns många problematiska detaljer där åsikterna kan gå isär, så det kan dra längre ut på tiden än önskat för arbetsgruppen att finslipa lagen.

Trots att den kommande biobanklagen gör det möjligt att upprätta omfattande provsamlingsar för sjukdomsforskning, är det ändå en nästan övermäktig uppgift att få till stånd tillräckligt stora provsamlingsar. Uppdraget att forska i de vanliga folksjukdomarna kräver nämligen att man undersöker flera tusen

---

personer. Detta beror på att till exempel "blodtryckssjukdom" eller "hjärtinfarkt" i själva verket är gruppbenämningar på en stor grupp sjukdomar med i viss mån olika uppkomstmekanism som också är något olika med avseende på behandling och prognos. Bakgrunden till dessa sjukdomar är multifaktoriell, dvs. ett stort antal genetiska faktorer tillsammans med ett stort antal miljöfaktorer inverkar på sjukdomsrisk och -förloppet. Att klarlägga de mångfasetterade orsakssammanhangen i ett heterogent patientmaterial är möjligt bara med synnerligen stora forskningsmaterial. Under de senaste åren har stora biobanker världen runt också intensifierat sitt samarbete för att kunna förenhetliga sina material och på så sätt sammanslå sina resultat. Mot sådana mål strävar bl.a. biobankernas samarbetsgrupp p3g ([www.p3g.org](http://www.p3g.org)) samt BBMRI ([www.bbmri.eu](http://www.bbmri.eu)), som försöker intensifiera samarbetet mellan europeiska biobanker.

Samarbetet biobanker emellan utgör en avsevärd utmaning. För att på ett meningsfullt sätt kunna sammanslå provsamlingar eller de resultat som uppnåtts med hjälp av dem, borde biobankerna vara kompatibla i fråga om informationsinnehållet. Därför vore det viktigt att definiera vilka uppgifter som samlas in om undersökningsdeltagarna, hur man får fram, mäter och säkerställer uppgifterna, hur de registreras osv. Också kriterierna för provinsamling, teknisk lagring och övergripande kvalitet borde helst vara likadana, eller åtminstone öppet redovisade. Undersökningsdeltagarnas samtycke borde omfatta användningen av proverna tillsammans med samarbetspartner, och sekretessen borde i alla skeden vara högklassig. Speciellt då det gäller gamla provsamlingar uppfylls dessa krav i allmänhet inte.

Ett värdefullt verktyg har ansetts vara att sekvensera undersökningsdeltagarnas hela genom och att erbjuda sekvensinformationen för öppen användning av hela forskarsamfundet. Teoretiskt sett kunde här finnas en risk att undersökningsdeltagaren indirekt skulle kunna identifieras utifrån DNA-informationen. Därför har man ansett det vara viktigt att biobankerna exakt skulle definiera vilken information som skulle erbjudas forskarsamfundet för omfattande användning och vilka skyddsåtgärderna skulle vara. Då kunde undersökningsdeltagarna beakta detta när de överväger om de vill överlåta ett prov till biobanken.

I Finland är förväntningarna på biobank-lagen stora. Förhoppningen är att den ska förbättra möjligheterna att undersöka vanliga folksjukdomar och att på så sätt finna instrument bl.a. för mer exakt diagnostik och mer individuell behandling. Med tanke på medborgarnas självbestämmanderätt är det viktigt att lagen också ger dem en klar möjlighet att förbjuda eller återta användandet av sina prover och hälsouppgifter för forskningsändamål. Forskarna vill ha en lagstiftning som tar biobankforskningens synpunkter i betraktande, och de etiska kommittéerna vill ha klara spelregler.

**Prof. Helena Käriäinen**  
**Folkhälsoinstitutet**  
**Mannerheimvägen 166**  
**00300 Helsingfors**  
**helena.kaariainen@ktl.fi**

## Referenser

1. Terveys, bioteknologia ja etiikka. Delegationen för bioteknik (BTNK) 2007, Helsingfors, 42s. ISBN 978-952-00-2271-6.
2. Soini S: Biopankkien hyödyntäminen edellyttää lainsäädännön muutoksia. Duodecim 2007;123:888-898.

---

# Från translationell forskning till terapi – finns det genvägar?

CARINA WALLGREN-PETTERSSON

---

Tjuugoett år har gått sedan professor Louis Kunkels grupp i USA identifierade den första genetiska orsaken till en muskelsjukdom, Duchennes muskeldystrofi. Ändå finns det än så länge ingen specifik behandling att tillgå. Exemplet är inget undantag utan illustrerar situationen för flertalet genetiska sjukdomar: vägen från translationell forskning till kausal terapi är oftast lång. För att förkorta den har EU gjort en storsatsning och Finland är med om att bygga upp ett nätverk för enhetlig diagnostik och vård i fråga om neuromuskulära sjukdomar med målet att bana väg för kliniska behandlingsstudier.

## Inledning

För att kunna bota en sjukdom bör man känna till etiologin och förstå patogenesen. Det gäller genetiskt betingade sjukdomar lika väl som andra. Man börjar med att leta rätt på den gen som i muterad form orsakar sjukdomen i fråga. Sedan undersöker man funktionen hos det protein genen kodar för, och vad som händer när det förändrade proteinet inte fungerar normalt. Så långt translationen och dess följd. Men detta är bara en början. Efter det att patogenesen har klarlagts behövs ytterligare massiva, ofta fleråriga insatser på många olika fronter innan man är framme vid det slutliga målet: kurativ terapi för samtliga patienter.

I fråga om de sällsynta sjukdomarna, till vilka de neuromuskulära sjukdomarna kan räknas, är antalet patienter i de enskilda sjukdomsgrupperna litet per definition, men sammanlagt är det en ansenlig del av Europas befolkning som har någon av dessa sjukdomar. Var och en av dessa personer är i minoritet i sitt eget land men delar alltså öde med många andra i Europa. Gemensamt för patienterna är att diagnos och adekvat symptomatisk behandling kan vara svårtillgängliga eller helt otillgängliga. Den tidigare trappstegsmodellen för hälsovården har raserats i många länder, så att patienter inte längre självklart vid behov remitteras till specialister. Även i välutvecklade länder saknas ofta också enhetlig vårdpraxis.

Ytterligare problem stöter man på vid utvecklandet av kausal terapi för dessa

sjukdomar. Den farmakologiska industrin ser sällan någon ekonomi i att arbeta fram behandling för små sjukdomsgrupper. När ett nytt lovande läkemedel blivit tillgängligt för kliniska behandlingsstudier kan det vara mycket resurskrävande att hitta ett tillräckligt antal patienter som lämpar sig för studien och har möjlighet och vilja att delta. Ofta behövs internationella multicenterstudier.

Situationen i Europa är brokig i fråga om både diagnostik och terapi för sällsynta sjukdomar, vilket i EU:s vokabulär kallas fragmentering. Nu satsar EU stort på att övervinna denna splittring och utveckla enhetliga riktlinjer för diagnostik och vård samt på att genom internationella storsatsningar bana väg för kliniska behandlingsstudier. Genom ett flertal olika åtgärder på många fronter vill man göra steget kortare från upptäckten av

## FÖRFATTAREN

**Carina Wallgren-Pettersson** är docent i medicinsk genetik, ansvarig läkare vid Folkhälsans genetiska klinik, Helsingfors universitets representant i ledningsgruppen (*Governing Board*) för TREAT-NMD och koordinator för det internationella forskarkonsortiet för nemalinmyopati. Vidare leder hon en forskargrupp vid Folkhälsans genetiska institut och Avdelningen för medicinsk genetik vid Helsingfors universitet, där hon även verkar som timplärare.



nya, lovande och säkra terapiformer för dessa sjukdomar till inledandet av faktiska kliniska behandlingsstudier.



### Nätverket TREAT-NMD – för enhetlig diagnostik och behandling av neuromuskulära sjukdomar i Europa

En av de organisationer EU för närvarande finansierar är nätverket för diagnostik och behandling av neuromuskulära sjukdomar, *Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases* (TREAT-NMD). Nätverket inledde sin verksamhet i januari 2007 och har från början haft målet att fortsätta även efter den inledande EU-stödda 5-årsperioden, för vilken EU beviljade 10 miljoner euro. Vi vill långsiktigt förbättra situationen för barn och vuxna med neuromuskulära sjukdomar samt deras familjer.

Detta nätverk har en mycket blygsam finansiering om man jämför med den som Huntington-nätverket fått (se artikeln av Maarit Peippo med kolleger i detta nummer av *Handlingarna*). Inom det nätverket har man kunnat bygga en nära nog idealisk plattform för att i detalj kartlägga sjukdomens uppkomst och förlopp, registrera patienter och anhöriga, lägga grunden för alla de slag av stort upplagda forskningsprojekt och kliniska behandlingsstudier som kan tänkas behövas, samt nationellt införa och tillämpa god vårdpraxis. Kort sagt medför Huntington-nätverket en unik möjlighet att verkligen få bukt med denna på många sätt svåra sjukdom. Men också med mindre medel kan mycket göras för små sjukdomsgrupper, om alla berörda parter förenar sina krafter. Förhoppningsvis blir detta tydligt för den som läser vidare.

Parterna i det europeiska nätverket för neuromuskulära sjukdomar kommer från 11 länder: Belgien, Finland, Frankrike, Italien, Nederländerna, Schweiz, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tyskland och Ungern (Bild 1). Bland medlemmarna ingår förutom läkare och forskare även representanter för patientorganisationer och industri (Bild 2). Koordineringskontoret finns vid universitet i Newcastle där både teamet och nätverket i sin helhet leds av professorerna i muskel-sjukdomsgenetik Kate Bushby och Volker

Straub. Partner för Finlands del är Helsingfors universitet.

EU-anslaget beviljades inte för forskning, utan för organisatoriska ändamål. Uppdraget är att skapa ett nätverk som så småningom utbyggt ska komma att omfatta samtliga personer och organisationer i Europa som är engagerade i eller berörs av neuromuskulära sjukdomar, professionella, patienter och anhöriga. Nätverket skall alltså utveckla en enhetlig infrastruktur för både nationellt och internationellt samarbete. I själva verket har TREAT-NMD redan sträckt sig utanför Europas gränser. Många andra länder än de europeiska vill nämligen gärna vara med. Mera information om TREAT-NMD hittar man på webbsidan [www.treat-nmd.eu](http://www.treat-nmd.eu).

### TREAT-NMD:s verksamhetsformer

Genom ett flertal olika åtgärder försöker man komma åt den nuvarande fragmenteringen i fråga om diagnostiken av neuromuskulära sjukdomar. Klart är att en enda neurolog eller patolog inte ensam kan stå för diagnostiken. Här behövs också neurofysiologer, specialistläkare i medicinsk genetik, radiologer, molekylärgenetiker, cellbiologer, kemister och många fler. Dessa personer bör alltså ingå i specialiserade multiprofessionella team vid centra med ansvar för ett tillräckligt stort antal patienter för att teamet skall kunna uppnå och upprätthålla ett adekvat kunnande.

I fråga om kvalitetsutveckling av den molekylärgenetiska diagnostiken samarbetar TREAT-NMD med det europeiska förbundet



Bild 1. Hemorter för partnerorganisationerna i TREAT-NMD.



Bild 2. Styrelsen och dess rådgivande vetenskapliga och teknologiska kommitté på möte i Milano i januari 2008.

för humangenetik, *European Society of Human Genetics*. Där finns en organisation för enhetlig kvalitetskontroll av laboratoriers verksamhet, EUROGENTEST. Tillsammans gör man en förteckning över laboratorier som ackrediterat sig för de molekyलगenetiska analyser som är nödvändiga för de enskilda diagnoserna. Samtidigt utvecklas en enda mikromatris för diagnostik av flertalet neuromuskulära sjukdomar. Genomförandet av histologiska och proteinanalytiska metoder granskas också och enhetliga kriterier upprättas.

Särskilda arbetsgrupper inom TREAT-NMD uppgör och publicerar enhetliga riktlinjer för grundvården av patienter med neuromuskulära sjukdomar, d.v.s. för den profylaktiska och symtomatiska behandlingen i varje enskild patientgrupp. Till en början koncentrerar sig arbetsgrupperna på mindre ovanliga neuromuskulära sjukdomar, nämligen spinal muskelatrofi, Duchennes muskeldystrofi och övriga dystrofier. Senare planerar vi att använda erfarenheterna av arbetet med dessa muskelsjukdomar för att utveckla diagnostik

och vårdpraxis för övriga neuromuskulära sjukdomar.

Utbildning inom området neuromuskulära sjukdomar anordnas på flera olika nivåer, bl.a. erbjuds en internationell specialiseringskurs för intresserade läkare.

*Trial readiness*, beredskap för kliniska behandlingsstudier, är en annan EU-term som ingår i målen för TREAT-NMD:s verksamhet. Vi strävar mot detta mål på flera olika sätt. Patienter registreras eller registrerar sig själva inom nationella register, som sedan slås samman i en anonym, internationell databas med uppgifter om patientens diagnos, mutation, ålder etc., data som behövs vid planering av och urval för kliniska behandlingsstudier. Ett center för koordinering av internationella kliniska behandlingsstudier har inrättats i Freiburg i Tyskland, medan enskilda sjukhus registrerar sig som enheter med beredskap att delta.

Lagstiftningen och bestämmelserna i de enskilda medlemsländerna i fråga om kliniska behandlingsstudier har samlats i en databas. En annan databas upptar mätare av mus-

---

kelstyrka och andra kliniska parametrar för användning vid behandlingsförsöken. Toxikologisk och farmakologisk expertis ingår i nätverket och de sakkunniga granskar behandlingsuppslag i samråd med kliniker som har särskilda insikter i den aktuella sjukdomen. Ett vetenskapligt råd har bildats för att avge utlåtanden till industrin vid framtagningen av farmakologisk behandling.

Hittills har man inom nätverket publicerat detaljerade riktlinjer för vårdpraxis vid spinal muskelatrofi och Duchennes muskeldystrofi. Fler än 20 länder har redan inrättat patientregister. Diagnostiska kriterier utarbetas som bäst och utbildningen har kommit igång på många fronter. Ledningsgruppen utvecklar nätverkets policy i alla principiellt viktiga frågor och samarbetar med dess etiska kommitté kring praktiska etiska frågor i anknytning till register och kliniska behandlingsstudier. Industriella parter använder effektiv storskalig sällning (*high-throughput screening*) för att ta fram småmolekylära preparat som presumtiva kandidater för behandling av specifika sjukdomar eller sjukdomsgrupper, medan andra utvecklar olika former av genterapi.

## Finland inom nätverket

Finland har långa traditioner av forskning inom vetenskapsområdet neuromuskulära sjukdomar. Men i fråga om den kliniska situationen har vi samma problem som övriga länder. De resurser som står till områdets förfogande är ytterst begränsade. Fragmenteringen av ansvarsfördelningen inom sjukvården genom administrativa åtgärder och den geografiska splittringen av kunnandet är allvarliga hinder för god diagnostik och vård. Vi har också hos oss upplevt ett generationsskifte när flera av de erfarna klinikerna och övriga kollegerna inom området vid ungefär samma tid avgick med pension.

Nu hoppas vi att de gemensamma riktlinjer för diagnostik och vård som TREAT-NMD gör upp, inklusive enhetliga krav på kvalitet, verkar som positiva incitament även i vårt eget land. En nationell arbetsgrupp, inofficiell och blygsam i fråga om medlemsantal, gör sitt bästa. Ett av instrumenten är den likaledes informella Neuromuskulärklubben, där professionella inom olika områden samlas kring det gemensamma intresset, muskelsjukdomarna. Vi hoppas att vi redan under den inledande 5-årsperioden lyckas sopa någorlunda rent för egen dörr. En god början är inrättandet av ett

patientregister vid Muskelhandikappförbundet. Universiteten och Muskelhandikappförbundet har samarbetat för att åstadkomma detta, se [www.lihastautiliitto.fi](http://www.lihastautiliitto.fi).

## Avslutningsvis

I bästa fall förverkligar TREAT-NMD något som bär betydligt längre än klinikerns punktinsatser för enskilda patientfamiljer i det dagliga livet kan leda till. Med sällan skådad entusiasm har samtliga gamla och nya vänner på området neuromuskulära sjukdomar nu förenats i ett gemensamt bygge för framtiden, för patienter och deras familjer i Europa och i den övriga världen. Enhetlig diagnostik, god symtomatisk behandling och kausal terapi för så många patienter som möjligt är målet.

**Docent Carina Wallgren-Pettersson**  
**Folkhälsans genetiska klinik**  
**PB 211**  
**00251 Helsingfors**  
**[carina.wallgren@helsinki.fi](mailto:carina.wallgren@helsinki.fi)**

---

# Exfoliationssyndromet – en riskfaktor för glaukom

Är etiologin klarlagd i och med upptäckten av en genetisk association?

EVA FORSMAN

---

Exfoliationssyndromet (XFS), fjällning på linsens främre kapsel, är en betydande riskfaktor för öppenvinkelglaukom. Syndromet fördubblar risken både för att glaukomet progredierar och för att sjukdomen leder till blindhet. Fyndet är vanligt vid ögonundersökning, men alla som har exfoliation får inte glaukom. I exfoliationsmaterialet, vars exakta sammansättning än så länge är okänd, ingår åtminstone elastiska mikrofiberbriller. Sådana förekommer förutom i ögat också i många andra vävnader. En associerad sekvensvariation i *LOXL1*-genen (lysyl oxidase-like protein 1) i kromosom 15q24.1 identifierades 2007. Genprodukten behövs för bildningen av elastiska fibrer. Vi är ett steg närmare målet att få fram ett prognostiskt gentest, men många frågor saknar ännu ett svar.

## Inledning

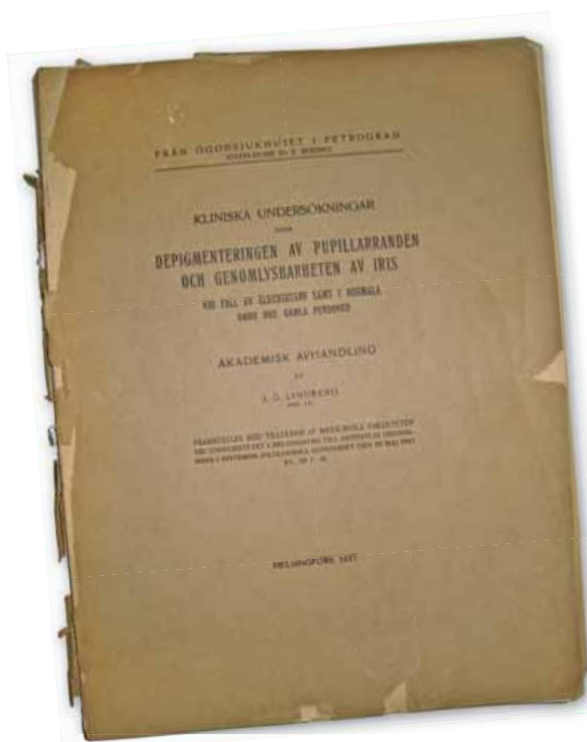
Exfoliationssyndromet (pseudoexfoliation, fjällning på linsens främre yta, i texten XFS eller exfoliation) har varit en het fråga inom den oftalmologiska forskningen sedan augusti 2007. Upptäckten av den associerade sekvensvariationen i genen *LOXL1* (lysyl oxidase-like protein 1) har aktiverat forskare världen runt, och varje tidskrift innehåller nu nya molekylärgenetiska synpunkter. Här i de nordiska länderna har intresset alltid varit stort, eftersom XFS är ett vanligt fynd vid ögonundersökningar och för att glaukom med exfoliation (glaucoma capsulare, exfoliationsglaukom eller XFG) har varit svårare att behandla än glaukom utan exfoliation (glaucoma simplex, primärt öppenvinkelglaukom eller POAG) och oftare leder till blindhet. Finland har långa och mångsidiga traditioner inom exfoliationsforskningen. De ledande forskarna har varit professor Henrik Forsius och professor Ahti Tarkkanen.

Den första som beskrev exfoliationen var den finländska oftalmologen John Lindberg i sin doktorsavhandling 1917 (Figur 1). Han skrev: "Ett i mina berättelser stundom förekommande uttryck är "frans" eller "fransning" av pupillranden. Den består av små vit-grå eller blå-grå fjäll, vilka mer eller mindre tätt utgå från den yttersta pupillranden. Stundom

äro de ganska stora och antaga formen av verkliga fjäll, stundom ligga de grupperade i en mer eller mindre tät ring å främre kapseln (Figur 2, 3). Eftersom avhandlingen var skriven på svenska (översattes till engelska 1989) (1), blev upptäckten inte internationellt uppmärksam i den vetenskapliga världen då. Han hade dock visat sina undersökningsresultat på olika ögonkliniker i Europa. Vogt från Tyskland presenterade fyndet som sitt eget och kallade glaukom med exfoliation "glaucoma capsulare" vilket fortsättningsvis är gällande ICD-diagnos.

## FÖRFATTAREN

MD **Eva Forsman** är specialist i ögonsjukdomar och är verksam som privatläkare i Ekenäs. Hon verkar som forskare vid Folkhälsans genetiska institut.



Figur 1.  
Lindbergs doktorsavhandling.

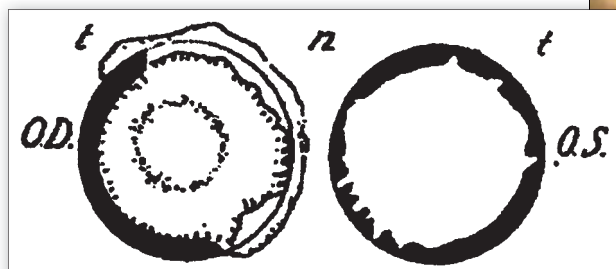
### Den kliniska bilden av exfoliationssyndromet som riskfaktor för glaukom

Exfoliationsyndromet är helt symptomfritt och upptäcks därför bara vid ögonundersökningar med biomikroskop och bäst efter

utvidgning av pupillen (Tabell I). Syndromet förekommer överallt i världen, men prevalensen varierar enligt etnisk bakgrund (2) och är beroende av åldern (Tabell II). Ögontrycket är ofta högre i XFS-ögon, men inte hos alla (3). XFS ökar risken för glaukom (4,5) (Tabell III) och dessutom är risken större för manliga patienter än för kvinnliga (6). En betydande del av glaukopatienterna har exfoliation. I en populationsbaserad RCT- (randomized clinical trial)-undersökning i Malmö (Early Manifest Glaucoma Trial EMGT) (7, 8) utredes vilka riskfaktorer som eventuellt påverkar progressionen av glaukom, och resultatet visade att exfoliationen fördubblade risken. I en retrospektiv analys av riskfaktorer som ökade risken för blindhet på grund av glaukom löpte ögon med exfoliation dubbelt så stor risk som ögon utan exfoliation (9).

### Exfoliation och andra sjukdomar

Tidigare ansåg man att förekomsten av exfoliationen var begränsad enbart till ögat och där till främre kammaren (linsen, regnbågshinnan, zonulæ, hornhinnans endotel). Sedermera har histologiska undersökningar visat att liknande material finns överallt i kroppen; i lungorna, hjärtat, njurarna, huden, levern etc. Därför använder man nuförtiden gärna uttrycket exfoliationssyndrom för att understryka exfoliationens vida spridning och eventuella systemiska inverkan på människans hälsa (18). Särskilt har man sökt samband mellan



Figur 2.  
Lindbergs originalteckning av exfoliation.



Figur 3.  
Exfoliation på linsens främre yta.

Tabell I

**Den kliniska bilden vid exfoliation**

- symtomfrihet
- konstateras med mikroskop och efter dilatation av pupillen
- kliniskt både unilateral och bilateral förekomst
  - förändringar finns också i det andra ögat men är inte kliniskt synliga
  - 35 procent av ursprungligen XFS-negativa ögon i unilaterala fall blir XFS-positiva på tio år
- prevalens
  - förekommer överallt i världen, etnisk variation
    - inuiter 0 procent, samer 40 procent
  - beroende av ålder (se Tabell II)
- ögontrycket ofta högre
- katarakt utvecklas tidigare
- zonulæ (linsens upphängningsanordningar) är sköra
  - orsakar komplikationer under kataraktoperation

Tabell II. Exfoliationens prevalens i befolkningsbaserade undersökningar (%)

| Studie                         | Åldersgrupper |       |       |       |       |       |       |     |      |
|--------------------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|------|
|                                | 40-49         | 50-59 | 60-64 | 65-69 | 70-74 | 75-79 | 80-84 | 85- | > 90 |
| Uleåborg (3)                   |               |       |       |       | 14    | 28    | 26    | 30  |      |
| Central-Norge (15)             |               |       |       | 11    | 13    | 17    | 23    | 30  | 37   |
| Blue Mountains, Australien (4) | 0,2           |       | 1     |       | 3     |       |       | 4   |      |
| Kreta (16)                     |               | 0,8   | 11    |       | 20    |       |       | 47  |      |
| Reykjavik (17)                 |               | 3     | 9     |       | 17    |       | 33    |     |      |

Referenserna inom parentes.

exfoliation och såväl hjärtsjukdomar som cerebrovaskulära sjukdomar, men resultaten har varit kontroversiella. För att utreda förekomsten av ischemisk hjärtsjukdom, högt blodtryck och diabetes analyserade Tarkkanen (19) nyligen ett patientmaterial som baserade sig på FPA:s register över de personer som får ersättning för medicinering för glaukom. Endast en tydlig skillnad i diabetesförekomsten kunde noteras bland glaukompatienter med och utan exfoliation (5 % vs 10 %). I några rapporter från geriatriska sjukhus har också Alzheimers sjukdom kopplats till exfolia-

tionssyndromet, men i en molekylärgenetisk undersökning från Turkiet förekom ändå *APOE* allel  $\epsilon 2$  mera hos XFS-positiva än hos XFS-negativa kontrollpersoner (20).

**Exfoliationsmaterial**

Trots intensiv forskning känner vi inte med säkerhet till den exakta sammansättningen av exfoliationsmaterialet. Troligen består det av en proteinkärna av glykoprotein som omges av en amorfisk massa av glykokonjugat. Pro-

Tabell III

| Exfoliation och glaukom                           | Referenser |
|---|------------|
| • XFS ökar risken för glaukom 5–10 %              | 5          |
| - OR 5,0; (95 %, CI: 2,6–9,6)                     | 4          |
| - RR 10 (CI 95 %, 2,5–38)                         | 6          |
| • 35 % av XFS-ögon utvecklar glaukom inom 5–10 år | 10, 11     |
| • 30 % av XFS-ögon har glaukom                    | 12         |
| • 42–57 % av glaukompatienter har XFS             | 1, 13, 14  |
| • XFS fördubblar risken för progression           | 7, 8       |
| • XFS fördubblar risken för blindhet pga. glaukom | 9          |

teinet innehåller elastiska mikrofibriller och epitoper av både basalmembran och elastiska fibrer (21). I histopatologiska undersökningar (22, 23) har mängden exfoliationsmaterial i kammarvinkeln (trabekulära nätverket) korrelerat med förekomsten av glaukom och dessutom omvänt med antalet axoner i synnerven. Härigenom skulle exfoliationen kunna vara den faktor som orsakar glaukom. I teorin täpper exfoliationsmaterialet till utflödeskanalerna i kammarvinkeln, vilket leder till förhöjt ögontryck. Men trots dessa övertygande bevis utvecklas inte högt ögontryck eller glaukom i varje öga med exfoliation.

### Exfoliation och ärftlighet

Vid undersökning av glaukompatienters familjer har det framkommit att exfoliation förekommer släktvis, och därmed har frågan om exfoliation är ärftligt eller inte uppstått. Hur exfoliation nedärvs har ändå gett upphov till många spekulationer. Är modellen mendeliensk eller mitokondriell? Alla förslag har fått stöd i familjeundersökningar i Finland, på Island och i Kanada. Den främsta orsaken till osäkerheten har varit den sena debutåldern för exfoliation. Det är svårt att identifiera många familjer där flera generationer har undersökts tillförlitligt. Inte ens anamnestiska uppgifter hjälper, eftersom exfoliationen är symtomfri och har mycket liten betydelse för den undersökta.

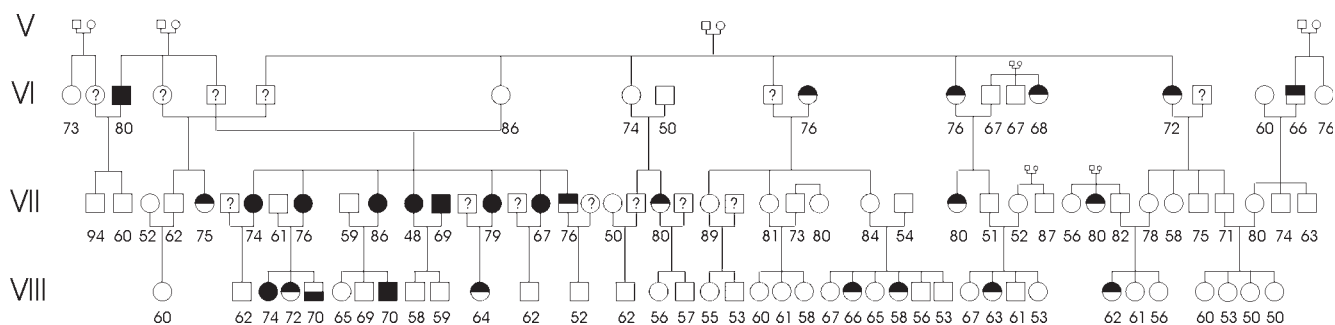
Yttre faktorer, såsom klimat och mängden av sol och ljus, har föreslagits som bidragande orsaker till exfoliation, men epidemiologiska

undersökningar i olika delar av världen har inte gett stöd för dessa teorier (24). Förekomsten av exfoliation i populationen skulle bäst förklaras genom en multifaktoriell modell, där både genetiska och yttre faktorer inverkar.

Före molekylärgenetikens era var tvillingstudierna den bästa metoden att få fram ärftlighet. Finland har ett fullständigt register över tvillingar, och uppgifterna i detta har i en undersökning (25) kombinerats med FPA:s register över personer som får sina glaukommediciner ersatta. Ärftligheten för POAG kunde kalkyleras, men antalet XFS-positiva var för litet för att man skulle kunna konstatera heritabilitet.

### Exfoliation och Kökar

Vår exfoliationsforskning inleddes 1960, då forskarna Henrik Forsius och Aldur Eriksson hade beslutat att genomföra en befolkningsbaserad undersökning på Kökar i den åländska skärgården med totalt 700 invånare. En fullständig ögonundersökning av 595 personer utfördes (85 % av befolkningen) (26). Prevalensen för exfoliation hos personer över 70 år (76 personer) var 18,4 procent (män 13 %, kvinnor 25 %), vilket är lägre än i Uleåborg (22 %) i samma åldersgrupp (3) trots isoleeringen. Senare undersöktes samma personer och familjemedlemmar upprepade gånger, senast 2001–2002. Under åren 1960–2002 har 530 personer över 50 år blivit undersökta, och av dem hade 14 procent exfoliation, (män 10 %, kvinnor 18 %). Exfoliationsglaukom var vanligare hos män (48 %) än hos kvin-



Figur 4.

Släkttavlan för en familj där nedärvningen av exfoliationssyndromet är autosomt dominant. Helt svarta symboler anger personer med exfoliationsglaukom, övre halvan svart för enbart exfoliationssyndrom, nedre halvan svart för primärt öppenvinkelglaukom (POAG). Personer med frågetecken är inte undersökta. Ålder vid diagnostiseringen av exfoliation eller ålder vid den senaste undersökningen är angiven under symbolerna. Generationerna är märkta med romerska siffror.

nor (25 %) jämfört med POAG (3 % vs 2 %). Den relativa risken (RR) för glaukom (XFS+ vs ingen XFS) var 12 för alla, för män 15 och för kvinnor 12.

Utifrån familjeutredningar konstruerades ett släktträd som omfattade närmare 700 personer och 6–7 generationer från 1730-talet (26). På grund av isoleringen var största delen av befolkningen på något sätt släkt, och härigenom förekom 75 av 78 XFS-positiva personer i detta släktträd. Segrationsanalysen visade att nedärvningen kunde vara autosomal dominant med ofullständig penetrans (Figur 4).

### Exfoliation och molekylärgenetik

Före 2007 hade endast ett locus i 2p16 föreslagits ha en koppling till exfoliationssyndromet, men inga andra rapporter har publicerats om det. Vid den senaste undersökningen på Kökar lämnade alla deltagare blodprov för molekylärgenetiska undersökningar. För att kunna lokalisera en eller flera eventuella exfoliationsgener i Kökarmaterialet utfördes genomletning av hela genomet för 64 individer, dvs. för alla 28 exfoliationspositiva vid undersökningen och deras 36 äldsta tänkbara nära släktingar (27). Sju markörer hade koppling ( $Z_{\max} > 1,5$ ) till kromosomerna 2q32.3, 5q33.3, 17p13.3, 18q12.1–21.33 och Xp22.2 med antagande om autosomal dominant nedärvning. Det högsta tvåpoängs-LOD-värdet 3,45 var i 18q12.1–22.33. Sannolikheten till kopplingen ökade, när information från olika

markörer kombinerades, och trepoängs-LOD-värdet var 4,33 ( $\theta = 0,05; 0,08$ ).

Detta locus 18q12.1–21.33 har inte tidigare sammankopplats med glaukom eller exfoliation. Området är förhållandevis stort (~ 30 cM) och innehåller otaliga mer eller mindre kända gener, vars funktioner är okända. Många av dem har lokaliserats i vävnader omkring eller i ögat. För identifiering av en gen behövs dock ett betydligt större patientmaterial än vårt nuvarande. Några av de upptäckta områdena och en del av markörerna var också intressanta. Speciellt ska områdena i kromosomerna 2 och 17 omnämnas, de sammanföll med tidigare publicerade loci för POAG. Detta ger ett möjligt stöd för teorin att det för exfoliationsglaukom behövs flera gener. Med hänvisning till fortsättningen bör det noteras att markör D1551032 gav ett separat positivt LOD-värde för 15q21.2. Denna markör är belägen 8 cM från fibrillin-1-gen i 15q21.21. Fibrillin-1 är delaktig i elastiska mikrofibriller och finns i strålkroppen, regnbågshinnan och linsens epitel vid exfoliation (28).

I augusti 2007 kom genombrottet i form av en upptäckt från Island (29). Gruppen där hade lyckats identifiera en vanlig sekvensvariation i kromosom 15q24.1 som var kopplad till exfoliationsglaukom, sannolikt genom exfoliationen. Undersökningen gjordes med en kartläggning av 304 250 singelnukleotidpolymorfismer (SNP) för 195 isländska glaukopatienter (90 POAG, 75 XFG, 30 obestämd



diagnos) och 14 474 kontrollpersoner i befolkningen. Två icke-synonyma SNP, även kallade snippar, i exon 1, rs1048661 med allel G (OR = 2.46, P = 2.3 x 10<sup>-12</sup>) och rs3825942 med allel G (OR = 20.10, P = 3.0 x 10<sup>-21</sup>), visade en stark koppling till XFS-glaukom. Endast tre (G/G, T/G, G/A) av de fyra möjliga haplotyperna hittades i undersökningsmaterialet. Haplotypen G/G medför den största risken för XFS-glaukom (OR = 27.05), T/G litet mindre (OR = 8.90) och G/A den minsta risken. För den som är homozygot G/G är den beräknade risken 700 gånger större än för den som är homozygot G/A. Högriskhaplotypen G/G är mycket vanlig i befolkningen, ca 50 procent är heterozygota och ca 25 procent homozygota.

*LOXL1* är en av de fem lysyloxidas-gener som kodar för prototyper av LOX-protein och LOX-liknande proteiner (1–4). Dessa katalyserar oxidativ deaminering i tropoelastinets lysindel. Denna reaktion leder till bildandet av elastinpolymerfibrer, men en förutsättning är också närvaro av mikrofibriller med fibrillin. Sekvensvariationerna som skiljer *LOX*-generna från varandra är belägna huvudsakligen i exon 1, som kodar för propeptider. I olika studier har det konstaterats att propeptid *LOXL1* är bunden till tropoelastin och fibulin-5 och deras interaktion är nödvändig för elastinfibrer. Exfoliationsmaterialet är ju en samling av elastiska mikrofibriller (elastic microfibrilopathy).

Enligt artikelförfattarna var risken för exfoliationsglaukom sannolik p.g.a. exfoliationsmaterialet, eftersom odds ratio (OR) för exfoliation var nästan lika för XFS-patienter med och utan glaukom. Å andra sidan var antalet patienter med enbart XFS relativt litet. Men om risken för glaukom är så stor, varför utvecklas inte glaukom hos alla med exfoliation? Eller lever alla helt enkelt inte tillräckligt länge?

Under årets lopp har många artiklar från olika delar av världen publicerats. Den starka kopplingen är väl dokumenterad nu, men trots det finns många frågor kvar. En av de återkommande frågorna är om detta test kan användas mer allmänt i preventivt syfte eller enbart för patienter med glaukom inom den närmaste släkten? Än så länge är testerna dock alltför invecklade för att utnyttjas annat än i forskningssyfte. En annan fråga är om det finns genetiska skillnader mellan XFS-patienter som utvecklar glaukom och dem som inte gör det? I kontrollgrupper finns för många av högriskhaplotyp och ingen

exfoliation. Är det möjligt att medverkan av ytterligare gener behövs?

## Tack

Ett stort tack till professorerna Henrik Forsius och Aldur Eriksson för att de låtit mig använda det värdefulla material som de under flere decennier samlat på Kökar och för det stöd de gett mig under arbetets gång. Jag vill också tacka docent Irma Järvelä och FM Susanna Lemmelä för att de sakkunnigt handhaft den molekylärgenetikiska delen samt fru Helena Dahlblom för hjälp med släktutredningar.

MD Eva Forsman

Ragnvalds

Västerbackavägen 4

10120 Täcker

eforsman@elisamet.fi

## Referenser

1. Lindberg J. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris. *Acta Ophthalmol Scand* 1989;197:67(Suppl 190):1-96.
2. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:71-85.
3. Hirvelä H, Tuulonen A, Laatikainen L. Intraocular pressure and prevalence of glaucoma in elderly people in Finland: a population-based study. *Int Ophthalmol* 1994;18(5):299-307.
4. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1319-24.
5. Tuulonen A, Airaksinen PJ, Erola E, Forsman E, Friberg K, Kaila M, Klemetti A, Makela M, Oskala P, Puska P, Suoranta L, Teir H, Uusitalo H, Vainio-Jylhä E, Vuori ML. The Finnish evidence-based guideline for open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:3-18.
6. Ekström C. Elevated intraocular pressure and pseudoexfoliation of the lens capsule as risk factors for chronic open-angle glaucoma. A population-based five-year follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:189-195.
7. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.
8. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
9. Forsman E, Kivelä T, Vesti E. Lifetime visual disability in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Journal of Glaucoma* 2007; 16:313-319.
10. Klemetti A. Intraocular pressure in exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66:54-58.
11. Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma: a prospective 10-year follow-up study. *J Glaucoma* 2002;11:517-524.
12. Ringvold A, Blika S, Elsås T, et al. The middle-Norway eye-screening study. II. Prevalence of simple and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991 Jun;69(3):273-280.
13. Valle O. Prevalence of simple and capsular glaucoma in the Central Hospital District of Kotka. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988;184:116-119.

- 
14. Åström,S.; Stenlund,H.; Linden,C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:832-837.
  15. Ringvold A, Blika S, Elsås T, Guldahl J, Brevik T, Hesstvedt P, Johnsen H, Hoff K, Hoisen H, Kjorsvik S, . The Middle-Norway eye-screening study. I. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988;66:652-658.
  16. Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambarlakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:726-729.
  17. Jonasson F, Damji KF, Arnarsson A, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. *Eye* 2003 Aug;17(6):747-753.
  18. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992;110:1752-56.
  19. Tarkkanen,A.; Reunanen,A.; Kivela,T. Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma *Acta Ophthalmol Scand* 2008;86:598-602.
  20. Yilmaz,A.; Tamer,L.; Ates,N.A.; Camdeviren,H.; Degirmenci,U. Effects of apolipoprotein E genotypes on the development of exfoliation syndrome *Exp.Eye Res* 2005;80:871-875.
  21. Streeten BW, Gibson SA, Dark AJ (1986) Pseudoexfoliative material contains an elastic microfibrillar-associated glycoprotein. *Trans Am Ophthalmol Soc* 84: 304-320.
  22. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1750-64.
  23. Gottanka J, Flugel-Koch C, Martus P, Johnson DH, Lutjendrecoll E. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2435-46.
  24. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:478-484.
  25. Teikari JM. Genetic factors in open-angle (simplex and capsular) glaucoma. A population-based twin-study. *Acta Ophthalmol Scand* 1987;65:715-720.
  26. Forsman E, Cantor R, Ake Lu, Eriksson A, Fellman J, Järvelä I, Forsius H: Exfoliation syndrome; prevalence and inheritance in a subisolate of the Finnish population. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85:500-507.
  27. Lemmelä S, Forsman E, Sistonen P, Eriksson A, Forsius H, Järvelä I: Genome wide scan of pseudoexfoliation syndrome. *IOVS* 2007; 48(9):4136-42.
  28. Zenkel M, Poschl E, von der MK, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO, Kruse FE, Schlotzer-Schrehardt U. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:5742-52.
  29. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, Jonsson T, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Stefansdottir G, Masson G, Hardarson GA, Petursson H, Arnarsson A, Motallebipour M, Wallerman O, Wadelius C, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Jonasson F, Stefansson K. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007;317:1397-1400.

---

# Orsaken till osteoporos – ligger svaret i generna?

CHRISTINE LAINE OCH OUTI MÄKITIE

---

Osteoporos (benskörhet) karakteriseras av låg bentäthet (BMD) och benkvalitet. Individens BMD, som påverkas starkt av ärftliga faktorer, är den viktigaste riskfaktorn för benbrott. I och med ökad medellivslängd och stora åldersklasser i medelåldern skulle redskap för screening och prevention av benskörhet vara av stort kliniskt och finansiellt värde, men trots intensiv forskning har inga genetiska markörer för kliniskt bruk ännu identifierats. Många underliggande gener har en måttlig inverkan på BMD och dessa gener interagerar med varandra, vilket gör identifikationen av betydande ärftliga varianter svår. Just nu är forskningen mest intensiv kring vissa signalsystem som kontrollerar tillväxt och nedbrytning av benvävnad, t.ex. Wnt-signalsystemet och dess receptor LRP5, vars olika mutationer kan orsaka både nedsatt och förhöjd bentäthet. Målet för forskningen är att hitta pålitliga markörer för kliniskt bruk samt nya möjligheter för utveckling av osteoporosmediciner.

## Inledning

Osteoporos (benskörhet) karaktäriseras av minskad benmassa och försämrad benkvalitet som leder till nedsatt benstyrka och en ökad risk för frakturer (1). Upp till 400 000 finländare beräknas ha osteoporos och antalet tenderar att stiga i och med ökad medellivslängd i den finländska befolkningen och vår demografiska struktur (2).

Osteoporos definieras som en bentäthet (BMD, bone mineral density) som underskrider medeltalet i BMD hos unga friska

kontrollpersoner med minst 2,5 standarddeviationer (T-score  $\leq -2,5$ ) (3). Hos barn jämförs resultaten med BMD hos friska barn av samma kön och ålder; då kallas skillnaden Z-score.

Den största delen av benmassan ansamlas under tonåren och toppnivån nås i 20-årsåldern (4). Benmassan minskar därefter gradvis, med en snabbare minskning hos kvinnor efter klimakteriet. Genetiska faktorer spelar en stor roll vid uppkomsten av osteoporos; ärftliga komponenter beräknas förklara upp till 80 procent av variationen i den åldersspecifika bentätheten (5). Kroniska sjukdomar och viss mediciner, t.ex. kortison och antiepileptika, kan försvaga benbyggnaden avsevärt, medan östrogenpreparat fördröjer förlusten av benmassa efter klimakteriet. Faktorer som kan förebygga benskörhet är adekvat intag av kalcium och D-vitamin, fysisk aktivitet och rökfrihet (4, 6).

BMD anses vara den starkaste prognostiska faktorn för frakturrisik. Å andra sidan uppstår upp till två tredjedelar av alla frakturer vid trauma till följd av ett lätt trauma hos patienter som inte fyller osteoporoskriterierna (7). Själva frakturrisiken påverkas även av andra faktorer än BMD, som benkvalitet, fysisk kondition och balans (8). Frakturrisik har påvisats vara en självständig ärftlig variabel; nedärvda drag i benbyggnadens geometri kan alltså påverka benstyrkan trots att BMD inte nöd-

## FÖRFATTARNA

ML **Christine Laine** specialiserar sig i invärtes medicin och endokrinologi och arbetar nu vid Folkhälsans genetiska institut på sin doktorsavhandling om ärftlighet inom osteoporos.

**Outi Mäkitie** är docent i pediatrik vid Helsingfors universitet och överläkare vid Barnendokrinologiska kliniken vid HUCS. Hon leder sjukhusets metaboliska benklinik och hennes forskningsgrupp utreder kliniska och genetiska faktorer vid pediatrika bensjukdomar och osteoporos.

Tabell I.  
Kandidatgener för osteoporosbenägenhet  
(anpassad från Ralston et Crombrugge, Genes  
Dev. 2006 Sep 15;20(18):2492-506).

---

### Kandidatgener för osteoporos

---

#### Hormoner, cytokiner och receptorer

Androgenreceptor  
Aromatas  
Calcium-receptor  
Calcitonin-receptor  
Fibroblast growth factor (FGF)  
Interleukin (IL)-1  $\alpha$  och  $\beta$   
IL-1 receptor antagonist  
IL-6  
PTH (bisköldkörtelhormon)  
PTH-receptor (PTHr1)  
PTH-relaterat protein (PTHrP)  
Tumor necrosis factor (TNF) och receptor 2  
Vitamin D-receptor (VDR)\*  
Östrogenreceptor  $\alpha$  och  $\beta$

#### Reglering av osteoblaster och osteoklaster

Bone morphogenic protein (BMP) 2, 4, 5 och 7  
BMP antagonist (NOG)  
Cathepsin K (CATK)  
Kloridkanal 7 (CLCN7)  
Leptin  
Lipoprotein-relaterade receptorer (LRP) 5\* och 6\*  
Osteoprotegerin (OPG)\*  
Osterix (OSX)  
Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B (RANK)\*  
RANK-ligand (RANKL)\*  
RUNX2  
Sclerostin (SOST)  
Transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ )  
Wingless (WNT)-gener 3a, 5a, 7a, 14

#### Matrixkomponenter och övriga

Klotho  
Kollagen typ 1  $\alpha$  I (COL1A1)\*  
Osteocalcin

---

\* Gener som nämns i artikeln är märkta med asterisk i tabellen.

vändigtvis är nedsatt (9, 10). Detta försvårar identifikationen av patienter i riskgruppen för fragilitetsfrakturer. Utöver BMD-mätningar kunde information om ärftliga egenskaper i framtiden hjälpa vid screening av patienter och vid vårdbeslut. Ett annat mål för den genetiska forskningen är att hitta nya gener och signalsystem som påverkar benbyggnadens metabolism och därmed möjliggöra utveckling av nya osteoporosmediciner.

### Genetiska faktorer bakom osteoporos

Osteoporos är en komplex sjukdom, d.v.s. uppkomsten påverkas av många olika underliggande gener. Tvillingstudier har påvisat att 65 till 80 procent av etiologin är genetisk (5, 10). Dessutom har jämförelser av DNA-analyser och kliniska data från stora befolkningkohorter avslöjat ett flertal kromosomregioner som associerar med nedsatt BMD och/eller ökad frakturnrisk. Den genetiska bakgrunden till osteoporos i befolkningen i gemen är dock ännu relativt okänd. Markörer för kliniskt bruk har inte hittats, vilket kan bero på att analyserna försvåras av interaktioner mellan många olika gener och skillnader mellan olika etniska grupper. Till en viss del ligger dessutom olika gener bakom ärftlighet av BMD och ärftlighet av frakturnrisk; därmed varierar resultaten i analyserna beroende på vilka slutpunkter som väljs (9, 10).

Den genetiska koden undersöks i dag huvudsakligen med hjälp av s.k. enkelbasvariationer (single nucleotide polymorphisms: SNP), som utgör den största delen av normalvariationen i människans arvs massa. Genom att analysera vilka enskilda (eller kombinationer av) SNP som förekommer hos individer med en viss fenotyp, kan man härleda information om var i genomet anlag för olika sjukdomar ligger. Enkelbasvariationer som stör avläsningen av den genetiska koden och orsakar sjukdomar kallas för mutationer.

Genom forskning i monogena sjukdomar med anknytning till osteoporos har ett antal kandidatgener identifierats. Exempelvis *osteogenesis imperfecta* orsakas av olika mutationer i genen som kodar för kollagen I (COL1A1, COL1A2) och D-vitaminresistent raktis av mutationer i D-vitaminreceptorn (VDR). Olika polymorfismer i dessa gener har även förknippats med variation i BMD i befolkningen i gemen (11–13). Andra kandidatgener har utvalts för att de reglerar kalciummetabolismen eller funktioner hos benrelaterade celler. I Tabell I anges de

---

kandidatgener som antas påverka risken för osteoporos.

#### *Wnt-signalsystemet: LRP5 och LRP6*

Wnt-signalsystemet och dess komponenter reglerar benvävnadens tillväxt. Ko-receptorerna LRP5 och LRP6 (low-density lipoprotein-related receptor 5 och 6) bildar tillsammans med Frizzled ett receptorkomplex på cellmembranen. När Wnt binds vid detta komplex aktiveras  $\beta$ -katenin intracellulärt och ökar expressionen av gener som stimulerar bentillväxt. Wnt-signalsystemets roll inom benmetabolismen avslöjades år 2001 när Gong *et al* sammanknöt homozygota mutationer i *LRP5* med syndromet osteoporos-pseudogliom, en allvarlig recessiv sjukdom karakteriserad av grav osteoporos och blindhet (14). Även heterozygoter för dessa mutationer har avvikande låg BMD och förhöjd frakturrisik (14,15). En del mutationer i samma gen är intressant nog aktiverande och orsakar en fenotyp med hög BMD (16). Nyligen har även en mutation i genen för den andra ko-receptorn, *LRP6*, identifierats i en släkt med tidig osteoporos och kranskärslssjukdom (17).

Mutationer är dock sällsynta och i epidemiologiska studier vänds intresset mot association mellan vanligt förekommande SNP, vilka anses höra till normalvariationen i människans arvs massa, och kliniska fenotyper. Flera SNP i *LRP5*, i synnerhet A1330V, har påvisats associera med nedsatt BMD och ökad frakturrisik i befolkningen över lag (18). Riskökningen är dock relativt anspråkslös med ett odds på 1,28 för vertebral frakturrisik hos bärare av en kombination av två olika riskalleler (19).

#### *RANK-RANKL-signalsystemet: OPG*

RANK-RANKL-systemet (receptor activator of nuclear factor-kappaB, och dess ligand) inducerar differentieringen av osteoklaster. Faktorer som ökar nedbrytningen av ben (t.ex. ökad insöndring av bisköldkörtelhormonet PTH eller medicinering med kortikosteroider) ökar uttrycket i och insöndringen av RANKL från osteoblaster. Detta får till stånd en aktivering av RANK i osteoklaster, vilket leder till ökad proliferation och differentiering. Osteoprotegerin (OPG), som även den insöndras av osteoblaster, fungerar som en blockerande receptor för RANKL och förlångsamar därmed nedbrytningen av benmassan. OPG upptäcktes 1997 och sedan dess har flera polymorfismer i *OPG* påvisats associera med bentätheten hos äldre kvinnor

(20–22). En del resultat är dock motstridiga; betydelsen av polymorfismerna varierar mellan olika populationer och dessutom verkar polymorfismerna interagera med förändringar i *RANKL*-genen. Kunskap om RANK-RANKL-systemet används inom utvecklingen av nya osteoporosmediciner.

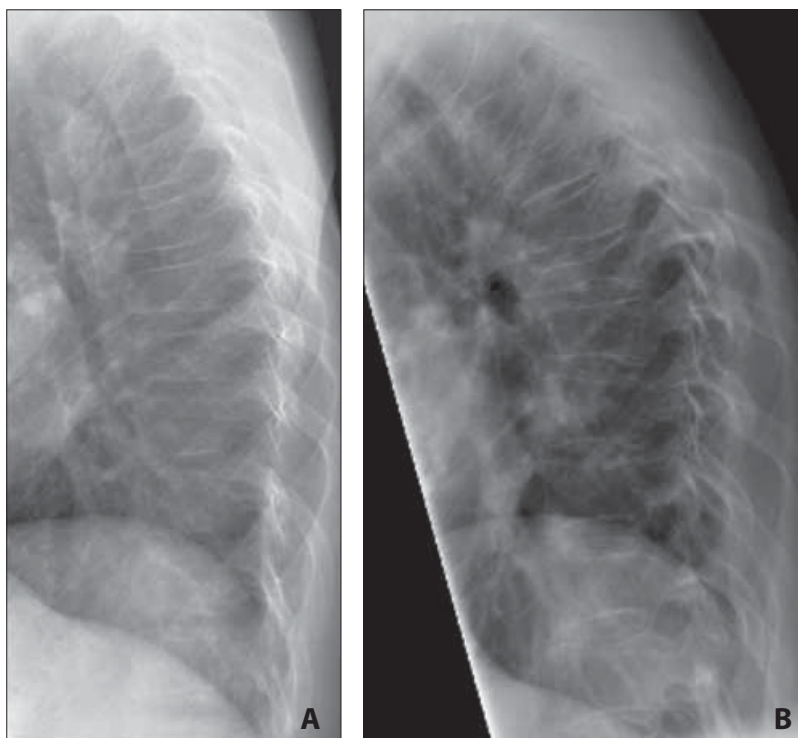
#### **Typ 1-kollagen (*COL1A1*)**

Typ 1-kollagen är det huvudsakliga proteinet i benbyggnaden och ger benet elasticitet. Mutationer i *COL1A1* orsakar *osteogenesis imperfecta*, som karakteriseras av lindrig till svår benskörhet och nedsatt BMD. En SNP i intron 1 har dessutom påvisats inverka på bentätheten hos befolkningen i allmänhet. Denna SNP, som ligger i ett bindningsställe för transkriptionsfaktor Sp1, påverkar BMD, frakturrisik och bengeometri samt ökar risken för kompressionsfraktur med upp till 40 procent per riskallel (23, 24).

#### **Diskussion**

Över ett decennium har förflutit sedan de första riskallelererna för osteoporos identifierades (12). Sedan dess har framstegen inom området visat att en myriad av gener inverkar på bentätheten och benkvaliteten, var och en dock endast i liten utsträckning. Dessutom inverkar levnadsvanor, medicinering och övriga sjukdomar på benbyggnaden, vilket gör det ännu svårare att urskilja de ärftliga komponenternas andel. Eftersom frakturrisiken hos en individ inte till fullo anknyter till BMD, kunde genetiska tester hjälpa vid identifikationen av patienter i riskgruppen för fragilitetsfrakturer. Genetiska tester skulle även möjliggöra fokuserad tidig prevention av osteoporoskomplikationer. Fler studier av stora befolkningsgrupper är nödvändiga för att identifiera definitiva riskalleler.

Det faktum att så få betydande gener har identifierats trots starkt belägg för ärftlig etiologi pekar på att de viktigaste generna ännu inte har hittats. Utöver SNP-alleler som är associerade med risk för benskörhet existerar det även olika monogena former av autosomalt dominant nedärvt osteoporos vars underliggande gener ännu inte lokaliserats (Figur 1 A och B). Segregationsanalyser av osteoporosfamiljer samt enstaka genetiska kopplingsstudier av familjematerial stödjer detta antagande, och identifikationen av *LRP5* och *LRP6* är konkreta exempel (9, 14,



Figur 1.  
Två symptomfria patienter ur en finsk släkt med monogen primär osteoporos.  
A. Ett tolvårigt barn med kompressionsfrakturer grad 2a<sup>1</sup> i ThVI - ThIX.  
B. En 35-årig man med grava kompressionsfrakturer grad 3B<sup>2</sup>.

- 1 Mäkitie O, et al. Radiographic vertebral morphology: A diagnostic tool in pediatric osteoporosis. *J Pediatr* 2005;146:395-401.
- 2 Genant HK, et al. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48

17, 25–27). Heterozygoter för mutationer i dessa gener är sannolikt relativt sällsynta, och därför har associationen inte kommit fram i stora kohortstudier. Kopplingsstudier av familjematerial kommer i framtiden att klargöra en del av de genetiska orsakerna.

Förståelsen av de underliggande faktorerna bakom olika sjukdomar möjliggör utvecklingen av nya mediciner. Ett exempel är upptäckten av Wnt-signalsystemet bl.a. tack vare studierna av patienter med hög bentäthet, och ett annat insikterna i RANK-RANKL-signalsystemet samt de lovande resultaten efter behandling av osteoporos med den monoklonala antikroppen denosumab, som binder till RANK som en falsk ligand (28, 29).

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att ärftliga faktorer spelar en viktig roll vid uppkomsten av osteoporos, men kunskapen om de underliggande generna och deras interaktioner är fortfarande bristfällig. Oberoende av vilka gener vi bär på kan vi alltid stödja vår benbyggnad med hjälp av en hälsosam livsstil, och det lönar sig att göra det ända från barnsben.

**ML Christine Laine**  
Folkhälsans genetiska institut  
Biomedicum Helsinki/C314a  
Haartmansgatan 8  
00290 Helsingfors  
christine.laine@helsinki.fi

**Docent Outi Mäkitie**  
Folkhälsans genetiska institut  
outi.makitie@helsinki.fi

## Referenser

1. 1993 Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646-650.
2. Alhava E 2004 [Epidemiology of osteoporosis in Finland]. *Duodecim* 120:2149-50
3. 2001 Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama* 285:785-795.
4. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA 1999 A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 14:1672-9.
5. Howard GM, Nguyen TV, Harris M, Kelly PJ, Eisman JA 1998 Genetic and environmental contributions to the association between quantitative ultrasound and bone mineral density measurements: a twin study. *J Bone Miner Res* 13:1318-27.

6. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R 2000 Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res* 15:2245-50.
7. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR 2003 BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 18:1947-54.
8. Genant HK, Delmas PD, Chen P, Jiang Y, Eriksen EF, Dalsky GP, Marcus R, San Martin J 2007 Severity of vertebral fracture reflects deterioration of bone microarchitecture. *Osteoporos Int* 18:69-76.
9. Deng HW, Livshits G, Yakovenko K, Xu FH, Conway T, Davies KM, Deng H, Recker RR 2002 Evidence for a major gene for bone mineral density/content in human pedigrees identified via probands with extreme bone mineral density. *Ann Hum Genet* 66:61-74.
10. Andrew T, Antoniadou L, Scurrah KJ, Macgregor AJ, Spector TD 2005 Risk of wrist fracture in women is heritable and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD. *J Bone Miner Res* 20:67-74.
11. Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH 1996 Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat Genet* 14:203-205.
12. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA 1994 Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367:284-287.
13. Howard G, Nguyen T, Morrison N, Watanabe T, Sambrook P, Eisman J, Kelly PJ 1995 Genetic influences on bone density: physiological correlates of vitamin D receptor gene alleles in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2800-5.
14. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, Wang H, Cundy T, Glorieux FH, Lev D, Zacharin M, Oexle K, Marcelino J, Suwairi W, Heeger S, Sabatakos G, Apte S, Adkins WN, Allgrove J, Arslan-Kirchner M, Batch JA, Beighton P, Black GC, Boles RG, Boon LM, Borrone C, Brunner HG, Carle GF, Dallapiccola B, De Paepe A, Floege B, Halfhide ML, Hall B, Hennekam RC, Hirose T, Jans A, Juppner H, Kim CA, Keppeler-Noreuil K, Kohlschuetter A, LaCombe D, Lambert M, Lemyre E, Letteboer T, Peltonen L, Ramesar RS, Romanengo M, Somer H, Steichen-Gersdorf E, Steinmann B, Sullivan B, Superti-Furga A, Swoboda W, van den Boogaard MJ, Van Hul W, Vikkula M, Votruba M, Zabel B, Garcia T, Baron R, Olsen BR, Warman ML 2001 LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107:513-523.
15. Hartikka H, Makitie O, Mannikko M, Doria AS, Daneman A, Cole WG, Ala-Kokko L, Sochett EB 2005 Heterozygous mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. *J Bone Miner Res* 20:783-789.
16. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, Manning SP, Swain PM, Zhao SC, Eustace B, Lappe MM, Spitzer L, Zweier S, Braunschweiger K, Benckroun Y, Hu X, Adair R, Chee L, FitzGerald MG, Tulig C, Caruso A, Tzellas N, Bawa A, Franklin B, McGuire S, Nogues X, Gong G, Allen KM, Anisowicz A, Morales AJ, Lomedico PT, Recker SM, Van Eerdewegh P, Recker RR, Johnson ML 2002 A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet* 70:11-9.
17. Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani MA, Nelson-Williams C, Carew KS, Mane S, Najmabadi H, Wu D, Lifton RP 2007 LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 315:1278-82.
18. Saarinen A, Valimaki VV, Valimaki MJ, Loytyniemi E, Auro K, Uusen P, Kuris M, Lehesjoki AE, Makitie O 2007 The A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) associates with low peak bone mass in young healthy men. *Bone* 40:1006-12.
19. van Meurs JB, Trikalinos TA, Ralston SH, Balcells S, Brandi ML, Brixen K, Kiel DP, Langdahl BL, Lips P, Ljunggren O, Lorenc R, Obermayer-Pietsch B, Ohlsson C, Pettersson U, Reid DM, Rousseau F, Scollen S, Van Hul W, Agueda L, Akeson K, Benevolenskaya LI, Ferrari SL, Hallmans G, Hofman A, Husted LB, Kruk M, Kaptoge S, Karasik D, Karlsson MK, Lorentzon M, Masi L, McGuigan FE, Mellstrom D, Mosekilde L, Nogues X, Pols HA, Reeve J, Renner W, Rivadeneira F, van Schoor NM, Weber K, Ioannidis JP, Uitterlinden AG 2008 Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *Jama* 299:1277-90.
20. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS 2000 Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 192:463-474.
21. Ominsky MS, Li X, Asuncion FJ, Barrero M, Warmington KS, Dwyer D, Stolina M, Geng Z, Grisanti M, Tan HL, Corbin T, McCabe J, Simonet WS, Ke HZ, Kostenuik PJ 2008 RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 23:672-682.
22. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell S, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ 1997 Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89:309-319.
23. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, Aspden RM, Ralston SH 2001 A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest* 107:899-907.
24. Mann V, Ralston SH 2003 Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone* 32:711-717.
25. Cardon LR, Garner C, Bennett ST, Mackay IJ, Edwards RM, Cornish J, Hegde M, Murray MA, Reid IR, Cundy T 2000 Evidence for a major gene for bone mineral density in idiopathic osteoporotic families. *J Bone Miner Res* 15:1132-7.
26. Spotila LD, Rodriguez H, Koch M, Adams K, Caminis J, Tenenhouse HS, Tenenhouse A 2000 Association of a polymorphism in the TNFR2 gene with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 15:1376-83.
27. Vidal C, Galea R, Brinca M, Anastasi AX 2007 Linkage to chromosome 11p12 in two Maltese families with a highly penetrant form of osteoporosis. *Eur J Hum Genet* 15:800-809.
28. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ 2006 Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 354:821-831.
29. Baron R, Rawadi G 2007 Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology* 148:2635-43.

# Genetiskt betingade barndomsepilepsier

ANNA-KAISA ANTTONEN, ANNA-ELINA LEHESJOKI

Epilepsierna är en grupp sjukdomar som är heterogen till etiologi och sjukdomsbild och som i allmänhet bestäms av många faktorer. Bara få patienter får epilepsi till följd av en defekt i en enda gen. Under de senaste tio åren har man identifierat de genetiska defekterna bakom flera epilepsisyndrom som bestäms av ett enda genpar. Största delen av de gener som har konstaterats ligga bakom idiopatiska epilepsier kodar för underenheter till jonkanalerna i centrala nervsystemet. Av de identifierade generna är *SCN1A* för närvarande den kliniskt viktigaste epilepsigenen. Även om man har identifierat flera gener, ligger framtidens utmaningar i att beskriva de mekanismer på molekylnivå som inverkar på patienternas ofta mycket varierande sjukdomsbild. Identifieringen av gener som predisponerar för multifaktoriella epilepsier är än så länge i sin linda.

## Inledning

Epilepsi är en av de vanligaste allvarliga kroniska neurologiska sjukdomarna; 2–3 procent av befolkningen insjuknar under sin livstid (1). Med avseende på etiologin och sjukdomsbilden är epilepsierna en mångfasetterad grupp syndrom där den gemensamma nämnaren är återkommande epileptiska anfall utan speciella predisponerande faktorer. Epilepsisyndromens orsaker, begynnelseålder, behandling och prognos är mycket varierande.

Enligt den internationella klassificeringen indelas epilepsisyndromen i två huvudklasser, fokala och generaliserade. Dessutom indelas epilepsierna enligt sin etiologi i symtomatiska och idiopatiska (2, 3). Med symtomatiska epilepsier avses epilepsier där kan man påvisa en metabolisk eller strukturell avvikelse. De idiopatiska epilepsierna har sannolikt genetisk bakgrund, och det går inte att hitta någon annan orsak till dem i anamnesen eller genom undersökningar. Enligt en finländsk undersökning är 28 procent av alla epilepsier idiopatiska (4). Hos barn och unga är denna andel ännu större, upp till 50 procent.

Genetiska faktorer har antagits inverka på uppkomsten av epilepsi hos upp till 40 procent av alla patienter (5) och hos största delen av dem som har idiopatisk epilepsi. Epilepsi är vanligen en multifaktoriell sjukdom, där den ärftliga benägenheten som orsakas av variation i flera gener är en utlösande faktor bland andra. Juvenil myoklonusepilepsi,

juvenil absensepilepsi och absensepilepsi i barndomen är de vanligaste multifaktoriellt nedärvda idiopatiska epilepsisyndromen. Några gendefekter som predisponerar för multifaktoriell epilepsi har publicerats, men deras roll vid uppkomsten av epilepsin är ännu oklar (6–8).

Hos en liten del av patienterna orsakas de epileptiska anfällen av defekter i ett enda genpar. Dessa gener, som identifierats stå

## FÖRFATTARNA

MD **Anna-Kaisa Anttonen** är forskare vid Avdelningen för medicinsk genetik vid Helsingfors universitet och specialiserar sig vid Avdelningen för klinisk genetik vid HUCS.

MKD **Anna-Elina Lehesjoki** är forskningschef och professor vid Centrum för neurovetenskap vid Helsingfors universitet samt chef för Folkhälsans forskningscentrum. Hennes forskningsgrupp har karakteriserat flera defekta gener som ligger bakom sällsynta neuropediatrika sjukdomar, speciellt symtomatiska epilepsier. Hennes nuvarande forskning går ut på att klarlägga den molekylärgenetiska bakgrunden till hereditära epilepsier samt sjukdomsmekanismerna bakom myoklonusepilepsi.



Tabell I.  
Exempel på symtomatiska epilepsier med känd genetisk bakgrund.

| Sjukdom  | Nedärvningssätt* | Gen         | Protein                             | OMIM** |
|--|------------------|-------------|-------------------------------------|--------|
| Tuberös skleros  | AD               | <i>TSC1</i> | hamartin, antionkogen               | 191100 |
|  | AD               | <i>TSC2</i> | tuberin, antionkogen                |        |
| Progressiv myoklonusepilepsi (EPM1)                          | AR               | <i>CSTB</i> | cystatin B, cysteinproteasinhibitor | 254800 |
| Nordlig epilepsi (EPMR)                                      | AR               | <i>CLN8</i> | membranprotein med okänd funktion   | 610003 |
| Fragil X   | X                | <i>FMR1</i> | FMRP, protein som binds till RNA    | 300624 |
| MERRF (Myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibres) | mt               | <i>MTTK</i> | lysins tRNA                         | 545000 |

\* AD, autosomt dominant; AR, autosomt recessiv; X, X-kromosombunden; mt, mitokondriell

\*\* Online Mendelian inheritance in man

bakom uppkomsten av sällsynta epilepsisyndrom, kan undersökas som kandidatgener vid vanliga multifaktoriella epilepsier (5, 9–11). Med hjälp av dem kan man identifiera centrala molekylära mekanismer som inverkar på uppkomsten av epilepsi. Symtomatiska epilepsier som bestäms av ett genpar är heterogena till sin etiologi. Till denna sjukdomsgrupp hör en del av sjukdomarna i det finländska sjukdomsarvet, som Unverricht-Lundborgs sjukdom och nordlig epilepsi. Tabell I visar exempel på symtomatiska epilepsisyndrom och identifierade gener bakom dem. Ett tiotal idiopatiska ärftliga epilepsisyndrom som bestäms av ett genpar har beskrivits. Största delen av dem nedärvs autosomt dominant. Under de senaste åren har man gjort betydande framsteg med att klargöra deras molekylärgenetiska bakgrund, och flera defekta gener har hittats. I denna översikt inriktar vi oss på att beskriva den molekylärgenetiska bakgrunden till idiopatiska epilepsisyndrom hos barn (Tabell II).

### Benigna epilepsier i den tidiga barndomen

Familjär benign epilepsi hos nyfödda (benign familial neonatal seizures, BFNS) nedärvs autosomt dominant, och dess penetrans har uppskattats till 85 procent. Anfällen börjar vanligen vid 2–3 dagars ålder hos en annars normalt utvecklad, fullgånget nyfödd (12, 13). Anfällen upphör av sig själva vid några veckors ålder (14). Det kan förekomma upp till tiotals dagliga anfall som till sin typ kan vara generaliserade eller fokala. Mellan anfällen

är barnen symtomfria. Senare får fem procent av barnen feberkramper, vilket är i linje med populationsrisken, men risken för sekundär epilepsi är förhöjd till 11 procent (13).

Sjukdomen är genetiskt heterogen, och hittills har de två defekta generna *KCNQ2* och *KCNQ3* identifierats, som båda kodar för CNS-specifika underenheter i den spänningsberoende kaliumkanalen (15–17). *KCNQ2* och *KCNQ3* bildar tillsammans den heteromera kaliumkanalen, den s.k. M-kanalen, som har stor betydelse för att stabilisera membranpotentialen och som på så sätt inverkar på nervcellernas irritabilitet (18–20). Elektrofysiologiska undersökningar *in vitro* har visat att de flesta av mutationerna bakom BFNS-syndromet orsakar en cirka 20–30 procents sänkning av M-kanalens aktivitet. Sporadiskt förekommande benigna kramper hos nyfödda kan orsakas av en *de novo*-mutation i genen *KCNQ2* (21). Mutationer i generna *KCNQ2* och *KCNQ3* står dock inte bakom sjukdomen hos alla BFNS-patienter, utan det finns ytterligare åtminstone en tredje gen.

Familjär benign epilepsi hos nyfödda och spädbarn (benign familial neonatal-infantile seizures, BFNIS) debuterar i typiska fall vid tre månaders ålder, men åldern kan variera från två dagar till sex månader (22, 23). Anfällen upphör vanligen före 12 månaders ålder, och senare anfall är sällsynta. BFNIS nedärvs autosomt dominant, och penetransen har uppskattats vara hög (24). Hos en del av patienterna har orsaken till BFNIS angetts vara mutationer i genen *SCN2A*, som kodar för underenheten  $\alpha 2$  till den spänningsberoende natriumkanalen.

---

Familjär benign epilepsi i spädbarnsåldern (benign familial infantile seizures, BFIS) nedärvs också autosomt dominant (25, 26). Anfallen är fokala och förekommer i serier vid 4–11 månaders ålder. BFIS är genetiskt heterogen, och koppling har påvisats till kromosom 19q samt kromosom 16:s pericentromera region (27–29). För undertyper där det vid sidan av kramptendens förekommer dystonier eller chorealikhnande motoriska störningar (infantile convulsions and choreoathetosis, ICCA) har det påvisats en koppling till samma kromosomområde 16p12–q12 dit också BFIS har lokaliserats (30). Gendefekter som har samband med BFIS-syndromet har inte ännu identifierats i dessa loci i kromosomerna 19 och 16. I familjer där BFIS förekommer tillsammans med hemiplegisk migrän har man beskrivit mutationer i genen *ATP1A2*, som kodar för natrium-kalium-ATPas-pumpen (31).

### Syndrom med feberprovocerad epilepsi

Generaliserad epilepsi som börjar med feberkramper (generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+) är en autosomt dominant nedärvd sjukdom, där det är typiskt att sjukdomsbilden varierar kraftigt inom samma släkt, och att penetransen är mycket låg, cirka 50–60 procent (32, 33). De vanligaste anfallstyperna vid syndromet är kramper i samband med feber både i tidig barndom och hos barn över sex år. Dessutom har patienterna olika kombinationer av feberfria anfall, som absens-, myokloniska och atoniska anfall, samt fokala anfall som temporallobsepilepsi (32). De svåraste fenotyperna inom GEFS+-spektret anses vara epileptiska encefalopatier, som t.ex. svår myoklonisk epilepsi i spädbarnsåldern. Åtminstone tre olika gener har beskrivits stå bakom GEFS+-syndromet. Gendefekten som orsakar undertypen GEFS+1 kodar för underenheten  $\beta 1$  i den spänningsberoende natriumkanalen (*SCN1B*) (34). Gendefekter som kodar för natriumkanalens underenhet  $\alpha 1$  (*SCN1A*) ger upphov till undertypen GEFS+2 (35). En gendefekt för undertypen GEFS+3 har hittats i GABA-A-receptorns underenhet  $\gamma 2$  (*GABRG2*) (36). Olika mutationer i genen *SCN1A* som förändrar aminosyror är de vanligast observerade gendefekterna bakom GEFS+; de förklarar cirka 10 procent av sjukdomsfallen. Eftersom andelen mutationer i generna *SCN1B* och *GABRG2* är liten, blir en stor del av familjerna

utan molekyllärologisk diagnos. Förutom de ovan nämnda generna har man beskrivit en koppling till genlokus på åtminstone tre olika ställen i människans genom.

Svår myoklonisk epilepsi i spädbarnsåldern (severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI) debuterar vid cirka sex månaders ålder hos tidigare helt friska barn (40). Det första anfallet är vanligen en utdragen generaliserad eller unilateral feberkramp, till och med status epilepticus. Feberkramperna återkommer, och mellan ett och fyra års ålder får patienterna andra anfallstyper, som myokloniska anfall, fokala anfall och mer sällan atoniska och atypiska absensanfall. Feber, bastubad eller varma bad kan provocera anfallen. Anfallen är svårbehandlade, barnens utveckling avstannar och de får ataxi. De mutationer i *SCN1A*-genen som ligger bakom SMEI är vanligen *de novo*-mutationer, som inte kan påvisas hos patienternas föräldrar (41, 42). Vanligen förkortar SMEI-mutationerna det producerade proteinet, men också mutationer som förändrar splitsningen eller aminosyrorna, samt deletioner av *SCN1A*-genen eller delar av den har observerats i samband med sjukdomen. Mutationer i *SCN1A*-genen förklarar cirka 80 procent av SMEI-syndromen (43). Diagnosen borderline SMEI kan användas om barnet inte har alla de för SMEI typiska dragen, som myokloniska anfall eller utbrott med slow-spike waves. Av patienter med borderline SMEI har 70 procent mutationen i *SCN1A* (43). *De novo*-mutationer i *SCN1A*-genen har beskrivits också hos vissa barn med benign occipital barnepilepsi med tidig början, dvs. Panayiotopoulos syndrom (44).

Feberkramper (febrile seizures, FS eller febrile convulsions, FC) är det vanligaste anfallssymtomet i barndomen; 2–5 procent av alla barn har kramper i samband med feber före fem års ålder (45). Man har observerat en familjär benägenhet för feberkramper genom att undersöka tvillingpar och familjer (46), men det finns delade meningar om nedärvningssättet. Polygen nedärvning är vanligast, men hos en del av familjerna kan man konstatera att feberkramperna nedärvs autosomt dominant (47). Om det tidigare har förekommit feberkramper i familjen, är barnets risk att få en feberkramp tre gånger så stor som i normalpopulationen. Hittills har man lokaliserat sex dominant nedärvda genloci som predisponerar för feberkramper (38, 48–54). Alla fynd har dock inte kunnat reproduceras, och egentliga gener som predisponerar för feberkramper har hittills inte

Tabell II.  
Gener för idiopatiska epilepsier.

| Sjukdom  | Nedärvningssätt | Gen             | Referens         |
|--|-----------------|-----------------|------------------|
| Familjär benign epilepsi hos nyfödda (BFNS)                | AD              | KCNQ2<br>KCNQ3  | (15, 79)<br>(17) |
| Familjär benign epilepsi hos nyfödda och spädbarn (BFNIS)  | AD              | SCN2A           | (23)             |
| Svår myoklonisk epilepsi i spädbarnsåldern (SMEI)          | AD              | SCN1A           | (41)             |
| Generaliserad epilepsi som börjar med feberkramper (GEFS+) | AD              | SCN1A<br>SCN1B  | (35)<br>(34)     |
|  |                 | GABRG2          | (36)             |
| Dominant hereditär nattlig frontallobspilepsi (ADNFLE)     | AD              | CHRNA4<br>CHRN2 | (58)<br>(61)     |
|  |                 | CHRNA2          | (62)             |
| Fokal epilepsi med auditiva symtom (ADPEAF)                | AD              | LGI1            | (63)             |
| Absensepilepsi i barndomen (CAE)                           | mf*             | CACNA1H         | (6)              |
| Juvenil myoklonusepilepsi (JME)                            | AD              | GABRA1          | (75)             |
|  | mf              | EFHC1           | (8)              |
| Idiopatisk generaliserad epilepsi (IGE)                    | mf              | CLCN2           | (78)             |

\* multifaktoriell

hittats (55). En liten del av de patienter som insjuknar i feberkramper får senare epileptiska anfall. Eftersom kramper i samband med feber utgör en stor del av symtomspektret vid GEFS+, har man hos en del av feberkrampfamiljerna kunnat konstatera en mutation i generna *GABRG2* och *SCN1A* som står bakom GEFS+ (56, 57).

### Övriga ärftliga idiopatiska epilepsisyndrom

En defekt i genen *CHRNA4* som kodar för  $\alpha 4$ -underenheten till den neuronala nikotinacetylkolinreceptorn och som orsakar dominant hereditär nattlig frontallobspilepsi (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE) var den första gendefekten bakom epilepsi som beskrevs hos människan (58). ADNFLE yttrar sig hos patienterna som serier av kortvariga motoriska anfall som i allmänhet börjar under sömnen. Anfällen börjar i barndomen och fortsätter livet ut. Mellan anfällen är patienterna symptomfria, och tillståndet kan feldiagnostiseras som sömnstörningar eller psykiska symtom. Bakom ADNFLE har man hittat två andra muterade gener, som också kodar för underenheter till den neuronala nikotinacetylkolinreceptorn (59). Tre mutationer har beskrivits i genen *CHRN2* (59–61) och en i genen *CHRNA2* (62). Alla mutationer som har samband med

sjukdomen ADNFLE förändrar en aminosyra till en annan i den del av receptorn som går genom cellmembranen. Tillsammans förklarar mutationer i generna *CHRNA4*, *CHRN2* och *CHRNA2* dock bara en liten del, cirka 12 procent, av ADNFLE-fallen.

Familjära temporallobsepilepsier indelas i flera fokala epilepsisyndrom. Fokal epilepsi med auditiva symtom (autosomal dominant partial epilepsy with auditory features, ADPEAF) är ett sällsynt epilepsisyndrom som utgår från den laterala delen av temporalloben, där det i typiska fall förekommer en auditiv aura före anfallet. Till anfällen kan också höra syn- eller hörselstörningar. Gendefekten för den autosomalt dominant nedärvda sjukdomen har beskrivits i genen *LGI1* (63). Den genen kodar inte direkt för något jonkanalprotein. Man känner ännu inte till genens egentliga funktion särskilt bra, men proteinet som den kodar för har nyligen visats delta i kopplingen av den presynaptiska kaliumkanalens underenheter samt deras bindning till de postsynaptiska transmembranproteinerna (64, 65).

### Huvudsakligen multifaktoriella idiopatiska epilepsisyndrom

Den genetiska bakgrunden till de multifaktoriella idiopatiska generaliserade epilepsierna (IGE) är till största delen ännu inte klarlagd.

---

Vid det multifaktoriella nedärvningssättet har patienten ärvt flera genvarianter (polygen nedärvning), av vilka ingen i och för sig räcker till för att orsaka anfallssymtom. Vid sidan av dessa predisponerande genvarianter behövs det i allmänhet miljöfaktorer för att epilepsi ska uppkomma. I några få familjer har man hittat enskilda genförändringar associerade med epilepsi som har ansetts vara multifaktoriell, antingen genom kandidatgenanalys eller genom lägesbaserad genidentifiering.

Vid juvenil myoklonusepilepsi (juvenile myoclonic epilepsy, JME) debuterar anfällen vanligtvis i åldern 8–26 år och är till sin typ generaliserade tonisk-kloniska eller myokloniska anfall. JME har beskrivits vara koppad till HLA-området av kromosom 6 (66, 67), till ett annat område i kromosom 6p11–p12 som ligger i riktning mot centromeren från HLA-området (68) samt till kromosom 15 nära underenheten  $\alpha 7$  av nikotin-acetylkolinreceptorn (69, 70). I kromosomens 6p11–p12 genområde har nyligen upptäckts en gen, *EFHC1*, vars mutationer är förbundna främst med JME-fenotypen. Hos alla associerade familjer har man dock inte kunnat påvisa förändringar i *EFHC1* (74); det krävs alltså ytterligare undersökningar för att klargöra denna gens betydelse vid juvenil myoklonusepilepsi. Hos en enskild familj med den sällsynta autosomt dominant nedärvda formen av JME har man dessutom hittat en defekt i genen som kodar för underenheten  $\alpha 1$  av GABA-A-receptorn (75).

Absensepilepsi i barndomen (childhood absence epilepsy, CAE) börjar i allmänhet vid 4–10 års ålder med absensanfall och ett typiskt EEG-fynd med symmetriska och synkrona 3 Hz utbrott med slow-spike waves samt normal bakgrundsaktivitet. Sjukdomsutbrottet kan föregås av feberkramper och patienterna kan också få generaliserade tonisk-kloniska krampanfall. Patienternas neurologiska utveckling är normal. Förändringar i genen *CACNA1H* för kalciumkanal av typ T verkar vara en predisponerande faktor för absensepilepsi i barndomen (6, 76), men också för andra idiopatiska epilepsier (7, 76).

Juvenil absensepilepsi (juvenile absence epilepsy, JAE) debuterar senare, vid 10–17 års ålder. Vid JAE är absensanfallen sällan den enda anfallstypen, och sjukdomen har samband med andra direkt generaliserade anfallstyper, som epilepsi i samband med

uppvaknande (EGMA, epilepsy with grand mal on awakening) samt JME. Hos IGE-familjer med epilepsityperna JAE, CAE, JME och EGMA har det beskrivits mutationer i den spänningsberoende kloridkanalen *CLCN2* (77, 78).

## Till slut

En framtida utmaning är att utreda den polygena bakgrunden till multifaktoriella epilepsier. Också inom epilepsiforskningen, speciellt när det gäller IGE, har man övergått till associationsanalyser i stora patientmaterial, där IGE:s mångfasetterade kliniska bild innebär utmaningar. På basis av undersökningsresultat från sällsynta idiopatiska epilepsisyndrom kan man anta att också de polygena sjukdomsformerna har samband med förändringar i jonkanalerna. Än så länge har man inte hittat gendefekter som skulle förklara den genetiska epilepsibenägenheten hos stora patientgrupper. Under de kommande åren får vi antagligen läsa om flera olika genvarianter, och det finns fog för att anta att epilepsins genetiska bakgrund kommer att visa sig vara ytterst mångfasetterad.

**MD Anna-Kaisa Anttonen**  
Institutet för neurovetenskap vid HU och  
Folkhälsans genetiska institut  
Biomedicum Helsinki  
Haartmansgatan 8  
00290 Helsingfors  
anna-kaisa.anttonen@helsinki.fi

**MKD Anna-Elina Lehesjoki**  
anna-elina.lehesjoki@helsinki.fi

## Referenser

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34:453-468.
2. Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47:1558-68.
3. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389-399.
4. Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*. 1998;11;338:1715-22.
5. Elmslie F, Gardiner M, Lehesjoki AE. The epilepsies. In: Rimoin D, Connor J, Pyeritz R, Korf B, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. New York: Churchill Livingstone; 2002.
6. Chen Y, Lu J, Pan H, Zhang Y, Wu H, Xu K, et al. Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*. 2003;54:239-243.
7. Heron SE, Phillips HA, Mulley JC, Mazarib A, Neufeld MY, Berkovic SF, et al. Genetic variation of CACNA1H in idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol*. 2004;55:595-596.
8. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME, Shi J, Hara Y, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2004;36:842-849.
9. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 5:16-23.
10. Hirose S, Okada M, Yamakawa K, Sugawara T, Fukuma G, Ito M, et al. Genetic abnormalities underlying familial epilepsy syndromes. *Brain Dev*. 2002;24:211-222.
11. Lehesjoki AE, Pitkanen A. [Genes behind epilepsy and neurobiology]. *Duodecim*. 1999;115:583-594.
12. Rett A, Teubel R. Neugeborenen-krampe im kahmen einer epileptisch belasteten familie. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1964;76:609-613.
13. Plouin P, Anderson VE. Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood, and adolescence*. 4th ed. London: J. Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 3-15.
14. Singh NA, Westenskow P, Charlier C, Pappas C, Leslie J, Dillon J, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain*. 2003;126:2726-37.
15. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*. 1998 16;279:403-406.
16. Castaldo P, del Giudice EM, Coppola G, Pascotto A, Annunziato L, Tagliatalata M. Benign familial neonatal convulsions caused by altered gating of KCNQ2/KCNQ3 potassium channels. *J Neurosci*. 2002;15;22:RC199.
17. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet*. 1998;18:53-5.
18. Wang HS, Pan Z, Shi W, Brown BS, Wymore RS, Cohen IS, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science*. 1998;4;282:1890-3.
19. Cooper EC, Aldape KD, Abosch A, Barbaro NM, Berger MS, Peacock WS, et al. Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;25;97:4914-9.
20. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet*. 2001;106:146-159.
21. Claes LR, Ceulemans B, Audenaert D, Deprez L, Jansen A, Hasaerts D, et al. De novo KCNQ2 mutations in patients with benign neonatal seizures. *Neurology*. 2004 14;63:2155-8.
22. Kaplan RE, Lacey DJ. Benign familial neonatal-infantile seizures. *Am J Med Genet*. 1983;16:595-599.
23. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, Phillips HA, Hall AJ, Bleasel A, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet*. 2002;14;360:851-852.
24. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol*. 2004;55:550-557.
25. Vigeveno F. Benign familial infantile seizures. *Brain Dev*. 2005;27:172-177.
26. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Sebastianelli R, Lucchini P. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr*. 1992;151:6086-12.
27. Guipponi M, Rivier F, Vigeveno F, Beck C, Crespel A, Echenne B, et al. Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q. *Hum Mol Genet*. 1997;6:473-477.
28. Caraballo R, Pavsek S, Lemainque A, Gastaldi M, Echenne B, Motte J, et al. Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;68:788-794.
29. Malacarne M, Gennaro E, Madia F, Pozzi S, Vacca D, Barone B, et al. Benign familial infantile convulsions: mapping of a novel locus on chromosome 2q24 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1521-6.
30. Szepetowski P, Rochette J, Berquin P, Piusan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet*. 1997;61:8898-98.
31. Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, Terwindt GM, Haan J, Hoefnagels WA, et al. Novel mutations in the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol*. 2003;54:360-366.
32. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997;120:479-490.
33. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45:75-81.
34. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Jr., Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet*. 1998;19:366-370.
35. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet*. 2000;24:343-345.
36. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF, et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet*. 2001;28:46-48.
37. Audenaert D, Claes L, Claeys KG, Deprez L, Van Dyck T, Goossens D, et al. A novel susceptibility locus at 2p24 for generalised epilepsy with febrile seizures plus. *J Med Genet*. 2005;42:947-952.
38. Hedera P, Ma S, Blair MA, Taylor KA, Hamati A, Bradford Y, et al. Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. *Epilepsia*. 2006;47:1622-8.
39. Baulac S, Gourfinkel-An I, Couarch P, Depienne C, Kaminska A, Dulac O, et al. A novel locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus in French families. *Arch Neurol*. 2008;65:943-951.
40. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med*. 1978;8:543548.
41. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1327-32.
42. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, et al. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology*. 2002;9;58:1122-4.
43. Harkin LA, McMahan JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*. 2007;130:843-852.
44. Grosso S, Orrico A, Galli L, Di Bartolo R, Sorrentino V, Balestri P. SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology*. 2007;69:609-611.
45. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;4;290:1307-10.
46. Tsuboi T, Endo S. Genetic studies of febrile convulsions: analysis of twin and family data. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;4:119-128.

47. Rich SS, Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE. Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am J Hum Genet.* 1987;41:249-257.
48. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet.* 1996; 33:308-312.
49. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, O'Donovan CA, Orr HT, Anderson VE, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet.* 1998;7:63-67.
50. Kugler SL, Stenroos ES, Mandelbaum DE, Lehner T, McKoy VV, Prossick T, et al. Hereditary febrile seizures: phenotype and evidence for a chromosome 19p locus. *Am J Med Genet.* 1998;12:79:354-361.
51. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, Varvil T, Pappas C, et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol.* 1999;46:671-678.
52. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet.* 2000;1:9:87-91.
53. Nababout R, Prud'homme JF, Herman A, Feingold J, Brice A, Dulac O, et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain.* 2002;125:2668-80.
54. Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, Iwasaki N, Ohta M, Nakahara S, et al. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology.* 2004;23:63:1803-7.
55. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nababout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004;3:421-430.
56. Audenaert D, Schwartz E, Claes KG, Claes L, Deprez L, Suls A, et al. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology.* 2006;22:67:687-690.
57. Mantegazza M, Gambardella A, Rusconi R, Schiavon E, Annesi F, Cassulini RR, et al. Identification of an Nav1.1 sodium channel (SCN1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 13:102:18177-82.
58. Steinlein OK, Magnusson A, Stoodt J, Bertrand S, Weiland S, Berkovic SF, et al. An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet.* 1997;6:943-947.
59. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet.* 2000;26:275-276.
60. Diaz-Otero F, Quesada M, Morales-Corraliza J, Martinez-Parra C, Gomez-Garre P, Serratosa JM. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy with a mutation in the CHRNB2 gene. *Epilepsia.* 2008;49:516-520.
61. Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, Zuberi SM, Goudie D, Heron SE, et al. CHRNB2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2001;68:225-231.
62. Aridon P, Marini C, Di Resta C, Brilli E, De Fusco M, Politi F, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet.* 2006;79:342-350.
63. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet.* 2002;30:335-341.
64. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Bredt DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science.* 2006;22:313:1792-5.
65. Schulte U, Thumfart JO, Klockner N, Sailer CA, Bildl W, Biniossek M, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron.* 2006;2:49:697-706.
66. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Widelitz H, Sparkes RS, Treiman L, Maldonado HM, et al. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet.* 1988;31:185-192.
67. Greenberg DA, Durner M, Keddache M, Shinnar S, Resor SR, Moshe SL, et al. Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2000;66:508-516.
68. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Alonso ME, Medina MT, Gee MN, et al. Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11: linkage to convulsions and electroencephalography trait. *Am J Hum Genet.* 1995;57:368-381.
69. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, Kjeldsen MJ, Pang KA, et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet.* 1997;6(13):29-34.
70. Taske NL, Williamson MP, Makoff A, Bate L, Curtis D, Kerr M, et al. Evaluation of the positional candidate gene CHRNA7 at the juvenile myoclonic epilepsy locus (EJM2) on chromosome 15q13-14. *Epilepsy Res.* 2002;49:157-172.
71. Annesi F, Gambardella A, Michelucci R, Bianchi A, Marini C, Canevini MP, et al. Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48:1686-90.
72. Medina MT, Suzuki T, Alonso ME, Duron RM, Martinez-Juarez IE, Bailey JN, et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 2008;27:70:2137-44.
73. Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C, Bonelli S, Assem-Hilger E, Leutmezer F, et al. Idiopathic generalized epilepsy phenotypes associated with different EFHC1 mutations. *Neurology.* 2006;12:67:2029-31.
74. Pinto D, Louwaars S, Westland B, Volkers L, de Haan GJ, Trenite DG, et al. Heterogeneity at the JME 6p11-12 locus: absence of mutations in the EFHC1 gene in linked Dutch families. *Epilepsia.* 2006;47:1743-6.
75. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2002;31:184-189.
76. Heron SE, Khosravani H, Varela D, Bladen C, Williams TC, Newman MR, et al. Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants. *Ann Neurol.* 2007;62:560-568.
77. D'Agostino D, Bertelli M, Gallo S, Cecchin S, Albiero E, Garofalo PG, et al. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology.* 2004;26:63:1500-2.
78. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramirez A, Poser B, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet.* 2003;33:527-32.

---

# Den åländska ögonsjukdomen, Syndroma Forsius–Eriksson – Hur det begav sig

HENRIK FORSIUS, ALDUR ERIKSSON, TIINA ALITALO OCH REETTA JALKANEN

---

År 1963 hittade vi en ny X-kromosomal ögonsjukdom på Åland, som nu går under namnet Åland Island Eye Disease, (AIED) eller Syndroma Forsius–Eriksson. Den åländska ögonsjukdomen har en komplicerad sjukdomsbild med många olika symtom, nämligen stark myopi, astigmatism, albinotisk ögonbotten och foveal hypoplasi, vilket medför nedsatt syn, störning i färguppfattningen och nystagmus.

Sjukdomen som nedärvs könsbundet konstaterades i en åländsk familj och beskrevs av vår forskargrupp 1964. Våra molekylärgenetiska undersökningar har visat att den avviker från alla andra ögonsjukdomar med liknande syndrom. Sedan 1963 har två nya generationer ålänningar tillkommit och undersökts.

## FÖRFATTARNA

**Henrik Forsius** är professor emeritus i oftalmologi vid Uleåborgs universitet och forskare vid Folkhälsans genetiska institut.

**Aldur Eriksson** är professor emeritus i medicinsk genetik vid Free University, Amsterdam och verkar idag som forskare vid Folkhälsans genetiska institut.

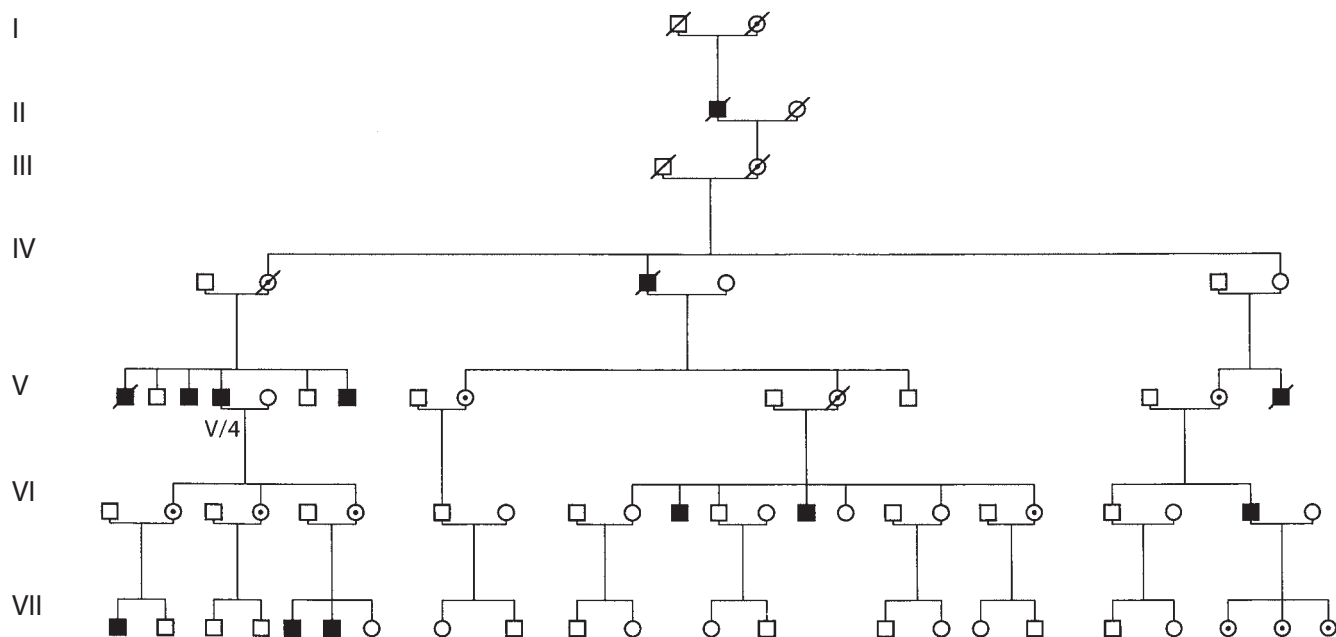
**Tiina Alitalo** är docent i molekylärgenetik och forskningsgruppledare vid Avdelningen för medicinsk genetik vid Helsingfors universitet. Hennes forskningsgrupp har koncentrerat sig på ärftliga ögonsjukdomar. Hon verkar som sjukhusgenetiker vid HUSLAB:s cytogenetiska laboratorium där hennes nuvarande forskningsintresse är mikro-matrisstudier.

FD **Reetta Jalkanen** är forskare vid Folkhälsans genetiska institut och Avdelningen för medicinsk genetik vid Helsingfors universitet. Hon disputerade med en avhandling om den åländska ögonsjukdomen.

## Hur upptäcktes den nya sjukdomen?

E. A. von Willebrands forskargrupp upptäckte på 1920-talet en inte tidigare beskriven blödersjukdom på Åland, som fick sitt namn efter forskaren von Willebrand 1926 (1). Den lockade till sig även tyska och schweiziska forskare. På 1950-talet blev både HF och AE involverade i dessa forskares undersökningar, vilket stimulerade oss att söka andra ärftliga sjukdomar på Åland. Det var under en sådan expedition 1963 som vi hittade vår sjukdom.

Vi hade lyckats övertala ledningen för Ålands centralsjukhus att tillfälligt få disponera ett ledigt rum på sjukhuset för kompletterande undersökningar av en sjukdom som vi då utredde. Men eftersom vi skulle resa bort följande dag var vi överhopade av arbete. På den tiden saknade Åland en ögonläkare och därför försökte många komma till oss på sjukbesök med sina olika problem. Aldur Eriksson som var infödd ålänning var därför den som alla ringde till. En person lyckades övertala AE om att få komma på ett besök. Det visade sig vara den första syndrompatienten. Med sig i bilen hade han två bröder som också visade sig vara drabbade. Vi förstod genast att det här var något nytt och spännande. Andra



Figur 1.  
Släkträd för slakten med Forsius-Erikssons syndrom.

patienter på mottagningen fick vänta. HF undersökte ögonen och AE kartlade preliminärt familjeförhållandena.

En tid senare återkom vi, bättre utrustade med apparatur och med provrör för blodundersökningar. Vi undersökte nu den fjärde brodern med sjukdomen samt andra sjuka och friska medlemmar i slakten, sammanlagt 45 personer (Figur 1). Vår egen apparatur räckte inte långt, men vi lyckades få några patienter att komma till Helsingfors universitets ögonklinik för närmare analys och för att få bilder av ögonbotten. Patienternas nystagmus undersöktes på universitetets öronklinik av J.S. Lumio.

Den åländska ögonsjukdomen kan ge många olika symtom av olika svårighetsgrad, nämligen: stark myopi – upp till -20D, astigmatism – upp till 7D, ljus ögonbotten, alltså en form av fundusalbinism, foveahypoplasi, vilket medför nedsatt synförmåga (0,06 till 0,4), horisontal nystagmus och en lätt protanomali (Figur 2). Färgblindheten är dock möjligen sekundär eftersom grönbildhet har beskrivits vid liknande syndrom. Defekt retina kan ge upphov till störningar i färgsynen av olika slag. De drabbade var svåra att undersöka. Albinismen orsakade bländnings-

symtom med åtföljande ljusskygghet, och den undersöktes nystagmus var påfrestande för både undersökaren och patienten vid oftalmoskopi. Kvinnor som bär på anlaget har inga tydliga symtom eller fynd.

Men var det då säkert att det var fråga om en ny sjukdom? Redan 1963 visste vi att flera av "vår" sjukdoms olika symtom vart för sig nedärvdes X-kromosomalt, och några patienter hade beskrivits med flera av sjukdomens symtom. Vi hittade dock inget annat syndrom med alla de symtom som förekom hos våra patienter. Närmast kom en familj beskriven av Riddell år 1940 (2), men albinism saknades. Nettleship (3) hade år 1911 funnit två familjer med nystagmus, nedsatt synförmåga och ljus ögonbotten men med god färguppfattning, och en del patienter uppvisade inte myopi. Vogt (4) beskrev år 1924 familjer med kombinationen nystagmus, avsaknad av gula fläcken och stark myopi; Cuendet och Della Porta rapporterade 1949 (5) om en familj med nystagmus, amblyopi, astigmatism och abnorma huvudrörelser.

Följande år (1964) lyckades vi få det samlade materialet publicerat i en tysk tidskrift under titeln Ein neues Augensyndrom mit X-chromosomaler Transmission (6).

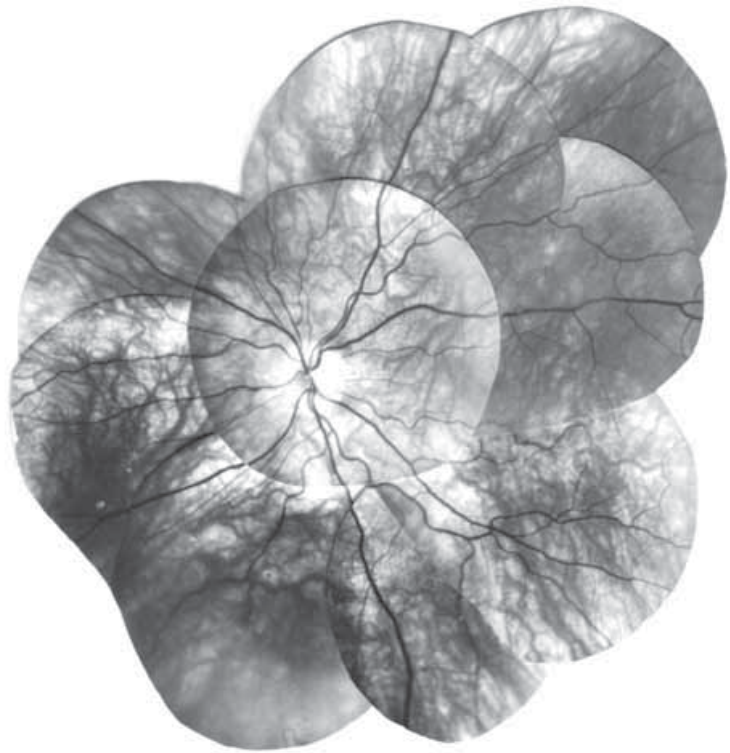


Senare har det under årens lopp gjorts kompletterande undersökningar på flera sätt.

Till vår glädje väckte beskrivningen av syndromet internationell uppmärksamhet, främst för att patienterna hade patologiskt ljus ögonbotten, fundusalbinism. Vi fick personliga besök av albinospecialisten P.J. Waardenburg från Amsterdam (7-9) från Baltimore, U.S.A. Den sistnämnde gjorde en hudbiopsi, där man inte hittade makromelanosomer som är typiska för albinism. Synnerverna korsade sig normalt bakom ögonen (10). Eftersom synnerverna inte korsar sig normalt hos typiska albiner, kunde man dra slutsatsen att våra patienter trots pigmentfattig ögonbotten inte var äkta albiner utan hade någon annan, inte tidigare beskriven sjukdom med pigmentfattiga ögonbottnar.

Nystagmusen visade sig vara ovanligt komplicerad, och vi lyckades därför få två patienter skickade till Rotterdam, till A.G. van Vliet (11), som var specialist på nystagmus. Patienterna hade i huvudsak horisontal nystagmus, men dessutom gungade deras huvud. Pigmenteringen i håret och i iris var helt normal i jämförelse med andra ålänningar. Iris var inte genomlysbar. Konduktorerna hade inga sjukdomssymtom. Men van Vliet fann lätt latent nystagmus hos en undersökt konduktor. Elenius och medarbetare (12) gjorde elektroretinografi (ERG) och studier av mörkeradaptation på en patient och fann intressant nog defekter i både den skotopiska och den fotoptiska retinalfunktionen, nattblindhet och dyskromatopsi. Senare har Carlson et al. (13) gjort mer ingående undersökningar av retinalfunktionen.

Flera intressanta släkter med liknade symtom har senare kartlagts och rönen publicerats. Själva har vi varit med om att rapportera om en släkt med snarlika symtom med namnet "En om Ålandssyndromet liknande sjukdom" (13). Senare har liknande rapporter om sjukdomar som påminner om Ålandssyndromet publicerats i Storbritannien och i Danmark (14-16). I Danmark har det dessutom publicerats en annan studie om en sjukdom som påminner om den åländska kallad Bornholm Eye Disease (17). Dess symtom är amblyopi, grav myopi, stark astigmatism, hypoplasi av synnerven, störningar i ERG, och deuteranopi. Genen för Bornholm Eye Disease har genom kopplingsanalys konstaterats finnas i X-kromosomens långa arm på q28 (18,19) men genen är ännu inte funnen. Vi har också hittat ett annat liknande syndrom med nystagmus, foveal hypoplasi, myopi/hyperopi och



Figur 2.  
Vänster ögas ögonbotten hos patient V/4.  
Botten är tydligt albinotisk. Foveaområdet har påfallande få kapillärer.

hypopigmenterad ögonbotten. Med magneto-  
grafisk undersökningsteknik konstaterades  
att patienternas synnerver korsas onormalt,  
alltså som vid albinism, och även att det i  
bakgrunden finns en mutation i OA1-genen  
som orsakar den okulära albinismen (20).

Några år efter det att vi hade publicerat  
rapporten om AIED-familjen, framkastade  
Krill (21) tanken att AIED skulle vara identisk  
med Congenital Stationary Night Blindness  
(CSNB). Denna sjukdoms symtom varierar,  
men den kännetecknas ofta av nedsatt syn,  
myopi, nystagmus, strabismus, nattblindhet  
och förändringar i ERG. På grund av sina  
ERG-förändringar kom AIED att införas i  
kategorin ofullständig nattblindhet (22).

När vi upptäckte vårt syndrom kände man  
till bara 246 ärftliga ögonsjukdomar, av vilka  
31 var X-kromosomala (23). I 1994 års upp-  
laga av Mendelian inheritance in Man, redovi-

---

sas redan för 412 X-kromosomala sjukdomar. Antalet har sedan dess ytterligare ökat, och enbart antalet ärftliga näthinnesjukdomar är nu över 200 där 24 är X-kromosomala (24). Den enorma ökningen beror till stor del på att differentialdiagnostiken vid retinala sjukdomar ofta var svår före molekylärteknikens tid.

Näthinnan är uppbyggd av många olika lager, och nervimpulserna kan störas på sin väg till hjärnan på olika sätt men ge samma symtom. Som exempel kan nämnas att vår grupp påträffade tre sällsynta autosomt recessiva degenerationer av retina på Åland och kunde visa att patienterna var släkt med varandra, visserligen avlägset, men dock. Kliniskt var de delvis olika, men det faktum att alla tre hittades i en så liten population gjorde att vi spekulerade om huruvida de ändå hade en gemensam genetisk bas. Nu har andra forskare visat att de är molekylärgenetiskt helt olika (25).

I slutet av 1980-talet hade vi prövat på alla tillgängliga kliniska undersökningsmetoder, men då öppnade sig nya möjligheter med molekylärdiagnostiken. En medlem i vår grupp, Tiina Alitalo, försökte på gränsen till 1990-talet finna det åländska syndromets plats på X-kromosomen, ett arbete som kom att utgöra en del av hennes doktorsavhandling. Vi fick blod från 30 patienter och friska släktingar. Genom att använda polymorfa markörer som täckte hela X-kromosomen lyckades hon placera in sjukdomsgenen i kromosomens pericentromera del (26). Detta nya AIED-lokus låg partiellt på samma plats där man tidigare hade funnit lokus för CSNB och var dessutom preliminärt lokaliserat på det område som ger ofullständig nattblindhet (27).

I början av 2000-talet kom Reetta Jalkanen in i TA:s grupp för att göra sitt avhandlingsarbete. Då visste man redan att felet bakom den ofullständiga nattblindheten låg i mutationer i retinans kalciumkanalgen, *CACNA1F* (28,29). I samarbete med en tysk forskargrupp började vi undersöka om den åländska ögonsjukdomen och den ofullständiga nattblindheten kunde bero på mutationer i samma gen. I de DNA-undersökningar som gjordes med avseende på den sjukdom som påminde om Ålandssyndromet (13) hittades en mutation i *CACNA1F*-genen, men den återfanns däremot inte hos patienter med AIED (30). Möjligheten att den åländska släkten kunde ha en mutation som man inte fann med DNA-undersökning kvarstod ändå, men den kunde

möjligen upptäckas med en undersökning av RNA.

Att undersöka RNA föreföll först problematiskt, man trodde nämligen att genen uttrycktes enbart i retinan, och provbitar av näthinna står som bekant inte till buds på levande patienter. Problemet löstes dock eftersom RJ fann *CAGNA1F* RNA även i leukocyterna i blodet (31). Hon började genast söka efter *CACNA1F*-genens RNA hos patienterna med AIED. Den här gången stod lyckan henne bi, och de första experimenten visade redan att RNA i patienternas celler avvek från det normala. De fortsatta undersökningarna visade att där fanns en ganska stor deletionsmutation, som var 425 baspar lång och kodade för en del av proteinet på området i *CAGNA1F*-genen (32).

Med molekylärgenetiska metoder kunde vi alltså visa att den åländska ögonsjukdomen (AIED) och den ofullständiga nattblindheten (CSNB) finns i samma gen. Är det då fråga om samma sjukdom? Det kan man tänka sig eftersom de har samma symtom. Men de facto var den åländska sjukdomen den första i denna grupps sjukdomar som beskrevs, och vår artikel från 1964 publicerades alltså innan den ofullständiga nattblindheten beskrevs. Därför borde hela sjukdomsgruppen gå under namnet Åland Eye Disease eller Forsius-Erikssons syndrom.

Det tog oss över 40 år att slutföra AIED-forskningsprojektet och det kunde inte ha gjorts utan ett intensivt samarbete mellan gruppens kliniska och molekylärgenetiska forskare. Det behövdes alltså över fyra decennier och tre forskargenerationer för att föra projektet till ett lyckligt slut.

**Professor Henrik Forsius**  
Folkhälsans genetiska institut  
PB 211  
00251 Helsingfors  
henrik.forsius@folkhalsan.fi

**Professor Aldur Eriksson**  
Folkhälsans genetiska institut  
aldur.eriksson@folkhalsan.fi

---

## Referenser

1. von Willebrand EA (1926) Hereditär pseudohemofili. *Finska Läk Sällsk Handl* 68:87-112
2. Riddel, W J B. *Ann Eugenics* 1940;10:326-331.
3. Nettleship E. *Trans Ophth Soc Unit Kingdom* 1911;51:151
4. Nettleship E. *Ophth Rev* 1911;30:191.
5. Vogt A. *Ber Dtsch Ophth Ges* 1924;44:67.
6. Cuendet JF, Della porta V. *Ophthalmologica* 1949;117:199-201.
7. Forsius H, Eriksson AW. Ein neues Augensyndrom mit X-chromosomaler Transmission. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1964;144:447-457.
8. Waardenburg PJ, Eriksson AW, Forsius H. Åland eye disease (Syndroma Forsius-Eriksson). *Proc 2nd int congr neuro genet neuro-ophth Montreal. Int congr ser Experta Med Found* 1967;17:353-356.
9. Waardenburg PJ. Some notes on publications of professor Arnold Sorsby and Åland eye disease (Forsius-Eriksson syndrome). *J Med Genet* 1970;7:194-199.
10. O'Donnell FE, Green WR, McKusick VA, Forsius H, Eriksson AW. Forsius-Eriksson syndrome: its relation to the Nettleship-Falls X-linked ocular albinism. *Clin Genet* 1980;17: 403-408.
11. van Dorp DB, Eriksson AW, Delleman JW, van Vliet AG, Collewijn H, van Balen AT, Forsius HR. Åland eye disease: no albino misrouting. *Clin Genet* 1985;28: 526-531.
12. Van Vliet AGM, Waardenburg PJ, Forsius H, Eriksson AWE. Nystagmographical studies in Åland eye disease. *Acta Ophthalmologica*. 1973;51:782-789.
13. Elenius V, Eriksson AW, Forsius H. ERG in a case of X-chromosomal pigment deficiency of fundus in combination with myopia, dyschromatopsia and defective dark adaptation. The clinical value of Electroretinography, *ISCERG Symp Ghent, 1966*; 369-377. Karger, Basel 1968.
14. Carlson S, Vesti E, Raitta C, Donner M, Eriksson AW, Forsius H. Clinical and electroretinographic comparison between Åland island eye disease and a newly found related disease with X-chromosomal inheritance. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:703-710.
15. Glass IA, Good P, Coleman MP, Fullwood P, Giles MG, Lindsay S, Nemeth AH, Davies KE, Willshaw HA, Fielder A. Genetic mapping of a cone and rod dysfunction (Åland Island eye disease) to the proximal short arm of the human X chromosome. *J Med Genet* 1993;30:1044-50.
16. Hawkeworth NR, Headland S, Good P, Thomas NS, Clarke A. Åland island eye disease: clinical and electrophysiological studies of a Welsh family. *Br J Ophthalmol* 1995;79: 424-430.
17. Rosenberg T, Schwartz M, Simonsen SE. Åland eye disease (Forsius-Eriksson-Miyakesyndrome) with probability established in a Danish family. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990;68: 281-291.
18. Haim M, Fledelius H.C., Skarsholm D. X-linked myopia in a Danish family. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1988;66:450-456.
19. Schwartz M, Haim M, Skarsholm D. X-linked myopia: Bornholm eye disease. Linkage to DNA markers on the distal part of Xq. *Clin Genet* 1990;38:281-286.
20. Young TL, Deeb SS, Ronan SM, Dewan AT, Alvear AB, Scavello GS, Paluru PC, Brott MS, Hayashi T, Holleschau AM, Benegas N, Schwartz M, Atwood LD, Oetting WS, Rosenberg T, Motulsky AG, King RA. (2004) X-linked high myopia associated with cone dysfunction. *Arch Ophthalmol* 2004;122:897-908.
21. Lauronen L, Jalkanen R, Huttunen J, Carlsson E, Tuupanen S, Lindh S, Forsius H, Sankila E-M, Alitalo T. Abnormal crossing of the optic fibres shown by evoked magnetic fields in patients with ocular albinism with a novel mutation in the OA1 gene. *Brit J Ophthalmol* 2005; 89:820-824.
22. Krill AE. *Congenital stationary night blindness*. Krill AE eds. *Krill's Hereditary Retinal and Choroidal Diseases* Harper & Row Publishers Inc New York. 1977; 391-420.
23. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. A new classification. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1013-20.
24. Francois J *Progress in ophthalmic genetics*. *Progr med Genet*. Bd. 1962;2:331-365.
25. Retinal Information Network, [www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/home.htm](http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/home.htm)
26. Forsius H, Eriksson AW. Différents aspects ophthalmoscopiques de la dégénérescence tapéto-rétinienne chez les habitants d'un archipel. *Ophthalmologica* 1964;147:40-5.
27. Alitalo T, Kruse TA, Forsius H, Eriksson AW, de la Chapelle A. Localization of the Åland Island eye disease locus to the pericentromeric region of the X chromosome by linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1991;48:51-58.
28. Musarella MA, Weleber RG, Murphey WH, Young RSL, Anson-Cartwright L, Mets M, Kraft SP, et al. Assignment of the gene for complete X-linked congenital stationary night blindness (CSNB1) to Xp11.3. *Genomics* 1989;5:727-737.
29. Bech-Hansen NT, Naylor MJ, Maybaum TA, Pearce WG, Koop B, Fishman GA, Mets M, Musarella MA, Boycott KM. Loss-of-function mutations in a calcium-channel alpha1-subunit gene in Xp11.25 cause incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1998;19: 264-267.
30. Strom TM, Nyakatura G, Apfelstedt-Sylla E, Hellebrand H, Lorenz B, Weber BH, Wutz K, Gutwillinger N, Ruther K, Drescher B, Sauer C, Zrenner E, Meitinger T, Rosenthal A, Meindl A. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1998;19: 260-265.
31. Wutz K, Sauer C, Zrenner E, Lorenz B, Alitalo T, Broshammer M, Hergersberg M, de la Chapelle A, Weber BH, Meindl A, Pasch Cm. Thirty distinct CACNA1F mutations in 33 families with incomplete type of XLCSNB and *Cacna1f* expression profiling in mouse retina. *Eur J Hum Genet* 2002;10:449-456.
32. Jalkanen R, Mäntyjärvi M, Tobias R, Isosomppi J, Sankila E-M, Alitalo T, Bech-Hansen NT. X linked cone-rod dystrophy, CORDX3, is caused by a mutation in the CACNA1F gene. *J Med Genet* 2006 43:699-704.
33. Jalkanen R, Bech-Hansen NT, Tobias R, Sankila E-M, Mäntyjärvi M, Forsius H, de la Chapelle A, Alitalo T. A novel CACNA1F gene mutation causes Åland Island eye disease. *IOVS* 2007;48:2498-2502.

---

# Imerslund–Gräsbecks syndrom

RALPH GRÄSBECK

---

Imerslund–Gräsbecks syndrom beskrevs samtidigt i Norge och Finland. Barn befanns ha megaloblastisk anemi till följd av brist på vitamin B<sub>12</sub> (B<sub>12</sub>) samt lindrig proteinuri. De två finländska patienterna visades vara oförmögna att uppta B<sub>12</sub> från tarmen. Alla kända orsaker till detta kunde uteslutas; malabsorptionen var sålunda selektiv. Redan från början misstänktes grundorsaken vara ett fel i tarmens receptor för B<sub>12</sub>-intrinsic factor-komplexet och proteinurin bero på en oförmåga att i njurtubuli reabsorbera protein. De norska fallen visades senare ha samma uppkomstmekanism.

Cirka 350 fall har nu rapporterats från olika länder. Sjukdomen är icke-könsbunden och recessiv och debuterar i tidig ålder, från några månader till puberteten. Forskningen i syndromet har utvecklats från kliniska observationer via populationsgenetik och nefrologiska undersökningar till karakterisering av de sjukdomsalstrande felaktiga generna. Dessa kodar för endera av två komponenter i B<sub>12</sub>-intrinsic factor-receptorn, kubilin och amnionless. Receptorn, i vars funktion även megalin deltar, förmedlar cellupptaget i tarmen och njuren av också andra ligander, bl.a. albumin, lipoproteiner, hemoglobin och D-vitamin. Sjukdomen är svår att skilja från medfödd brist på intrinsic factor och under bristtillståndet från generell malabsorption. Säkrast nås diagnos med genanalys. Som behandling rekommenderas injektioner av hydroxokobalamin, varvid patienterna förblir helt friska. Proteinurin fortfar men njurfunktionen försämras inte. Dock förekommer inte proteinuri i ungefär i hälften av fallen.

## Inledning

Sjukdomen eller syndromet beskrevs utförligt 1960 samtidigt i Finland av mig med medarbetare samt av Olga Imerslund i Norge (1, 2); därförinnan hade kongressabstrakt publicerats. För den som önskar en koncis och praktiskt inriktad redogörelse för sjukdomen, har jag nyligen publicerat en open-access-översikt (3). Med tanke på Handlingarnas läsekrets har jag här lagt tonvikten på hur de första fallen upptäcktes och hur tillståndet därefter har utretts.

## Syndromet hittas

Vid årsskiftet 1957–1958 blev jag uppringd av Ilmari Kantero. Jag hade blivit närmare bekant med honom i Paris, där vi nyårshelgen 1951 som representanter för Medicinarklubben Thorax respektive Lääketieteenkandidaattiseura var med om att besluta om grundandet av International Federation of Medical Students' Associations, IFMSA (4). Den har numera vuxit till en jätteorganisation. Kantero,

som alltså kände till min forskning, bad mig komma på konsultation till Barnkliniken i Helsingfors för att bedöma en 11-årig gosse, som varit intagen på kliniken 8 gånger sedan två års ålder på grund av megaloblastisk anemi och proteinuri av okänd orsak. – Jag forskade då inom Bertel von Bonsdorffs maskanemigrupp och hade från USA hämtat de nyaste metoderna att studera vitamin B<sub>12</sub> (B<sub>12</sub>),

## FÖRFATTAREN

Professor **Ralph Gräsbeck** är klinisk kemist och biokemist. Han har bl.a. varit chef för Medicinska forskningsinstitutet Minerva 1971–1993, där han också idag bedriver forskning. Hans senaste publikationer handlar om kobalamin, referensvärden och Finska Läkaresällskapets antika böcker.

---

alias kobalamin, och relaterade faktorer, bl.a. Schilling-testet som ju utnyttjar radioaktivitet, någonting exklusivt på den tiden. Dessutom kunde jag göra absorptionsprov av olika slag (5). Jag kom till att patienten hade en selektiv absorptionsdefekt i tarmen, endast B<sub>12</sub> absorberades dåligt. Kantero och jag presenterade fallet på Nordiska barnläkarkongressen i Helsingfors 1958 (6, 7). Redan då framkastade vi att felet låg i tarmens B<sub>12</sub>-acceptor (som befinner sig i ileum) och att proteinurin berodde på något fel i njurtubuli (7), som har många egenskaper som liknar tarmens.

Vid den tiden var jag assistentläkare på IV Medicinska kliniken, och sköterskorna på min avdelning viskade om en 22-årig sjuksköterskelev, som hade recidiverande makrocytär anemi och som sedan nio månaders ålder tidvis hade behandlats med leverpreparat. Hon var tydligen rädd för att de entusiastiska maskanemiforskarna skulle angripa henne, men slutligen gick hon med på att bli undersökt. Fynden var helt analogt med dem vi hade hittat hos nyssnämnda barnpatient, och också sjuksköterskeleven hade lindrig proteinuri. I och med att jag på kort tid hade träffat på två väldigt likadana fall, uppstod misstanken om att det rörde sig om en tidigare okänd sjukdom eller ett syndrom. Att det var ett ärftligt tillstånd föreföll sannolikt, ty den senare patientens föräldrar var dubbelkusiner, dvs. kusiner på både fädernet och mödernet.

Fallen undersöktes då och senare extra noga. Sannolikt har inga senare fall i hela världen blivit så grundligt undersökta. Vi visade, att det rörde sig om en B<sub>12</sub>-brist, vars orsak var dålig absorption av vitaminet, men att absorptionsrubbingen inte berodde på brist på intrinsic factor (IF), generell malabsorption, bandmask, patologisk tarmflora, dålig retention av kobalamin i vävnaderna, IF-antikroppar o.s.v. Malabsorptionen var alltså selektiv. Njurfunktionen var god och njurbiopsi utfördes av Börje Kuhlback – mycket avancerat på den tiden. Biopsin från gossen var inte helt lyckad, men obetydliga histologiska förändringar sågs ändå, hos den unga kvinnan saknades de.

De grundligt undersökta fallen rapporterades i en artikel, som 1960 publicerades i *Acta medica Scandinavica* (1). Titeln beskrev patogenesen och lydde "Selective vitamin B<sub>12</sub> malabsorption with proteinuria in young people. A syndrome." I artikeln ingick en litteraturoversikt, och vi hade hittat några tidigare beskrivna fall som eventuellt representerade

samma sjukdom. Närmast kom ett fall från Jugoslavien beskrivet 1952 av Najman och Brausil (8), men undersökningsmetoderna var då rätt primitiva. Genom att mata magsaft i patienter med genuin pernicios anemi (Castles test) kunde författarna påvisa IF i patientens magsaft, men i så små mängder att sjukdomen ansågs bero på nedsatt IF-produktion. – Men så hände någonting oväntat.

Några dagar innan vi lämnade in vårt manus, ringde Kantero till mig och sade att han funnit att Osloprofessorn Leif Salomonsen i en lärobok (9) nämner att det existerar en idiopatisk familjär sjukdom som liknar pernicios anemi men att magsaften här innehåller saltsyra och urinen ofta protein. Vi skrev och bad Salomonsen om detaljer. Han svarade att cirka 11 fall i 5–6 familjer hade hittats av Olga Imerslund, som ännu inte publicerat sina fynd. Detta stärkte förstås vår åsikt att vi hade hittat en ny sjukdomsenhet. När vi fick korrektur på vår artikel, hade Imerslunds doktorsavhandling som beskrev sjukdomen utkommit (2). Den citerade vi sedan i ett *Addendum*. Hon rapporterade 10 fall av bägge könen och ansåg att sjukdomen var autosomal och recessiv. Den kliniska bilden och den familjära förekomsten var väl dokumenterade, men den patogenetiska förklaringen till tillståndet var föga utredd: Hon visade bara att magsaften band B<sub>12</sub> in vitro och att patienternas anemi inte reagerade på behandling med magsaft (IF) + B<sub>12</sub> per os, vilket tydde på att sjukdomen inte var pernicios anemi. I många fall förekom morfologiska anomalier i urinvägarna: hästskonjure och dubbla uretärer. Två fall uppvisade inte proteinuri. Nedsatt njurfunktion kunde inte påvisas, inte ens hos en patient som haft åkomman i 17 år.

Långt senare fick jag höra att Imerslunds doktorsavhandling inte hade godkänts eller snarare inte ens inlämnats. Jag har försökt ta reda på varför och fått svaret (10) att man på den tiden krävde mer experimentell forskning, och onekligen hade Olga Imerslund (som jag aldrig har träffat) gjort rätt få försök att utreda grundmekanismen. (För övrigt motsvarade en norsk doktorsexamen mer en docentur än en doktorsexamen hos oss, bl.a. krävdes provföreläsningar). Jag har undrat över om jag själv indirekt bidrog till refuseringen; på den tiden beskrev jag utförligt i nordiska tidskrifter nya metoder att undersöka B<sub>12</sub>- och folsyrabrist, och i princip hade jag ju kunnat stå till tjänst med analyser. Tre år efter publiceringen av doktorsavhandlingen kompletterade Imerslund i samarbete med laboratorie-

---

läkaren Bjørnstad sina undersökningar med moderna metoder, bl.a. Schillingtestet, och gjorde samma fynd som vi, d.v.s. visade att patienterna led av en selektiv malabsorption av B<sub>12</sub> (11), med andra ord att det rörde sig om samma sjukdom. Sjukdomen har vanligen kallats Imerslund-Gräsbecks eller Gräsbeck-Imerslunds syndrom eller sjukdom. Ibland nämns också Najman, och även termen megaloblastisk anemi 1 förekommer. Den förstnämnda är vanligast, förkortas vanligen IGS, och den har jag själv efter moget övervägande accepterat.

Redan i våra tidiga publikationer (1, 6) framkastade vi att proteinurin berodde på en oförmåga att reabsorbera protein i njurtubuli. Vi påpekade också att eventuella histologiska förändringar i njuren sannolikt hade orsakats av bristtillståndet.

### Nya fall och rön

Redan 1961 rapporterade Lamy et al. (12) liknande fall från Frankrike. Intresset för sjukdomen har varit stort i det landet, och jag har varit opponent då flera doktorsavhandlingar på temat försvarats vid franska universitet. Något senare började man rapportera fall från hela världen, bl.a. från länder med semitisk befolkning. Finländska pediatriker och populationsgenetiker har bidragit till forskningen (13, 14). Furuhielm och Nevanlinna publicerade 1973 en genealogisk studie (15) och visade släktband mellan de finländska fallen och en anhopning av deras äldsta kända förfäder i vissa socknar.

Kring 1966 fick jag en i mitt tycke smickrande inbjudan att skriva om sjukdomen i ett projekt som kallades Europa medica. Artikeln skulle utkomma samtidigt i talrika europeiska tidskrifter av typ Läkartidningen (företaget sammanhänge med de trender som ledde till grundandet av EU). Min yngre medarbetare Gösta Kvist och jag lade ned stor möda på att gå igenom alla rapporterade fall (då 47 st.) samt presenterade i detalj 3 nya fall och 16 ytterligare undersökta. Nyttillkomna undersökningar, som även gjordes på våra första fall, innefattade bl.a. njur- och tunnarmsbiopsier, bestämning av transkobalaminer i serum, autoimmuna antikroppar av olika slag m.m. Biopsifynden var vanligen negativa, men i några fall syntes svaga tecken på en lätt membranös glomerulonefrit. Några intressanta rön rapporterades: Det är känt att jättedoser B<sub>12</sub> per os leder till att en liten del absorberas utan medverkan av IF, till-

räckligt för att behandla pernicios anemi (jfr preparatet Betolvex<sup>®</sup>). Genom att undersöka absorptionen av megadoser B<sub>12</sub>, märkta med små mängder radioaktivt vitamin fann vi att patienterna absorberade mindre av dessa jättedoser än patienter med pernicios anemi. Det andra rönet, tidigare rapporterat i Nordisk Medicin (5) var att B<sub>12</sub>-brist i sig kan orsaka en generell malabsorption, – också enterocyterna lider av bristen. Generell malabsorption kan sålunda endast uteslutas med prover utförda när bristtillståndet är hävt. Detta gäller även Schillingprovet: trots att patienten lider av IF-brist (d.v.s. lider av pernicios anemi), ökar samtidigt administrerad IF inte absorptionen av radioaktivitet. – När vi insåg detta, hittade vi många nya fall av IGS, som tidigare ansetts ha generell malabsorption, speciellt celiaki.

Artikeln utkom på många språk, bland dem tyska och franska (16, 17), men inte på engelska, som var manusets språk. Det sades, att British Medical Journal dragit sig ur projektet (min teori är att det berodde på att en annan artikel i samma nummer beskrev en diskutabel kirurgisk metod). Språkbarriären har lett till att rönen i vår artikel ytterst sällan noterats. Ett kort påpekande av mig om fynden i New England Journal of Medicine (18) citeras dock rätt ofta.

En tidig hypotes om sjukdomens orsak som var aktuell på sin tid var ett fel på en hypotetisk "releasing factor" som frisätter B<sub>12</sub> från IF, i tarmväggen eller tarmsaften. I vissa fall upptogs radioaktivt B<sub>12</sub> bättre från tarmen om man samtidigt gav tarmsaft per os. Jag kom med flera invändningar mot teorin (16, 17), som inte längre är aktuell.

Så småningom började nya fall rapporteras, men en tid rätt sällan. Eftersom få nya fall hittades i Finland, tänkte man sig att en exogen faktor, t.ex. dieten, hade förändrats och motverkat uppkomsten av B<sub>12</sub>-bristen (19). Några skeptiska kolleger misstänkte att hela syndromet inte existerade. Själv har jag inte iakttagit någon klar minskning av fallen, utan de har dykt upp ungefär i den takt prevalensen 1:200 000 i Finland (3) teoretiskt förutsäger.

År 2006 hade 27 fall i 19 familjer från Finland och 19 fall i 15 familjer från Norge rapporterats (3). Därefter har jag fått kännedom om några nya finländska patienter. Totalt har i dag ca 350 fall publicerats, men en del torde vara feldiagnostiserade. Sjukdomen har även hittats hos hundar, först riesenschnautzer (21). Genom inavel har nya fall åstadkommit, vilket har möjliggjort studier i en djurmodell.

---

## De nefrologiska aspekterna

Efter Imerslund (som avled 1987) har de norska fallen uppföljts av Harald Broch med medarbetare (20), som bl.a. intresserat sig för de nefrologiska aspekterna. Norrmännen och finländska kolleger har i ljusmikroskopi funnit lätta tecken på membranös glomerulonefrit och i elektronmikroskopi (20, 22) vissa tecken på glomerulopati av mesangioproliferativ typ, ökad mesangial matrix, förtjockning av basalmembranen och mesangiala pålagringar (deposits). Emellertid har sådant vanligen hittats bara hos obehandlade patienter, och fynden korrelerar inte med proteinurin. Några patienter har undergått biopsi både före och efter hävandet av bristtillståndet, och de patologiska förändringarna har vanligen saknats efter behandlingen. Broch har rapporterat (personligt meddelande) att den äldsta norska patienten förolyckats och njurarna undersökts vid obduktion. Biopsi hade tidigare gjorts på patienten och elektronmikroskopiska förändringar hade då hittats, men nu var de försvunna. Det förefaller klart, att njurförändringarna beror på B<sub>12</sub>-bristen, som torde afficera alla celler i kroppen; förändringarna är analoga med megaloblastosen, som beror på en hämning av DNA-syntesen. Anatomiska abnormiteter i njurvägarna var vanliga i Imerslunds avhandling (2), men senare har få fall med sådana hittats, inte ens i Norge (Broch, personligt meddelande). Från olika håll har enstaka fall kombinerade med anomalier av andra slag rapporterats, men tydlig koppling till IGS har inte påvisats (3).

Kombinationen megaloblastisk anemi och proteinuri kan anses ha varit den iakttagelse som ledde till att sjukdomen upptäcktes. Men det är märkligt att proteinurin inte är så vanlig som vi trodde. I Imerslunds ursprungliga material (2) förekom inte proteinuri hos två patienter och i vår Europa medica-artikel inte hos två av 19. Nu när diagnosen ställts med genteknik och åkomman hittats även hos släktingar och okarakteristiska patienter har proteinurifrekvensen minskat. Tillsammans med Virve Wahlstedt-Fröberg m.fl. (23) fann vi 2003 proteinuri hos bara sex av 13 finländska patienter. Den var vanligen mycket lätt; i detta material fann vi bara tre med klart ökad exkretion av totalprotein och albumin samt i mindre grad av transferrin, lätta immunglobulinkedjor, alfa- och beta<sub>2</sub>-mikroglobulin, tre med lätt ökad utsöndring, medan resten uppvisade knappt ökad eller ingen proteinuri. Proteinurin kan anses vara

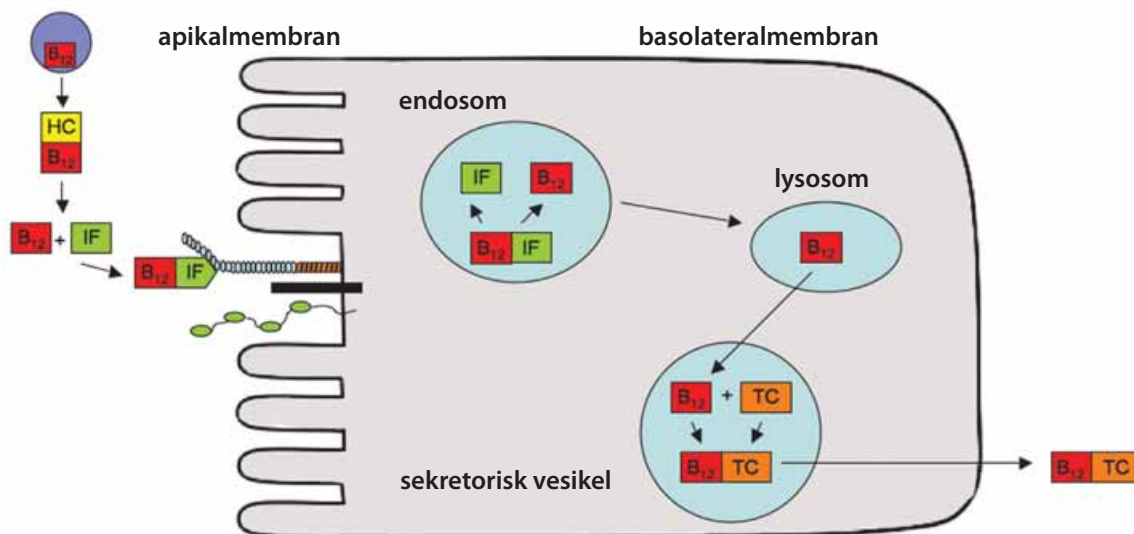
varken typiskt glomerulär eller tubulär utan beror på en oförmåga att i tubuli reabsorbere protein från primärurinen. I hela litteraturen tycks man vara ense om att njurfunktionen är god och inte försämras med åren.

## Tidiga receptorstudier

Min och andra forskargrupper lade ned åtskillig energi på att isolera tarmreceptorn för B<sub>12</sub>-IF-komplexet och upptäcka vilket det molekylära felet var hos patienterna. Vi kom rätt långt, visade tidigt att bindningen av liganden till receptorn krävde kalciumjoner och senare att receptorn bestod av två subenheter (24, 25). Nedsatt exkretion i urinen av receptorn påvisades hos de finländska patienterna, medan arabpatienternas utsöndring kunde vara även ökad (24, 26). (De sistnämnda torde ha lidit av IF-brist, se nedan). Konklusionen var att sjukdomen hade undergrupper troligen beroende på olika slags genetiska fel. Vidare började det komma rapporter om att njurreceptorn var identisk med tarmreceptorn och även band andra ligander än B<sub>12</sub>-IF-komplexet, t.ex. albumin, vilket förklarar proteinurin (27). Att receptorn hade flera ligander föreföll sannolikt, ty jag har alltid ställt mig skeptisk till att naturen unnat sig lyxen att utveckla en unik mekanism för tarmupptaget av en enda nutrient, B<sub>12</sub>. Det förefaller mer sannolikt, att transportmekanismerna är gemensamma eller varianter på samma tema (28). – Hur B<sub>12</sub> behandlas i mag-tarmkanalen illustreras i Figur 1.

## De genetiska felen

På Albert de la Chapelles initiativ började man undersöka det molekylärgenetiska felet bakom sjukdomen, och Maria Aminoff-Backlund disputerade på ämnet år 2000 (19) med Tom Pettersson som opponent och i närvaro av Harald Broch. Det första genombrottet skedde 1995 då man med kopplingsanalys i finländska IGS-familjer kunde lokalisera genmutationen till ett lokus på korta armen av kromosom 10 (29). Fyndet talade entydigt för recessiv nedärvning med hög penetrans, och därmed kunde alla spekulationer om att syndromet inte existerar läggas åt sidan. Ivriga ansträngningar att finna den ”skyldiga” genen ledde inte till snabb framgång. I stället var det dansken Moestrups grupp som kom med följande viktiga fynd: den klonade och beskrev genen kubilin, som tillsammans med



Figur 1.

Hur vitamin B<sub>12</sub> upptas från mag-tarmkanalen. Vitaminet frigörs genom digestion och fastnar först på haptokorrin (R-protein, kobalofilin), (HC) som finns i saliv och andra kroppsvätskor samt leukocyter. Vitaminet frigörs när pH förändras och genom digestion. Det frigjorda vitaminet binds till intrinsic factor (IF) och förs med tarminnehållet till ileum, där komplexet först fastnar på B<sub>12</sub>-IF-receptors kubilinkomponent i närvaro av kalciumjoner. Komplexet internaliseras (endocyteras) med hjälp av amnionless och megalin, dissocierar, och B<sub>12</sub> binds till transcobalamin (TC) och transporteras med blodet till andra vävnader. Vår forskargrupp har utrett flera detaljer i denna process, speciellt transportproteinerna. Doktorsavhandlingar på området har lagts fram av författaren (1956), Kai Simons (1964), Uf-Håkan Stenman (1974), George Marcoullis (1978) och Ilkka Kouvonen (1981).

megalin bildar tarmreceptorn för kobalamin (30). Danskarna tog även det följande avgörande steget: de lokaliserade kubilingenen hos människan till det lokus på kromosom 10 som redan upptäckts i Finland (31). Därmed framstod kubilin som en stark kandidatgen för IGS, och följande år kunde säcken knytas ihop i och med att mutationer i kubilingenen påvisades hos finländska IGS-familjer (32).

Substansen kubilin hittades vid studier över membrantransport i olika system, bl.a. i epitelet i tarm, njure och gulesäck. Kubilin är en multiligand-receptor med molekylvikten ca 480 kDa, ursprungligen kallad gp280, och den befanns alltså vara identisk med tarmens och njurarnas B<sub>12</sub>-IF-receptor (se 19). Substansen har en egenartad struktur bestående av en kedja av 113 aminosyror följt av en ansamling (kluster) av 8 EGF (epidermal growth factor)-regioner följt av 27 CUB-domäner (CUB är en förkortning för tre proteiner). Ett typiskt N-terminalt transmembransegment (membranankare) och en cytoplasmisk domän saknas men substansen hålls kvar på cellmembranen genom att vara bunden till

megalin. Megalin är en annan multiligandreceptor och binder ett stort antal substanser, bland dem kubilin och transcobalamin, som transporterar B<sub>12</sub> från blodet till vävnaderna. Kubilin hittas i det apikala borstbrämet i polariserade epitelceller, förutom i ileum och njure även i placenta och är receptor också för lipoprotein A-1 och medverkar i endocytosen av HDL-lipoproteiner, hemoglobin och D-vitamin i njuren. Multiligandreceptorerna illustreras i Figur 2. Ämnet har vuxit enormt, varför jag här bara hänvisar till några nya artiklar (33, 34).

De norska patienterna kunde emellertid inte visas ha fel på kubilingenen, trots att kopplingsanalys av begränsad omfattning ursprungligen tydde på samma lokus i kromosom 10 som hos finländska patienter (29). Det visade sig vid närmare studium att en individ i Norge fått fel diagnos, och detta bidrog till de missvisande kopplingsfynden. Sålunda började det verka som om sjukdomen i Norge vore förorsakad av en annan gen än i Finland, något som för en sällsynt sjukdom måste anses synnerligen osannolikt. En ny



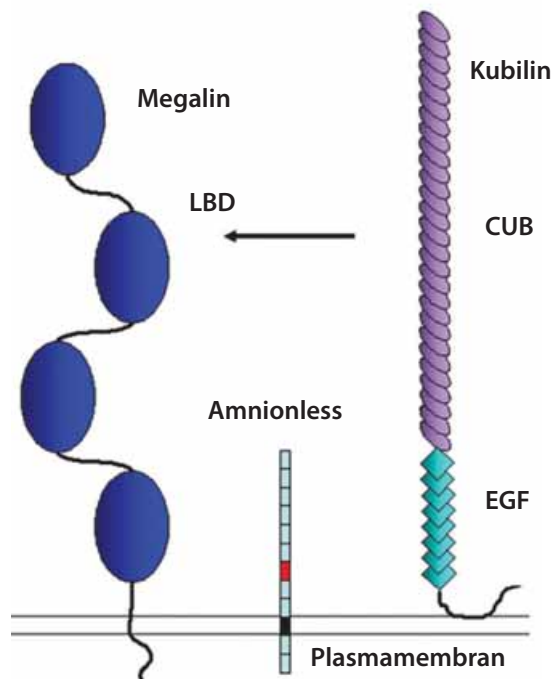
kopplingsanalys på norska patienter pekade nu på ett lokus på kromosom 14, men det innehöll inte sannolika kandidatgener.

Gruppen under de la Chapelle angrep problemet genom att anta att den felaktiga genen exprimerades i olika vävnader ungefär som kubilin och letade i register efter statistiskt sannolika kandidater, där generna låg nära det ställe där kopplingsanalys indikerade att sjukdomsgenen var belägen. AMN (amniotiskt), en faktor som behövs för gastrulationen hos möss, blev en kandidat, trots att studier på dessa djur visat att homozygota mutationer i den genen är letala. Men det norska felet visade sig faktiskt bero på denna gen (35); våra och Imerlunds fall berodde alltså på fel i olika gener. Fenomenet är ett exempel på genetisk heterogenitet: en fenotyp – flera gener.

Kubilin och AMN lokaliserade sig lika i polariserade epitelceller och fastnade samtidigt på B<sub>12</sub>-IF-komplexet. Kombinationen av kubilin och AMN anses representera B<sub>12</sub>-IF-receptorn och döptes till cubam (36). Tarmabsorptionen börjar med att B<sub>12</sub>-IF fäster sig på kubilinet. AMN binds till kubilinet aminoterminala ända och dirigerar dess lokalisering i cellen och kubilinet endocytos (cellupptag) med sin ligand. – Vilka alla komponenter som ska räknas som delar av receptorn kan diskuteras, måhända bör också megalin räknas som en av dess subenheter.

På sistone har mutationsanalys på miss-tänkta IGS-patienter gjorts i de la Chapelles laboratorium i Columbus, Ohio, speciellt av hans medarbetare Stephan Tanner. Många rätt så typiska fall befanns inte ha fel på vare sig kubilingenen eller AMN. Felet kunde emellertid lokaliseras till kromosom 11 och den gen som kodar för magsäckens (gastrisk) intrinsic factor (GIF). Mutationer av olika slag hittades (37). Sjukdomen var alltså inte IGS utan brist på IF, ett slags medfödd pernicios anemi. Sådana fall har länge varit kända (38). En orsak till att fallen diagnostiserats som IGS är att exogen IF icke ökat absorptionen av radioaktivt B<sub>12</sub> vid Schillingprovet, som alltså visat "malabsorptionsrespons". Detta beror vanligen på att provet utförts under bristtillståndet, som orsakar försämrad enterocytfunktion. Provet har dessutom många andra felkällor, och slutligen har man på många håll i brist på radioaktivt B<sub>12</sub> inte kunnat göra testet.

Ett flertal mutationer i generna CUBN och AMN har hittats, t.ex. två mutationer i den förra beskrevs redan av Aminoff-Backlund med medarbetare (32). Den ena, FM1, var en



Figur 2. Schematisk framställning av komplexet kubilin-megalin-amnionless enl. Kozyraki och Gofflot (33). Megalin består av fyra cysterinrika kluster, som bildar de ligandbindande domänerna (LBD), separerade av 17 upprepningar av EGF och 8 spacer-regioner innehållande s.k. YWTD-upprepningar. Substansen har en enda membranpenetrerande domän som fortsätter med en kort cytoplasmisk svans, som deltar i endocytosfenomenet och möjligen styr receptorn till cellens apexregion. Kubilin består av 27 CUB-domäner och 8 EGF-liknande upprepningar. Transmembrandomän och membranankare saknas. Amnionless är ett transmembranprotein och har ett cysteinrikt område (mörkt rött) i sin extracellulära del. Dess cytoplasmiska del deltar i endocytosprocessen.

missense-mutation i CUB-domänen 8 där prolin ersatts med leucin. Den andra, FM2, var en annan mer komplicerad punktmutation, den fanns nämligen i en intronsekvens mellan CUB-domänerna 5 och 6 som resulterade i införandet av stoppkodoner i CUB-domänen 6, vilket leder till att kubilinet inte syntetiseras. Dessutom hittades en patient, som var en

blandad heterozygot FM1-FM3, där FM3 är en tredje mutation.

IGS är vanligast i Norden och Mellanöstern. I en undersökning av 42 familjer (39) fanns kubilinmutationer hos alla undersökta fall i Finland. I Norge hittades amnionlessmutationer hos alla undersökta fall, ett oväntat fynd, sannolikt slumpmässigt betingat. (Senare har en kubilinmutation hittats). I Turkiet, Israel och Saudiarabien hittades tre olika AMN- och tre CUBN-mutationer. De nordiska fallen beror tydligen på en anrikning till följd av grundareffekter, medan en kombination av grundareffekter och efterföljande anrikning leder till hög genfrekvens kring Medelhavet. Härtill kommer att höggradigt släktskap mellan föräldrarna (speciellt kusningifte) leder till hög patientfrekvens i denna region.

Undersökningar av IGS hos hundar har visat att felet är analogt människans AMN-mutation (40).

### Kliniska synpunkter

Vår läkarkår känner sannolikt till hur megaloblastiska anemier diagnostiseras och att deras orsak vanligen är störd absorption från tarmen. En beskrivning av diagnostiken hittas i min översikt (3). Viktigt är att B<sub>12</sub>-bristen inte alltid uttrycker sig som en blodsjukdom utan ibland som infertilitet, en neuropsykiatrisk eller oftalmologisk åkomma, o.s.v. samt bidrar till uppkomsten av artärskleros, demens och osteoporos (41, 42).

IGS torde vara den vanligaste orsaken till B<sub>12</sub>-brist hos barn i Finland. Andra orsaker är celiaki och bandmask. Vidare uppstår brist hos barn som ammas av mödrar som missbrukar lustgas. Vegandiet kan även vara orsaken.

Det råder i dag enighet om att inget laboratorieprov, t.ex. erythrocytindexen MCH och MCV, total-B<sub>12</sub> i serum, homocystein och metylmalonat, är den bästa indikatorn på B<sub>12</sub>-brist. Ett nytt bekymmer är att man har upphört att saluföra radioaktivt vitamin, som behövs för Schillingprovet. Bestämning av transkobalaminbundet B<sub>12</sub> ("aktivt B<sub>12</sub>") i serum har på sistone kommit på modet, och bestämning av värdet före och efter oral tillförsel av B<sub>12</sub> ska med framgång ha använts för att diagnostisera IGS (41). En beprövad metod är att ge en injektion av B<sub>12</sub> och studera om blodbilden och andra tecken på bristtillståndet korrigeras.

Typiskt för IGS är att sjukdomen inte debuterar omedelbart efter födseln som en del

andra rubbningar i B<sub>12</sub>-omsättningen, utan tidigast vid några månaders ålder och ibland så sent som i tonåren. De första symtomen är diffusa, långsam utveckling samt återkommande respiratoriska och gastrointestinala infektioner. Laboratorieprover visar i regel megaloblastisk anemi, medan de neurologiska symtomen brukar vara svaga. Proteinuri leder förstås tanken till IGS. Sedan påvisas B<sub>12</sub>-brist och att den enda nutrient som absorberas dåligt är B<sub>12</sub>.

I praktiken är det svårt att grundligt undersöka patienter med misstänkt IGS. Genanalys är då en utväg. För tillfället görs det endast i de la Chapelles laboratorium, där Stephan Tanner analyserat prover från patienter som på förhand utretts rätt väl. Den vanligaste "feldiagnosen" har varit kongenital brist på IF. Behandlingen av IGS och medfödd IF-brist är emellertid densamma.

På sistone har proteinurin intresserat mig. Mot bakgrunden av att B<sub>12</sub>-brist kan vara rätt symtomlös, borde det existera fall av IGS, där det enda symtomet är en långvarig benign proteinuri. Jag gissar att sådana fall existerar, och de borde hittas om man bestämmer serum-B<sub>12</sub> på patienter med benign proteinuri.

Behandlingen består i livslång tillförsel av B<sub>12</sub>. Själv rekommenderar jag en injektion av hydroxokobalamin i månaden. Rätt skött är åkomman benign. Jag brukar säga att om man måste välja att drabbas av en ärftlig sjukdom är denna ett beaktansvärt alternativ.

### Tack

Under senare år har min forskning understötts av Magnus Ehrnrooths stiftelse och Medicinska understödsföreningen Liv och Hälsa. Albert de la Chapelle har reviderat och förbättrat manuskriptet, speciellt i den genetiska delen.

Prof. Ralph Gräsbeck  
Medicinska forskningsinstitutet Minerva  
Biomedicum Helsinki 2U  
00029 Helsingfors  
ralph.grasbeck@helsinki.fi

---

## Referenser

1. Gräsbeck R, Gordin R, Kantero I, Kuhlback B. Selective vitamin B<sub>12</sub> malabsorption and proteinuria in young people. A syndrome. *Acta med scand* 1960; 167:289-296.
2. Imerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. *Acta paediatr* 1960; suppl 119:1-115.
3. Gräsbeck R, Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B<sub>12</sub> malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:17. [www.OJRD.com/content/1/1/17](http://www.OJRD.com/content/1/1/17).
4. Anonym. One of the IFMSA founders. Professor Ralph Gräsbeck. [www.ifmsa.org/eVagus](http://www.ifmsa.org/eVagus) 2003; 53:12-13.
5. Gräsbeck R. Malabsorptionens laboratoriediagnostik: vitaminer. *Nord med* 1962; 68:1232-34.
6. Gräsbeck R, Kantero I. Ett fall av juvenil B<sub>12</sub>-avitaminos. Abstrakt, XII Nordiska barnläkarkongressen, Helsingfors, 1958, p 77.
7. Gräsbeck R, Kantero I. A case of juvenile vitamin B<sub>12</sub> deficiency (abstrakt). *Acta paediatr* 1959; suppl 118: 140-141.
8. Najman E, Brausil B. Megaloblastische Anämie mit Relapsen ohne Achylia gastrica in Kindesalter. *Ann paediatr* 1952; 178:47-59.
9. Salomonsen L, i Fanconi G, Wallgren A, ed. *Lehrbuch der Pädiatrie*. Benno Schwabe & Co. Basel/Stuttgart, 1958, p 318.
10. Seip, M. Brev daterat i Sandvika, Norge 30/3 1994.
11. Imerslund O, Bjornstad P. Familial vitamin B<sub>12</sub> malabsorption. *Acta haematol* 1963; 30: 1-7.
12. Lamy M, Besançon F, Loverdo A, Afifi F. La malabsorption spécifique de la vitamine B<sub>12</sub> avec protéinurie. L'anémie mégalo-blastique d'Imerslund-Najman-Gräsbeck. Etude de quatre cas. *Arch franç pédiat* 1961; 18:1109-20.
13. Anttila R, Salmi HA. Selective malabsorption of vitamin B<sub>12</sub> with proteinuria in children. *Acta paediatr scand* 1967; 55:238-240.
14. Visakorpi JK, Furuhejm U. Selective malabsorption of vitamin B<sub>12</sub>. *Mod Probl Pediat* 1967; 11:150-160.
15. Furuhejm U, Nevanlinna H. Inheritance of selective malabsorption of vitamin B<sub>12</sub>. *Scand J Haematol* 1973; 11: 27-34.
16. Gräsbeck R, Kvist G. Kongenitale spezifische Vitamin-B<sub>12</sub>-Malabsorption mit Proteinurie. *Münch med Wochenschr* 1967; 109: 1936-44.
17. Gräsbeck R, Kvist G. La malabsorption congénitale et sélective de la vitamine B<sub>12</sub> avec protéinurie. *Europa medica. Cah Coll Med Hôp Paris* 1967; 8: 935-944.
18. Gräsbeck R. Familial selective vitamin B<sub>12</sub> malabsorption. *New Engl J Med* 1972; 287:358.
19. Aminoff-Backlund M. Molecular genetics of selective intestinal malabsorption of vitamin B<sub>12</sub>. The Gräsbeck-Imerslund disease (megaloblastic anemia 1). *Doktorsavhandling, Helsingfors universitet, Helsingfors* 2000.
20. Broch H, Imerslund O, Monn E, Hovig T, Seip M. Imerslund-Gräsbeck anemia. A long-term follow-up study. *Acta paediatr scand* 1984; 73:248-253.
21. Fyfe JC, Jczyk PF, Giger U, Patterson DF. Inherited selective malabsorption of vitamin B<sub>12</sub> in giant schnauzers. *J Am Animal Hosp Ass* 1989; 25:533-539.
22. Collan Y, Lähdevirta J, Jokinen EJ. Selective vitamin B<sub>12</sub> malabsorption with proteinuria. Renal biopsy study. *Nephron* 1979; 23:297-303.
23. Wahlstedt-Fröberg V, Pettersson T, Aminoff M, Dugué B, Gräsbeck R. Proteinuria in cubilin-deficient patients with selective vitamin B<sub>12</sub> malabsorption. *Pediatric Nephrol* 2003; 18: 417-421.
24. Gräsbeck R. Selective cobalamin malabsorption and the cobalamin-intrinsic factor receptor. *Acta biochim polon* 1997; 44:725-734.
25. Kouvonen I, Gräsbeck R. Topology of the hog intrinsic factor receptor in the intestine. *J Biol Chem* 181; 256:154-158.
26. Dugué B, Ismail E, Sequeira F, Thakkar J, Gräsbeck R. Urinary excretion of intrinsic factor and the receptor for its cobalamin complex in Gräsbeck-Imerslund patients: The disease may have subsets. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:227-230.
27. Birn H, Fyfe JC, Jacobsen C, Mounier F, Verroust PJ, Ørskov H, Willnow TE, Moestrup SK, Christensen EI. Cubilin is an albumin binding protein important for renal tubular albumin reabsorption. *J Clin Invest* 2000; 105:1353-61.
28. Gräsbeck R, Kouvonen I. The intrinsic factor and its receptor – are all the membrane transport systems related? *Trends Biochem Sci* 1983; 8:203-205.
29. Aminoff M, Tahvanainen E, Gräsbeck R, Weissenbach J, Broch H, de la Chapelle A. Selective intestinal malabsorption of vitamin B<sub>12</sub> displays recessive Mendelian inheritance: Assignment of a locus to chromosome 10 by linkage. *Am J Hum Genet* 1995; 57:824-831.
30. Moestrup SK, Kozyraki R, Kristiansen M, Kaysen JH, Holm Rasmussen H, Brault D, Pontillon F, Goda FO, Christensen EI, Hammond TG, Verroust PJ. The intrinsic factor-vitamin B<sub>12</sub> receptor and target of teratogenic antibodies is a megalin-binding peripheral membrane protein with homology to developmental proteins. *J Biol Chem* 1998; 273:5235-42.
31. Kozyraki R, Kristiansen M, Silaharoglu A, Hansen C, Jacobsen C, Tommerup N, Verroust PJ, Moestrup SK. The human intrinsic factor-vitamin B<sub>12</sub> receptor: cubilin, molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region. *Blood* 1998; 91:3593-3600.
32. Aminoff M, Carter JE, Chadwick RB, Johnson C, Gräsbeck R, Abdelaal MA, Broch H, Jenner LB, Verroust PJ, Moestrup SK, de la Chapelle A, Krahe R. Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B<sub>12</sub> receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1. *Nat Genet* 1999; 21:309-313.
33. Kozyraki R, Gofflot F. Multiligand endocytosis and congenital defects: Roles of cubilin, megalin and amnionless. *Curr Pharmaceut Design* 2007; 13:3038-46.
34. Ahuja R, Yammani R, Bauer J, Kalra S, Seetharam S, Seetharam B. Interactions of cubilin with megalin and the product of the amnionless gene (AMN): effect on its stability. *Biochem J* 2008; 410:301-308.
35. Tanner SM, Aminoff M, Wright FA, Liyanarachchi S, Kuroonen M, Saarinen A, Massika O, Mandel H, Broch H, de la Chapelle A. Amnionless, essential for mouse gastrulation, is mutated in recessive hereditary megaloblastic anemia. *Nat Genet* 2003; 33:426-429.
36. Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, Christensen EI, Tanner SM, de la Chapelle A, He Q, Moestrup SK. The functional cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004; 103:1573-79.
37. Tanner SM, Li Z, Perko JD, Öner C, Çetin M, Altay Ç, Yurtsever Z, David KL, Faivre L, Ismail EA, Gräsbeck R, de la Chapelle A. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. *Proc Natl Acad Sci US* 2005; 102:4130-33.
38. Chanarin I. *The Megaloblastic Anaemias*. 2nd ed. Blackwell, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1979.
39. Tanner SM, Li Z, Bisson R, Acar C, Öner C, Öner R, Çetin M, Abdelaal MA, Ismail EA, Lissens W, Krahe R, Broch H, Gräsbeck R, de la Chapelle A. Genetically heterogeneous selective intestinal malabsorption of vitamin B<sub>12</sub>: Founder effects, consanguinity, and high clinical awareness explain aggregations in Scandinavia and the Middle East. *Human Mutat* 2004; 23:327-333.
40. He Q, Fyfe JC, Schäffer AA, Kilkenny A, Werner P, Kirkness EF, Henthorn PS. Canine Imerslund-Gräsbeck syndrome maps to a region orthologous to HSA14q. *Mammalian Genome* 2003; 14:758-764.
41. Gräsbeck R. Megaloblastic anaemia. *Hematology* 2005; 10: Suppl. 1:227-228.
42. Loikas S. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the aged: laboratory diagnosis, prevalence and clinical profile. *Doktorsavhandling, Åbo universitet, Åbo*, 2007.
43. Bor MV, Çetin M, Aytaç S, Altay Ç, Nexø E. Nonradioactive vitamin B<sub>12</sub> absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B<sub>12</sub>. *Clin Chem* 2005; 51:2151-55.

---

# Finländsk och svensk familjär amyloidos

PETER MAURY

---

Den finländska familjära amyloidotiska polyneuropatin är en långsamt progredierande sjukdom som nedärvs autosomt dominant, debuterar i vuxen ålder och kännetecknas av kranial neuropati, korneal dystrofi och hudförändringar och senare i sjukdomsförloppet av njur- och hjärtmanifestationer. Sjukdomen orsakas av en punktmutation i gelsolingenen på kromosom 9 (G654A/T) som resulterar i en variant gelsolinmolekyl (Asp→Asn/Tyr 187). Till följd av aminosyrasubstitutionen sker en avvikande veckning av molekylen som ytexponerar ett nytt nedbrytningsställe vid 172–173. Via furin- och MT1-metalloproteasemedierad proteolys bildas det 71 aminosyror långa gelsolinfragment som är specifikt för sjukdomen och som snabbt polymeriseras i vävnaderna till svårösliga amyloidfibriller.

Den svenska familjära amyloidotiska polyneuropatin, som också beskrivits i Finland, är däremot relaterad till ett annat amyloidogent protein, transtyrelin (prealbumin), och karaktäriseras av en svår, progredierande perifer och autonom neuropati. Till följd av en Val→Met 30 substitution i transtyrelin sker en dissociation av den normalt tetramera molekylen till monomerer som polymeriseras till amyloid. Samma mutation orsakar också den portugisiska, japanska och sydamerikanska formen av hereditär transtyrelinamyloidos.

## Inledning

Amyloidos betecknar en rad tillstånd som karaktäriseras av vävnadsinlagringar bestående av proteinfibriller med en typisk  $\beta$ -struktur. Fibrillerna uppvisar vissa enhetliga fysikaliska egenskaper, bl.a. affinitet för kongorött och en gulgrön dubbelbrytning i polariserat ljus efter kongofärgningen. Man har i dag identifierat 28 olika amyloidproteiner där en del har rönt stor uppmärksamhet, såsom amyloid- $\beta$  vid Alzheimers sjukdom, amylin vid typ 2-diabetes och PrP-amyloid vid prionrelaterade sjukdomar (1).

Amyloidoserna klassificeras på basis av fibrillernas proteintyp och indelas i systemiska och lokala, akvirerade och ärftliga former. Den klassiska indelningen av de systemiska amyloidoserna är den i en primär, immunoglobulinrelaterad (AL) typ, i en sekundär, inflammationsrelaterad (AA) typ och i en hereditär prealbumin(transtyrelin)relaterad neuropatisk form. Den svenska familjära amyloidosen, ”skelleftesjukan”, tillhör transtyrelinamyloidoserna, medan den i Finland förekommande familjära amyloidneuropatin,

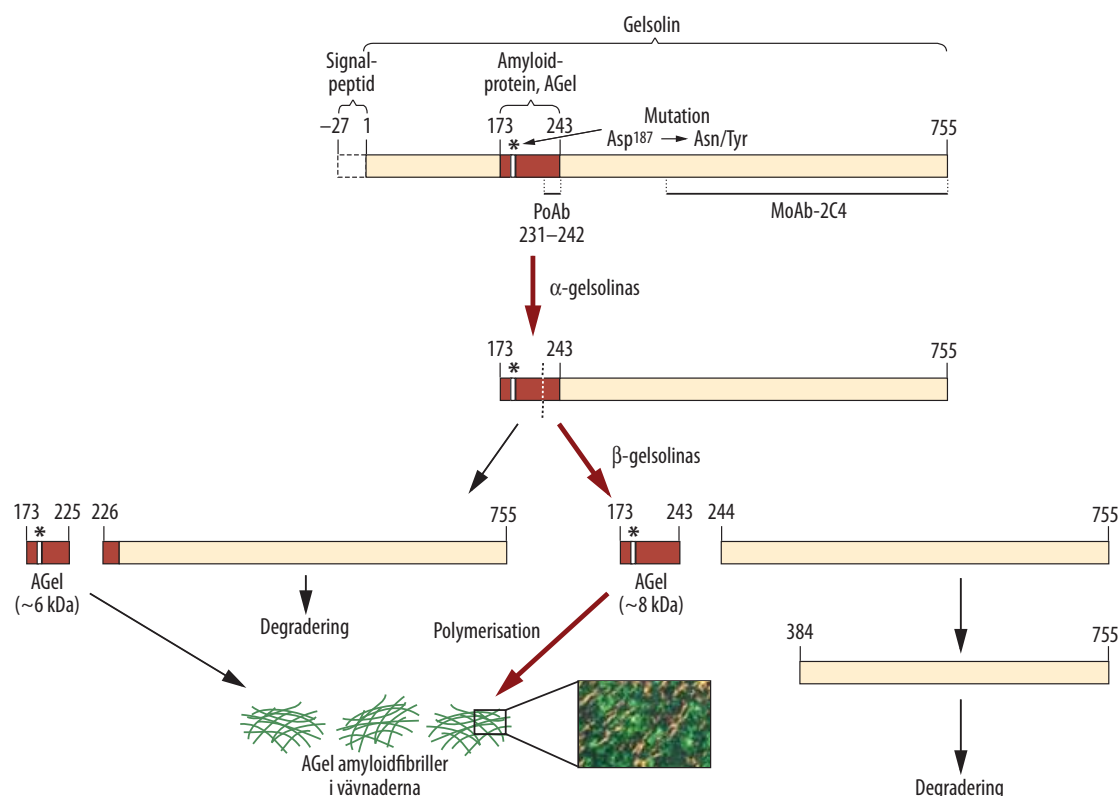
Meretojas sjukdom (2), är relaterad till ett annat protein, gelsolin (3).

## Finländsk familjär amyloidos

Den finländska hereditära amyloidosen (Meretojas sjukdom, AGel-amyloidos) utgör en kliniskt och biokemiskt distinkt enhet (typ IV) bland de familjära amyloidotiska polyneuropatisyndromen. Sjukdomen tillhör det s.k. finländska sjukdomsarvet (4) och kännetecknas av kranial neuropati, korneal dystrofi,

### FÖRFATTAREN

**Peter Maury** är professor i invärtes medicin vid Helsingfors universitet. Med en bakgrund i medicinsk biokemi har han i sin forskning koncentrerat sig på frågor om molekylära mekanismer vid amyloidos och cytokinernas roll i inflammationsprocessen.



Figur 1. Schematisk representation av fibrillogenesisen vid AGel-amyloidos. Den initiala klyvningen av den mutanta gelsolinmolekylen ( $\alpha$ -gelsolinassteget) leder till amyloidprekursorn 173–755 som undergår ytterligare nedbrytning ( $\beta$ -gelsolinassteget) för att ge upphov till det amyloidogena huvudfragmentet 173–243 och ett sidofragment 173–225 vilka snabbt polymeriserar till AGel-amyloidfibriller. Polarisationmikroskopi efter färgning med kongorött visar den gulgröna dubbelbrytning som kännetecknar amyloid. Med en antikropp riktad mot den amyloidogena delen av gelsolin (PoAb 231–242) kan AGel-depositionerna specifikt färgas vid immunhistokemi (31), medan den kommersiellt tillgängliga monoklonala antikroppen MoAb-2C4, riktad mot den C-terminala icke-amyloidogena delen av gelsolin, ger en ospecifik färgning. De röda pilarna visar den huvudsakliga amyloidbildande vägen. Figuren baserar sig på artiklarna (7) och (8).

hudförändringar och senare i sjukdomsförloppet av njur- och hjärtmanifestationer (2). Den nedärvs autosomt dominant. Över 300 fall hade registrerats i Finland redan i slutet av 1970-talet, medan endast enstaka fall har rapporterats från andra länder, bl.a. Holland, Danmark, Frankrike, USA och Japan. De finländska amyloidospatienterna antas alla härstamma från en person som levde på medeltiden i sydöstra Finland; en anrikning av patienterna förekommer fortfarande i Kymmenedalen och södra Tavastland.

I motsats till de familjära amyloidotiska polyneuropatierna typ I och II som är relaterade till amyloid fibril depositioner av transtyrelin (prealbumin) typ, visade sig fibrillerna vid

Meretojas amyloidos utgörs av ett unikt amyloidprotein relaterat till gelsolin, ett aktinmodulerande protein (3,5,6). En fullständig strukturanalys (7,8) avslöjade att fibrillernas huvudkomponent är ett 71 aminosyror långt fragment som härstammar från gelsolinets inre region (domän 2) och innehåller aminosyrasubstitutionen (Asp→Asn) vid position 15 motsvarande position 187 i prekursor-molekylen (Figur 1). Utgående från proteinstrukturen kunde gendefekten, punktmutationen (G654A) i gelsolingenen på kromosom 9 identifieras genom hybridiseringsteknik med allelspecifika oligonukleotider (9, 10).

Alla undersökta finländska patienter med AGel amyloidos har konstaterats ha samma

G654A mutation i gelsolingenen, likaså några obesläktade amerikanska och japanska AGel-familjer (11–14). Däremot har en dansk och en tjeckisk familj med AGel-amyloidosis visat sig ha en annan mutation (G→T) i samma position (654) som förutsäger en tyrosin 187-substitution i proteinsekvensen (15). Den kliniska bilden vid den danska AGel (G654T)-amyloidosen skiljer sig inte från den finländska AGel (G654A)-amyloidosen (16). Sjukdomen debuterar i allmänhet i 30–40-årsåldern och har ett relativt långsamt förlopp. Homozygositet för G654A-mutationen, som finns beskriven hos ett syskonpar (17), associerar däremot med tidigt insättande njursvikt.

### Molekylära mekanismer

Kännetecknande för alla amyloidproteiner är en konformationsförändring av den normala proteinstrukturen, vilket leder till fibrillbildning. De enskilda molekylerna, som är lagrade vinkelrätt mot fibrillriktningen, domineras av en  $\beta$ -struktur som ger avsevärd stabilitet och stor motståndskraft mot kroppens egna nedbrytande enzymssystem – något som karaktäriserar amyloidfibrillerna över lag.

Vid AGel-amyloidogenesen (Figur 1) sker en avvikande proteolys av prekursor-gelsolinmolekylen: substitutionen av asparaginsyra i position 187 till asparagin (oladdad) eller tyrosin (hydrofob) inducerar ett nytt nedbrytningsställe i molekylen vid 172–173 genom en förändring i proteinveckningen som ytexponerar denna region (7, 18–20). Den initiala furin-medierade nedbrytningen ( $\alpha$ -gelsolinassteget) efterföljs av ytterligare fragmentering via MT1-metalloproteaskatalyserade reaktioner ( $\beta$ -gelsolinassteget, 21) vilket leder till uppkomsten av det amyloidogena 71 aminosyror långa gelsolinfragmentet (7, 8, 18) som snabbt polymeriseras till fibriller. Dessa deponeras extracellulärt med en för sjukdomen typisk vävnadsdistribution.

Det aberranta gelsolinfragmentet kan påvisas i cirkulationen hos patienter med AGel-amyloidosis och utnyttjas för diagnostiskt ändamål (8). Ett motsvarande fragment produceras också av odlade COS-1 celler som transfekterats med muterat gelsolin (22, 23). Den furinmedierade klyvningen av gelsolin är beroende av kalciumaffinitet i domän 2; de amyloidogena mutationerna minskar kalciumaffiniteten vilket möjliggör den enzymatiska nedbrytningen.

Gelsolin är ett aktinmodulerande protein som förekommer i både en cytoplasmisk och

en sekreterad form. Gelsolinet deltar i flera viktiga processer, bl.a. cellformning och -motilitet, signaltransduktion, apoptosinhibition och klarering av aktinfilament från cirkulationen. Det är oklart om gelsolinmutationerna Asn/Tyr 187 i den funktionellt viktiga domän 2 har kliniskt relevanta konsekvenser; in vitro kan man dock påvisa en klart nedsatt aktinmodifierande funktion av mutant cirkulerande gelsolin (24).

### Svensk familjär amyloidosis

Den svenska familjära amyloidotiska polyneuropatin (typ I, skelleftesjukan, ATTR-amyloidosis) är en svår sjukdom som nedärvs autosomt dominant. Den debuterar i allmänhet i vuxen ålder med progressiv perifer neuropati för att senare i sjukdomsförloppet engagera också det autonoma nervsystemet med svåra gastrointestinala funktionsrubbingar, blåsrubbingar, impotens och ortostatisk hypotension som följd. Hjärt- och njurmanifestationer samt ögonproblem beroende på amyloidinlagringar i glaskroppen är inte ovanliga. De flesta patienter förekommer i trakten av Skellefteå och Piteå (25). Också i Finland har åtminstone en familj med ATTR-amyloidosis påträffats (26).

Sjukdomen beror på en punktmutation i transtyretinen som leder till substitutionen valin → metionin i position 30 i transtyretin (TTR, prealbumin). Till följd av substitutionen tenderar TTR, som normalt är en homotetramer, att dissociera till monomerer och inleda amyloidogenesen. Förutom den svenska amyloidosen orsakar samma mutation, TTR Val30Met, också den portugisiska, japanska och sydamerikanska formen av familjär amyloidotiska polyneuropati typ I. Svenska och portugisiska patienter har konstaterats ha olika haplotyper (27). Homozygositet för TTR Met 30 har beskrivits; sjukdomsbilden motsvarar den hos heterozygota personer men inte i en svårare form (28).

TTR Val30Met är inte den enda mutation av transtyretin som orsakar amyloidosis. I själva verket har 98 amyloidosassocierade mutationer i TTR-molekylen rapporterats (29). Förutom neuropati, kan den kliniska bilden kännetecknas av bl.a. kardiomyopati. Sådana varianter har beskrivits i både Sverige och Danmark. Observeras bör att transtyretinrelaterad amyloidosis kan förekomma även i en icke-hereditär form, den s.k. senila systemiska amyloidosen (1).

---

## Diagnostik

Som vid diagnostiseringen av amyloidos i allmänhet är det viktigt att fatta misstanken om AGel- eller ATTR-amyloidos. Kännedom om den kliniska bilden vid dessa syndrom och en noggrann släktanamnes leder snabbt in klinikern på rätt spår. Vid AGel-amyloidos kan en oftalmologisk undersökning vara avgörande. Påvisandet av amyloid i ett vävnadsprov utgör grunden för all amyloidosdiagnostik. Bukfettsbiopsi är en enkel, snabb och i vana händer tillförlitlig metod som även lämpar sig för diagnostisering av familjära systemiska amyloidoser (13, 14, 30). Immunohistokemiskt kan amyloiden typas. När det gäller AGel bör en antikropp riktad mot den amyloidogena delen av gelsolinmolekylen användas (31). Det finns DNA-test för mutationsspecifik diagnostik (9–12, 15).

## Presymtomatisk testning

Av dem som ärvt mutationen Val30Met av den ena av sina föräldrar är det inte flera än 10 procent som insjuknar. Inget test kan för närvarande visa vilka av dessa anlagsbärare som kommer att få symtom. Ingen profylaktisk behandling och inga förebyggande åtgärder finns heller att tillgå. Därför används presymtomatisk testning sällan i praktiken.

## Terapeutiska synpunkter

Trots amyloidfibrillernas svårlöslighet och relativa proteasresistens kan en resorption av amyloidsubstansen under vissa förhållanden vara möjlig. Detta kan ske om t.ex. amyloidprekursornivån sänks eller prekursorer helt elimineras (32). En förbättring av organ/vävnadsfunktionen är då möjlig om amyloidinlagringarna inte har orsakat irreversibla skador. En tidig diagnos är i allmänhet en förutsättning för framgångsrik terapi.

TTR syntetiseras nästan uteslutande i levern, och produktionen av den muterade, amyloidogena TTR-varianten kan i stor utsträckning elimineras med levertransplantation. Vid tidig transplantation har relativt goda resultat erhållits (33), men i synnerhet hjärtmanifestationerna, om sådana förekommer, tenderar att progrediera.

Experimentellt kan man stabilisera TTR med småmolekylära organiska föreningar som binder sig till transtyretintetrameren (34, 35). En sådan molekyl är diflusinal, ett modifierat

icke-steroidalt anti-inflammatoriskt läkemedel, som för tillfället genomgår en klinisk prövning i syfte att klarlägga dess effekt för att hindra progressionen av ATTR-amyloidos (29). Även genterapeutiska metoder har diskuterats i detta sammanhang, bl.a. antisensoligonukleotidmetodik för suppression av TTR-syntesen i levern (36) och ribozymteknik för hämning av TTR-uttrycket i hepatocyterna (37). Dessa tekniker är dock på ett helt experimentellt stadium.

Någon specifik behandling för AGel-amyloidos finns inte. Korneadystrofin kan behandlas med hornhinnetransplantation. Plastikkirurgiska ingrepp är ofta nödvändiga p.g.a. den kraniala neuropatin. Vid AGel-homozygotitet (Asn-187) kan njurtransplantation bli aktuellt (17).

**Professor Peter Maury**  
**Institutionen för klinisk medicin**  
**Helsingfors universitet**  
**Kaserngatan 11–13**  
**00130 Helsingfors**  
**peter.maury@hus.fi**

## Referenser

1. Westermark P. Aspects of human amyloid forms and their fibril polypeptides. *FEBS J* 2005;272:5942-49.
2. Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clin Res* 1969;1:314-324.
3. Maury CPJ, Alli K, Baumann M. Finnish hereditary amyloidosis. Amino acid sequence homology between the amyloid fibril protein and human plasma gelsoline. *FEBS Lett* 1990;260:85-87.
4. Peltonen L, Jalanko A, Varilo T. Molecular genetics of the Finnish disease heritage. *Hum Mol Gen* 1999;8:1913-23.
5. Maury CPJ, Baumann M. Isolation and characterization and cardiac amyloid in familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish): relation of the amyloid protein to variant gelsolin. *Biochim Biophys Acta* 1990;1096:84-86.
6. Haltia M, Prelli F, Ghiso J, Kiuru S, Somer H, Palo J et al. Amyloid protein in familial amyloidosis (Finnish type) is homologous to gelsolin, an actin binding protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;167:927-932.
7. Maury CPJ. Gelsolin-related amyloidosis. Identification of the amyloid protein as a fragment of the actin-binding domain of variant gelsolin. *J Clin Invest* 1991;87:1195-99.
8. Maury CPJ, Sletten K, Totty N, Kangas H, Liljeström M. Identification of the circulating amyloid precursor and other gelsolin metabolites in patients with G654A mutation in the gelsolin gene (Finnish familial amyloidosis): Pathogenetic and diagnostic implications. *Lab Invest* 1997;77:299-304.
9. Maury CPJ, Kere J, Tolvanen R, de la Chapelle A. Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. *FEBS Lett* 1990;276:75-77.

10. Levy E, Haltia M, Fernandez-Madrid I, Koivunen O, Ghiso J, Prelli F et al. Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amyloidosis. *J Exp Med* 1990;172:1865-67.
11. de la Chapelle A, Kere J, Sack GH Jr, Tolvanen R, Maury CPJ. Familial amyloidosis, Finnish type: G54A mutation of the gelsolin gene in Finnish families and an unrelated American family. *Genomics* 1992;1:8998-901.
12. Paunio T, Kiuru S, Hongell V, Mustonen E, Syvänen AC, Bengström M et al. Solid-phase minisequencing test reveals Asp187-Asn (G654-A) mutation of gelsolin in all affected individuals with Finnish type of familial amyloidosis. *Genomics* 1992;13:237-239.
13. Makishita H, Ikeda S, Yazaki M, Yamane M, Yomamoto K, Maury CPJ et al. Postmortem pathological findings in a Japanese patient with familial amyloidosis, Finnish type (FAF). *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1996;3:134-139.
14. Kiuru S. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants worldwide. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1998;5:55-66.
15. de la Chapelle A, Tolvanen R, Boysen G, Santavy J, Bleeker-Wagemakers L, Maury CPJ et al. Gelsolin-derived familial amyloidosis caused by asparagine or tyrosine substitution for aspartic acid at residue 187. *Nature Genet* 1992;2:157-160.
16. Maury CPJ, Liljeström M, Boysen G, Törnroth T, de la Chapelle A, Nurmiaho-Lassila EL et al. Danish type gelsolin related amyloidosis: 654G-T mutation is associated with a disease pathogenetically and clinically similar to that caused by the 654G-A mutation (familial amyloidosis of the Finnish type). *J Clin Path* 2000;53:95-99.
17. Maury CPJ, Kere J, Tolvanen R, de la Chapelle A. Homozygosity for the Asn 187 gelsolin mutation in Finnish-type familial amyloidosis is associated with severe renal disease. *Genomics* 1992;13:902-903.
18. Maury CPJ, Nurmiaho-Lassila EL, Rossi H. Amyloid fibril formation in gelsolin-derived amyloidosis. Definition of the amyloidogenic region and evidence of accelerated amyloid formation of mutant Asn-187 and Tyr-187 gelsolin peptides. *Lab Invest* 1994;70:558-564.
19. Isaacson RL, Weeds AG, Fersht AR. Equilibria and kinetics of folding of gelsolin domain 2 and mutants involved in familial amyloidosis-Finnish type. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1999;96:11247-252.
20. Chen CD, Huff ME, Matteason J, Page L, Phillips R, Kelly JW et al. Furin initiates gelsolin familial amyloidosis in the Golgi through a defect in Ca(2+) stabilization. *EMBO J* 2001;20:6277-87.
21. Page LJ, Suk JY, Huff ME, Lim HJ, Venable J, Yates III J et al. Metalloprotease cleavage triggers gelsolin amyloidogenesis. *EMBO J* 2005;24:4124-32.
22. Paunio T, Kangas H, Kalkkinen N, Jalanko A, Peltonen L. Towards understanding the pathogenetic mechanisms in gelsolin-related amyloidosis: in vitro expression reveals an abnormal gelsolin fragment. *Hum Mol Genet* 1996;5:1237-43.
23. Paunio T, Kangas H, Heinonen O, Buc-Caron MH, Robert JJ, Kaasinen S et al. Cells of the neuronal lineage play a major role in the generation of amyloid precursor fragments in gelsolin-related amyloidosis. *J Biol Chem* 1998;273:16319-324.
24. Weeds AG, Gooch J, McLaughlin P, Maury CPJ. Variant plasma gelsolin responsible for familial amyloidosis (Finnish type) has defective actin severing activity. *FEBS Lett* 1993;335:119-123.
25. Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, Danielsson A, Holmgren G, Ronlov PJ. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Int Med* 2003;254:225-235.
26. Drugge U, Holmgren G, Udd B. The first case of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP Met30) in the Finnish population. *Hum Hered* 1992;42:184-188.
27. Zaros C, Genin E, Hellman U, Saporta MA, Languille L, Wadington-Cruz M et al. On the origin of the transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Ann Hum Genet* 2008;72:478-484.
28. Yoshinaga T, Nakazato M, Ikeda S, Ohnishi A. Homozygosity for the transthyretin-Met 30 gene in three Japanese siblings with type I familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology* 1992;42:2045-47.
29. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle&Nerve* 2007;36:411-423.
30. Westermark P, Davey E, Lindbom K, Enqvist S. Subcutaneous fat tissue for diagnosis and studies of systemic amyloidosis. *Acta Histochem* 2006;108:209-213.
31. Maury CPJ. Immunohistochemical localization of amyloid in Finnish hereditary amyloidosis with antibodies to gelsolin peptides. *Lab Invest* 1991;64:400-404.
32. Pettersson T, Konttinen YT, Maury CPJ. Treatment strategies for amyloid A amyloidosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2117-28.
33. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T et al. Liver transplantation for polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am Transpl* 2007;7:2597-2604.
34. Hammarström P, Wiseman RL, Powers ET, Kelly JW. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics. *Science* 2003;299:713-716.
35. Julius RL, Farha OK, Chiang J, Perry LJ, Hawthorne MF. Synthesis and evaluation of transthyretin amyloidosis inhibitors containing carborane pharmacophores. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2007;104:4808-4813.
36. Benson MD, Kluge-Beckerman B, Zeldenerust SR, Siesky AM, Bodenmiller DM, Showalter AD et al. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. *Muscle&Nerve* 2006;33:609-618.
37. Tanaka K, Yamada T, Ohyagi Y, Asahara H, Horiuchi I, Kira JI. Suppression of transthyretin expression by ribozymes: a possible therapy for familial amyloidotic polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2001;183:79-84.



---

# Från hereditära periodiska febersyndrom till autoinflammatoriska sjukdomar

SUSANNA STJERNBERG-SALMELA, ANNAMARI RANKI, LEENA KARENKO OCH TOM PETERSSON

---

De autoinflammatoriska sjukdomarna, tidigare kallade hereditära periodiska febersyndrom, är sällsynta dominant eller recessivt nedärvda tillstånd som karakteriseras av återkommande skov av feber och inflammation. För var och en av de kända autoinflammatoriska sjukdomarna, d.v.s. familjär medelhavsfeber, mevalonatkinasbrist, tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom, kryopyrinassocierade periodiska syndrom, det s.k. PAPA-syndromet och Blaus syndrom, har man kunnat identifiera specifika punktmutationer i en av de gener som styr det ospecifika immunförsvaret. Centrala aktörer i sjukdomarnas patogenes är inflammasomer och proinflammatoriska cytokiner, framför allt interleukin-1 $\beta$ . Sjukdomarna diagnostiseras på basis av den kliniska bilden i kombination med mutationsanalyser. I behandlingen av många av syndromen har cytokininhibitorer använts framgångsrikt. De nya upptäckterna har lett till fördjupade insikter i det ospecifika d.v.s. medfödda immunförsvaret och stimulerat forskningen kring dess roll vid uppkomsten av kroniska inflammatoriska sjukdomar.

## FÖRFATTARNA

MD **Susanna Stjernberg-Salmela** verkar som forskare vid Hud- och allergisjukhuset vid HUCS. Hon disputerade den 29 augusti 2008 med en avhandling om tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS).

Professor **Annamari Ranki** är överläkare vid Hud- och allergisjukhuset vid HUCS. Hennes forskning omfattar rubbningar i immunförsvaret och molekylära förändringar i hudlymfom.

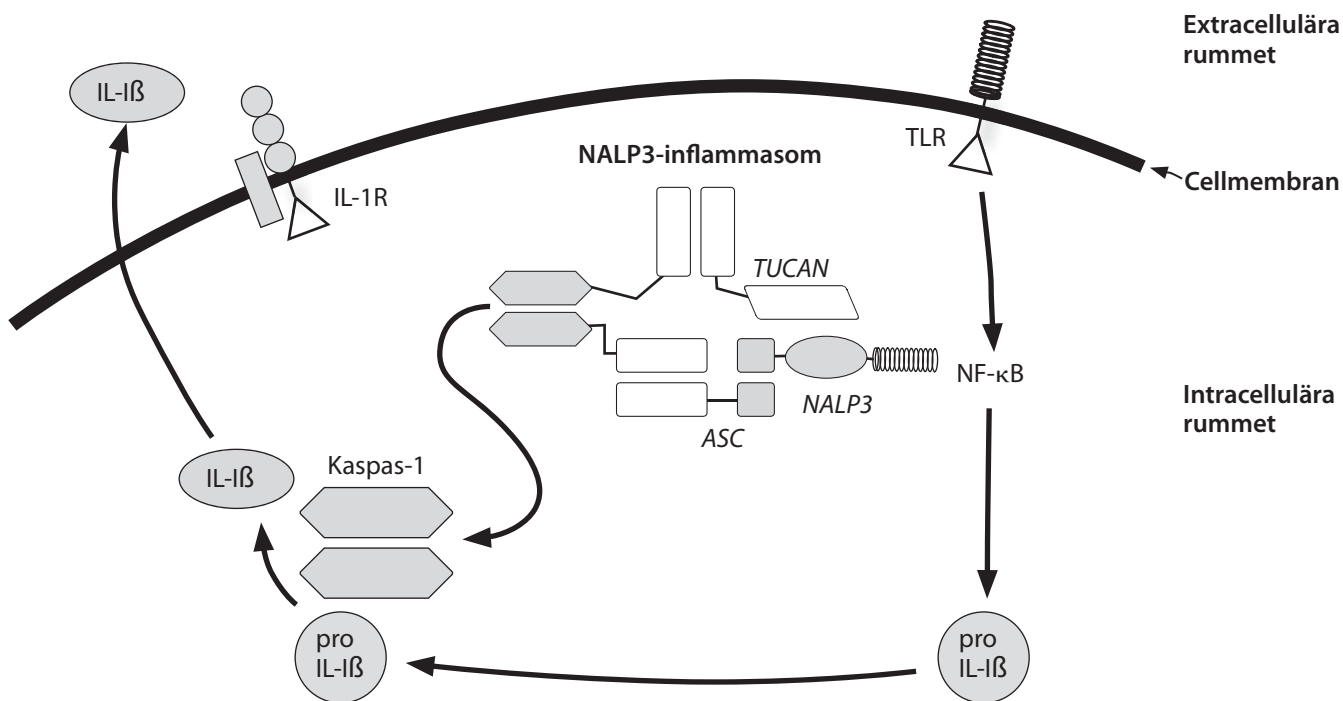
MD, FK **Leena Karenko** verkar som forskare vid Hud- och allergisjukhuset vid HUCS. Hon disputerade år 2007 med en avhandling om kutana T-cellslymfom, som också för närvarande är föremål för hennes huvudsakliga forskningsintresse.

Docent **Tom Pettersson** verkar som klinisk lärare i invärtes medicin och koordinatör för svenska studielinjen vid Helsingfors universitet samt som specialistläkare vid medicinska kliniken vid HUCS. Han främsta forskningsintresse för närvarande är de autoinflammatoriska sjukdomarna.

## Inledning

Feber är det klassiska symtomet vid infektion eller inflammation. En speciell grupp av sjukdomar utgör de återkommande febrarna. Också här kan orsaken visa sig vara en infektion, en cancer eller en reumatisk inflammationssjukdom, men det finns en grupp sällsynta febersjukdomar som uppvisar ett recessivt eller dominant nedärvningsmönster och kännetecknas av feber som kommer och går utan känd infektion eller annan klar anledning. Sjukdomarna har kallats hereditära periodiska febersyndrom (1–4).

Under de senaste tio åren har etiologin till åtta hereditära periodiska febersyndrom kunnat klarläggas i snabb takt. Som orsak till vart och ett av dem har man kunnat påvisa specifika mutationer i en av de gener som deltar i regleringen av det ospecifika immunförsvaret (innate immunity). Upptäckterna ledde till att man präglade ett nytt sjukdomsbegrepp, autoinflammatorisk sjukdom (5). Begreppet gällde först enbart de hereditära periodiska febersyndromen men har sedermera utvidgats och omfattar nu också sjukdomar som inte nedärvs enligt Mendels lagar. Bland dessa



Figur 1. Schematisk bild av NALP3-inflammasomen. NALP3-inflammasomen är ett proteinkomplex som består av NALP3, två adaptorproteiner (bl.a. ASC, se texten) och ett effektorprotein, kaspas-1, som vid aktivering omvandlar pro-IL-1 $\beta$  till aktivt proinflammatoriskt IL-1 $\beta$ . En mutation i NALP3 stimulerar inflammasombildning och -aktivering, vilket resulterar i en inflammatorisk fenotyp, FCAS, MWS eller CINCA. Normalt pyrin har sannolikt en inflammasominhiberande effekt. En orsak till den inflammatoriska fenotypen vid FMF anses vara att denna inhiberande verkan uteblir om pyrinet är muterat. TLR = Toll-like receptor, NF- $\kappa$ B = nuclear factor  $\kappa$ B. Modifierad efter Verma et al. *Arthritis Rheum* 2008;58:888-894.

märks systemisk juvenil idiopatisk artrit, Stills sjukdom hos vuxna, Crohns sjukdom, Behçets sjukdom, recidiverande perikardit, gikt och pseudogikt.

Här behandlas de ärftliga autoinflammatoriska sjukdomarna. Av dem har familjär medelhavsfeber (familial Mediterranean fever, FMF) och mevalonatkinasbrist, som omfattar HIDS (hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome) och mevalonsyrauri, recessiv arvsång. Dominant nedärvs tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAP, kryopyrinassocierade periodiska syndrom (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS), PAPA-syndrom (pyogen steril artrit, pyoderma gangrenosum och akne) och Blaus syndrom. CAPS omfattar familjärt köldautoinflammatoriskt syndrom (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), tidigare kallad familjär köldurtikaria, Muckle-Wells syndrom (MWS) och kroniskt infantilt nerv-, hud- och ledsyndrom (chronic

infantile neurological cutaneous and articular syndrome, CINCA, också känt under namnet neonatal-onset multisystem inflammatory disorder, NOMID).

Gemensamt för alla ärftliga autoinflammatoriska sjukdomar är attacker av hög feber och lokal inflammation såsom peritonit, pleurit, perikardit, artrit, erysipelas- eller urtikarialiknande utslag och konjunktivit. I samband med sjukdomsskoven ses neutrofil leukocytos, hög sänkingsreaktion samt ökning av serumkoncentrationerna av akutfasreaktanter, såsom C-reaktivt protein (CRP), serumamyloid A (SAA), haptoglobin och fibrinogen. Mellan attackerna mår patienterna bra, men mätning av akutfasreaktanter har visat att de inte sällan har en subklinisk inflammation (6, 7). Sjukdomarna saknar fynd som är typiska för de autoimmuna sjukdomarna, d.v.s. autoantikroppar i hög titer och autoreaktiva T-celler. Vilka de faktorer är som utlöser sjukdomsattackerna har förblivit oklart. För många av tillstånden är det typiskt att sjukdomsskoven

---

minskar i frekvens och blir lindrigare med åren.

Till följd av höga koncentrationer av SAA i serum kan alla autoinflammatoriska sjukdomar kompliceras av systemisk amyloidos av typen amyloid A (AA), som kan ge upphov till nefrotiskt syndrom och njurinsufficiens. Amyloidos är den allvarligaste komplikationen till de autoinflammatoriska sjukdomarna och utvecklas oftare i samband med FMF, TRAPS och CAPS än vid HIDS (8).

### Familjär medelhavsfeber

FMF är globalt sett den vanligaste av de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna (9, 10). Sjukdomen påträffas framför allt i östra Medelhavsområdet och är vanlig bland judar, araber, turkar och armenier. Frekvensen bärare av sjukdomsanlaget hos dessa populationer är så hög som 1:3–1:5. Enstaka rapporter har publicerats om FMF i andra populationer, bl.a. hos greker, italienare, belgier, kubaner och japaner, men hos personer av finländskt ursprung har sjukdomen inte diagnostiserats.

FMF debuterar hos två tredjedelar före 5 års ålder och hos 90 procent före 20 års ålder. Utmärkande för sjukdomen är 1–3 dygn långa skov av feber i kombination med inflammation i ett eller flera organ. Den vanligaste manifestationen näst efter feber är peritonit, som ses hos 90 procent av patienterna. Buksmärtan kan påminna om appendicit, och hos många patienter har FMF-diagnosen föregåtts av appendektomi. Eftersom tunica vaginalis är en fortsättning på peritoneum kan sjukdomen yttra sig i akut smärta och svullnad i skrotum. En tredjedel av patienterna får pleurit medan perikardit är ovanligare. Den vanligaste ledmanifestationen är akut monoartrit i knäet, höften eller vristen, men också kronisk och migrerande artrit har beskrivits. I sällsynta fall uppkommer deformiteter i höft- eller knälederna. En erysipelasliknande hudinflammation i underbenen uppfattas som typisk för FMF. Ett ovanligare symptom är långvarig muskelsmärta i benen.

FMF orsakas av en mutation i *MEFV*-genen (*ME*diterranean *Fe*Ver gene) på kromosom 16 (11, 12). Man känner till över 100 olika mutationer i *MEFV*, där de vanligaste är M694V och V726A (13). Mutationerna inträffade troligen redan för 2 500 år sedan. Sammansatta heterozygoter är relativt vanliga. Trots att sjukdomen nedärvs recessivt har en tredjedel av patienterna med FMF bara en identifierbar

mutation. Det är möjligt att andra modifierande gener hos dem kan tillåta uttryck av sjukdomen hos dessa heterozygoter.

*MEFV* kodar för ett protein, pyrin, också benämnt marenostriin, som uttrycks framför allt i neutrofiler och aktiverade monocyter. Normalt pyrin anses spela en central roll i regleringen av det ospecifika immunförsvaret. En av pyrinets uppgifter är att inhibera ett makromolekylärt komplex kallat kryopyrin-inflammasomen (se nedan och Figur 1). Vid mutationer i pyrinet sker en ökad inflammationsbildning som initierar ett händelseförlopp som resulterar i frisättning av det proinflammatoriska cytokinet interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) i aktiv form.

I länder där FMF är vanlig ställs diagnosen utifrån den kliniska bilden. I de nordiska länderna bör möjligheten av FMF beaktas framför allt hos invandrare från trakterna kring östra Medelhavet. Diagnosen kan verifieras med hjälp av DNA-analys, vilket blir aktuellt i synnerhet i länder där prevalensen av FMF är låg.

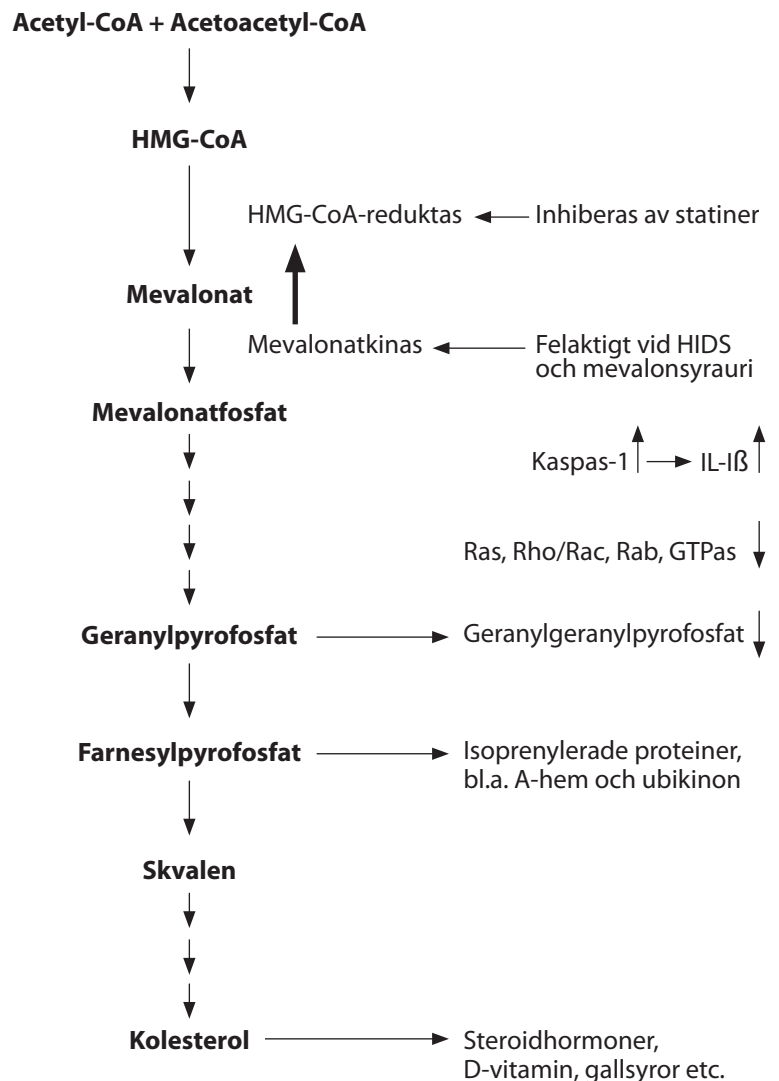
FMF behandlas med kolkicin i profylaktiskt syfte (14). De flesta patienter blir därigenom symtomfria, och risken för amyloidos minskar från 25–40 procent till mindre än 1 procent (15). Behandlingen med kolkicin ska vara livslång. Om kolkicinet inte har effekt är det skäl att i första hand ta reda på följsamhetsproblem. Magbesvär är en relativt vanlig dosberoende biverkning av kolkicin. Kolkicin har ingen effekt på redan utlösta sjukdomsattacker, utan sådana behandlas bäst med antiinflammatoriska analgetika. Vid kronisk artrit ges antireumatisk behandling och i svårbehandlade fall har cytokininhibitorer, främst TNF- och IL-1 hämmare, använts med framgång.

### Mevalonatkinasbrist: HIDS och mevalonsyrauri

HIDS beskrevs 1984 (16) och fick sitt namn av periodisk feber i kombination med höga koncentrationer av IgD i serum. Mevalonsyrauri är en svårare sjukdom som förutom feber och inflammation yttrar sig i mental retardation, neurologiska symptom och dysmorfiska drag. Gemensamt för båda sjukdomarna är brist på enzymet mevalonatkinas. De flesta HIDS-patienter kommer från Nederländerna och Frankrike. Sjukdomen har rapporterats förekomma också i Finland (17).

Symtomen vid HIDS debuterar i allmänhet redan under det första levnadsåret. Skoven av

Figur 2. Mevalonatmetabolismen och kolesterolsyntesen. HIDS och mevalonsyrauri beror på felaktigt mevalonatkinas, varvid mevalonatkoncentrationen ökar och reaktionens slutprodukter minskar. Minskad bildning av geranylgeranylpyrofosfat reducerar syntesen av flera andra proteiner, vilket resulterar i aktivering av kaspas-1 samt omvandling av IL-1 $\beta$  i aktiv form. HMG-CoA = 3-hydroxi-3-metylglutarylkoenzym A.



feber och inflammation varar 3–7 dygn och återkommer i allmänhet med 2–8 veckors intervall. Febern åtföljs ofta av utslag, förstörade lymfkörtlar på halsen, buksmärtor, diarré och artralgi eller artrit. Levern och mjälten kan förstöras och smärtsamma sårnader kan uppkomma i munnen eller på genitalierna. Attackerna kan utlösas av vaccinationer.

HIDS och mevalonsyrauri orsakas av mutationer i mevalonatkinasgenen (*MVK*), som är belägen på kromosom 12 (18, 19). Man känner till över 40 sjukdomsframkallande mutationer. Den vanligaste mutationen i samband med HIDS är V377I, och de flesta patienterna är sammansatta heterozygoter för V377I och någon annan mutation. Mutationerna leder till brist på enzymet mevalonatkinas, som

deltar i syntesen av kolesterol, farnesyl och isoprenoider (Figur 2). Vid mevalonsyrauri minskar aktiviteten av mevalonatkinas till nästan noll, medan den vid HIDS är 1–10 procent av den normala. Följaktligen är koncentrationen av mevalonat mycket hög vid mevalonsyrauri medan den vid HIDS är normal mellan attackerna och ökar endast måttligt under dem.

Man har fört en livlig debatt om huruvida inflammationen vid mevalonatkinasbrist orsakas av en ökning av mevalonat eller en minskning av någon av slutprodukterna. Nyligen kunde man i en elegant serie experiment visa att det är inhibitionen av isoprenoidsyntesen som leder till aktivering av kaspas-1, ett enzym som omvandlar IL-1 $\beta$  i aktiv form (20).

---

Diagnosen HIDS ställs genom mutationsanalys av *MVK*-genen. Vid mevalonsyrauri är de höga koncentrationerna av mevalonat i urinen diagnostiska. Höga koncentrationer av polyklonalt IgD och IgA kan användas för att styrka en misstanke om HIDS, men en normal IgD-koncentration utesluter inte mevalonatkinasbrist. Höga IgD- och IgA-koncentrationer har också påträffats vid andra autoinflammatoriska sjukdomar, bland dem FMF.

För HIDS finns ingen etablerad terapi. Kolkicin, antiinflammatoriska analgetika och glukokortikoider har ingen tydlig effekt. Simvastatin, som inhiberar det enzym som föregår mevalonatkinas i kolesterolsyntesen, HMG-CoA-reduktas, har en viss verkan. TNF- och IL-1-hämmare har gett lindring men erfarenheterna är begränsade.

### Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat syndrom

TRAPS är den vanligaste av de dominant nedärvda autoinflammatoriska sjukdomarna. Sjukdomen gick tidigare under namnet familjär Irlandsfeber (familial Hibernian fever) (21) men fick namnet TRAPS då man år 1999 lyckades klarlägga dess genetiska bakgrund och delvis också dess patogenes (5). I detta sammanhang identifierades de första finländska patienterna med TRAPS. De flesta rapporterade TRAPS-släkter har europeiskt ursprung. Inom de nordiska länderna har TRAPS hittills diagnostiserats hos tre släkter av finländskt ursprung (5, 22, 23) och en släkt av danskt ursprung (24). På 1960-talet beskrevs en familj från norra Sverige som på basis av symtomen och fynden mycket väl kunde ha haft TRAPS (25).

Vid TRAPS varar sjukdomsattackerna i allmänhet flera dagar eller veckor, t.o.m. månader (6). Attackerna börjar i allmänhet i barndomen eller tonåren. Febern åtföljs av serosit, oftast i form av peritonit eller pleurit. Många patienter har ett rodnande makulärt utslag över bålen eller extremiteterna samt migrerande myalgi som följer utslaget. Konjunktivit och periorbitalt ödem är vanliga manifestationer. Smärta i de stora lederna förekommer ofta, artrit mera sällan.

TRAPS orsakas av mutationer i *TNFRSF1A*-genen som kodar för typ 1-TNF-receptorn (7) (*TNFRSF1A*, *TNFR1*, p55 eller *CD120a*) och som är belägen på kromosom 12. Sedan etiologin klarlades genom undersökning av sju olika familjer har mer än 80 sjukdomsfram-

kallande mutationer i *TNFRSF1A* beskrivits (13). Två förändringar, R92Q och P46L, betraktas snarare som polymorfismer än som mutationer men kan ändå vara associerade med lindriga symtom. Mutationer som drabbar cysteinmolekyler är i allmänhet associerade med förhållandevis kraftig inflammation och stor risk för amyloidos.

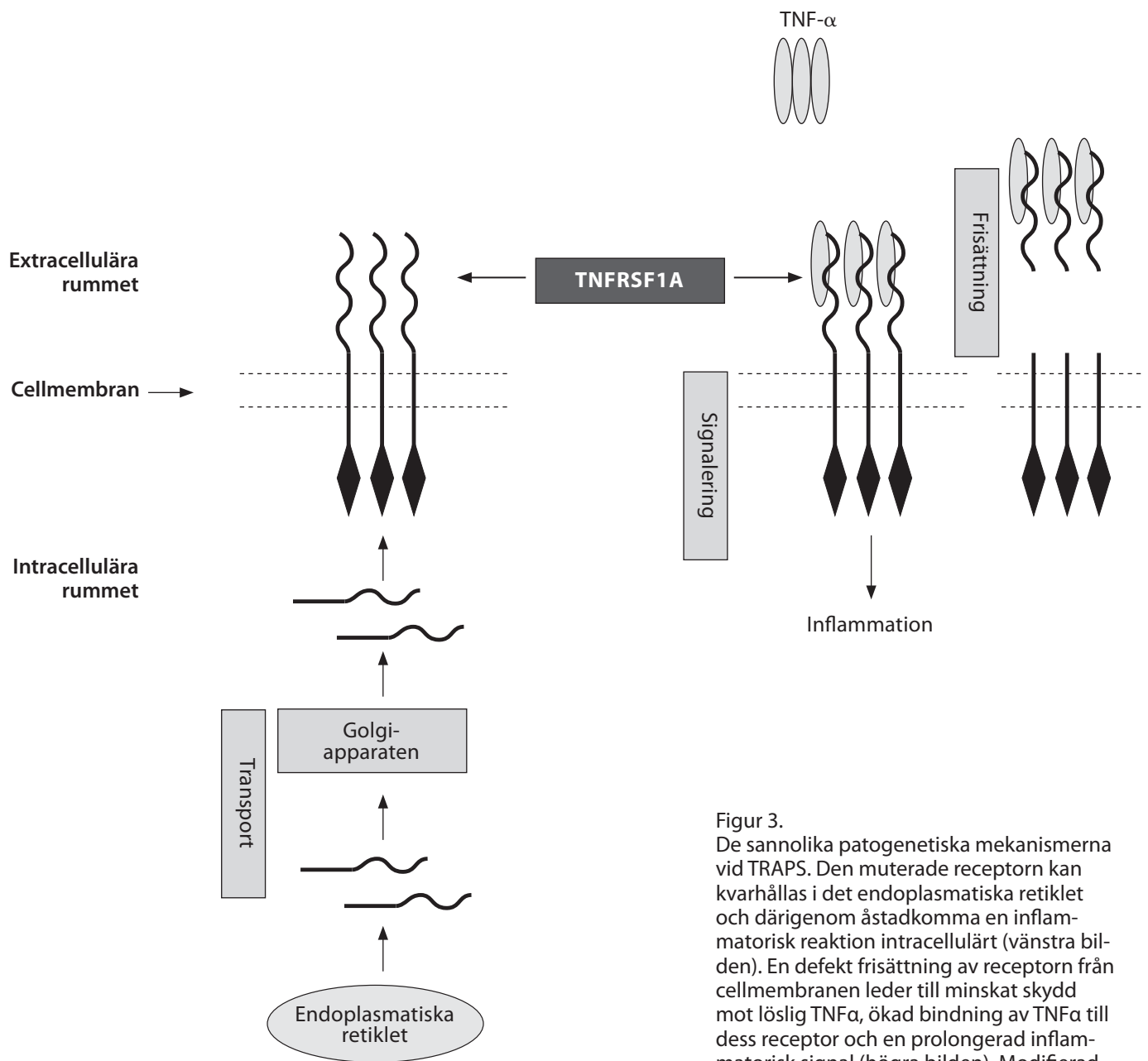
Typ1-TNF-receptorn (*TNFRSF1A*) förekommer på många olika cellers membran och förmedlar TNF:s signaler till cellen. Efter aktivering av receptorn frisätts vanligen dess extracellulära del i blodcirkulationen, där den binder TNF och hindrar dess verkan. Vissa *TNFRSF1A*-mutationer orsakar en bristfällig frisättning av receptorn, vilket leder till låga koncentrationer av cirkulerande TNF-receptor och minskad bindning av TNF. Färska forskningsresultat har visat att TRAPS har en mycket komplicerad patogenes (Figur 3). En teori gör gällande att den muterade receptorn kvarhålls i det endoplasmatiska retiklet och därigenom åstadkommer en intracellulär inflammatorisk reaktion.

Villkoret för att diagnosen TRAPS skall kunna ställas är att man har påvisat en mutation i *TNFRSF1A*. DNA-diagnostiken är krävande eftersom det på den 10 exoner stora genen inte finns någon "hot spot" för mutationerna. Låga serumkoncentrationer av löslig *TNFRSF1A* ses hos många patienter, men inte hos alla. Hur man ska förhålla sig till polymorfismerna R92Q och P46L hos personer med lindriga inflammatoriska symtom är en öppen fråga.

Glukokortikoider har god effekt vid TRAPS men ofta behövs relativt stora doser. Hos vissa patienter lindras symtomen av antiinflammatoriska analgetika. Kolkicin har ingen effekt. TNF-hämmaren etanercept kan lindra symtomen och minska durationen och frekvensen av sjukdomsattackerna (6) samt hindra progressionen av amyloidos, men alla patienter får inte hjälp av etanercept. IL-1-blockad med anakinra har enligt enstaka rapporter gett lovande resultat.

### Våra TRAPS-studier

I originalpublikationen om TRAPS (5) från 1999 ingick bland sju undersökta släkter en finländsk, där vi i samarbete med brittiska och amerikanska forskare påvisade en C88Y-mutation i *TNFRSF1A*. Rapporter om två olika grenar av denna släkt hade publicerats redan 1985 och 1992 (26, 27). Grunden för upptäckten av TRAPS etiologi var en noggrann beskrivning av sjukdomens fenotyp i kom-



Figur 3. De sannolika patogenetiska mekanismerna vid TRAPS. Den muterade receptorn kan kvarhållas i det endoplasmatiska retiklet och därigenom åstadkomma en inflammatorisk reaktion intracellulärt (vänstra bilden). En defekt frisättning av receptorn från cellmembranen leder till minskat skydd mot löslig TNF $\alpha$ , ökad bindning av TNF $\alpha$  till dess receptor och en prolongerad inflammatorisk signal (högra bilden). Modifierad efter (3).

ination med ett internationellt samarbete. Arbetena som ledde till upptäckten av TRAPS utgjorde incitamentet för Susanna Stjernberg-Salmelas doktorsavhandling (28), den första om autoinflammatoriska sjukdomar i de nordiska länderna. I avhandlingen beskrivs två nya

TNFRSF1A-mutationer, F112I och C73R, (22, 23) hos var sin finländska släkt med symptom som stämmer in på TRAPS. Låga koncentrationer av löslig TNFRSF1A i serum uppmättes hos de flesta finländska TRAPS-patienter men också hos några friska släktingar till dem

---

och hos enstaka kontrollpersoner. En mindre frisättning av TNFRSF1A från cellytan än normalt kunde visas hos patienter med C88Y- och F112I- mutationerna, men inte hos dem med C73R-mutationen.

I avhandlingen behandlades ett differentialdiagnostiskt problem. En ung kvinna med TRAPS och akut buk visade sig ha en intraperitoneal abscess, som krävde omedelbar operation (29). Det är tänkbart att ett autoinflammatoriskt syndrom genom att orsaka peritonit och därmed förknippad tarmparalys kan predisponera för akuta komplikationer, såsom abscessbildning.

I en studie av TRAPS patogenes visade Susanna Stjernberg-Salmela att TRAPS-patienter har förändringar i den intracellulära signaleringen. Överraskande nog var aktiviteten av transskriptionsfaktorn NF- $\kappa$ B och proteinkinaset p38 i vita blodkroppar hos nio av tio TRAPS-patienter lägre än hos friska kontrollpersoner (30). Det är möjligt att en defekt reglering av det ospecifika immunförsvaret vid TRAPS utlöser kompensatoriska mekanismer som leder till en hyperinflammatorisk fenotyp.

### Kryopyrinassocierade periodiska syndrom

FCAS, MWS och CINCA betraktades tidigare som tre separata dominant ärftliga sjukdomar, men efter att ha kunnat kopplas till mutationer i samma gen, *CIAS1*, har de sammanförts till en sjukdom, CAPS. De kan betraktas som ett kontinuum där FCAS representerar den lindrigaste formen, MWS en mellanform och CINCA den svåraste formen. De uppvisar många gemensamma symtom, såsom feber, urtikarialiknande utslag och artrit eller artralgi. Överlappande syndrom är vanliga, t.o.m. inom en och samma familj. CAPS har rapporterats framför allt hos släkter av europeiskt ursprung. Ett litet antal finländska patienter med CAPS är kända (31).

FCAS karakteriseras av köldinducerade attacker av feber, urtikaria, artralgi och konjunktivit (32). Symtomen börjar oftast före sex månaders ålder, tenderar att utlösas 2–3 timmar efter köldexposition och varar i allmänhet inte längre än 24 timmar. FCAS skiljer sig från vanlig köldurtikaria där symtomen kommer nästan omedelbart efter köldexpositionen.

MWS, som är ett allvarigare tillstånd än FCAS, karakteriseras av feber, urtikaria, artralgi, och konjunktivit, vilka alla debuterar

i barndomen. Under tonåren utvecklas en progressiv sensorisk-neural hörselskada (33). Feberskoven är i allmänhet mer långdragna (24–72 timmar) än vid FCAS och utlöses inte av köldexposition.

Vid CINCA, det svåraste CAPS-syndromet, är symtomen mer ihållande och fluktuerar till sin intensitet (34). De huvudsakliga manifestationerna är feber samt hud-, nerv- och ledsymtom. Urtikaria utvecklas i allmänhet redan i spädbarnsåldern. Bland neurologiska symtom märks kronisk aseptisk meningit, papillödem med nervus opticus-atrofi, epileptiska anfall, hjärnatrofi, mental retardation och sensorisk-neural hörselskada. Många patienter med CINCA utvecklar en bilateral deformerande artropati till följd av överväxt av epifyserna i de långa rörbenen. Uveit samt förstörd mjälte och lever är inte ovanliga manifestationer. Avstannad växt och minskad fertilitet är vanligt. Ungefär 20 procent av CINCA-patienterna når aldrig vuxen ålder.

Alla tre sjukdomarna orsakas av en mutation i *CIAS1*-genen (*Cold-Induced Auto-inflammatory Syndrome 1*), som också är känd under namnen *NALP3* och *PYPAF1* (35–37). Genen befinner sig på kromosom 1. För närvarande känner man till över 50 sjukdomsframkallande mutationer i *CIAS1*. Vissa av mutationerna är kopplade till antingen FCAS, MWS eller CINCA, men någon konsekvent överensstämmelse mellan mutation och klinisk bild finns inte. *CIAS1* kodar för ett protein, kryopyrin, som främst uttrycks i neutrofiler, monocyter och kondrocyter. Kryopyrin bildar ett multiproteinkomplex som går under namnet kryopyrininflammasomen (*NALP3*-inflammasomen, Figur 1). En typisk inflammasom består av ett sensorprotein (såsom NLR, nod-like receptor), ett adaptorprotein (såsom ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, CARD) och ett effektorprotein, d.v.s. ett kaspas som aktiverar proinflammatoriska cytokiner. Mutationer i kryopyrinet stimulerar inflammasombildningen, varigenom enzymet kaspas-1 aktiveras och omvandlar IL-1 $\beta$  i aktiv form.

Diagnosen ställs utifrån den kliniska bilden och verifieras med mutationsanalys. Hos alla patienter med en CAPS-fenotyp har man emellertid inte kunnat visa en mutation i *CIAS1*.

Fram till helt nyligen fanns det ingen effektiv behandling för CAPS. Under de senaste åren har många forskare rapporterat en synnerligen god effekt av IL-1-blockeraren anakinra.

---

Behandling med anakinra har t.o.m. visats förbättra hörseln hos patienter med MWS och CINCA samt förebygga symtomen vid FCAS (38, 39).

### **PAPA-syndromet**

PAPA är en autosomt dominant nedärvd sjukdom som karakteriseras av pyogen artrit, pyoderma gangrenosum och akne. De flesta rapporter har kommit från Nordamerika (40). Sjukdomen börjar i allmänhet med oligoartrit i barndomen. I puberteten utvecklas akne som ofta är svår och cystisk. Sjukdomen orsakas av mutationer i den gen på kromosom 15 som kodar för proteinet proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1 (PSTPIP1) också känt under namnet CD2-binding protein 1 (CD2BP1) (41). CD2BP1-proteinet binder sig till pyrin, d.v.s. det protein som är felaktigt vid FMF, och kan sannolikt därigenom orsaka inflammation genom samma mekanismer som vid FMF (42). Diagnosen ställs utifrån kliniska kriterier och kan verifieras med DNA-analys. Glukokortikoider har endast en partiell effekt. Enstaka fallbeskrivningar antyder en rätt god effekt av IL-1-hämmare.

### **Blaus syndrom**

Blaus syndrom är en dominant ärftlig sjukdom som karakteriseras av granulomatös artrit, uveit och dermatit. Kamptodaktyli, d.v.s. flexionskontrakturer av ett eller flera fingrar, kan utvecklas (43). Uveit är ofta det svåraste problemet. Sjukdomen påminner mycket om sarkoidos i barndomen. Blaus syndrom har rapporterats främst i Tyskland och Frankrike.

Blaus syndrom orsakas av en mutation i *CARD15*-genen (också känd under namnet *NOD2*) på kromosom 16 (44). Det är av stort intresse att mutationer på ett annat ställe i samma gen ökar benägenheten för Crohns sjukdom, vilken liksom Blaus syndrom karakteriseras av en granulomatös inflammation. Inflammationen uppkommer troligen genom att mutationerna påverkar proteiner som reglerar apoptos och NF- $\kappa$ B-aktivering. Diagnosen ställs utifrån kliniska fynd och kan verifieras med genetisk analys. Glukokortikoider och TNF-hämmare har använts med partiell framgång.

### **Diagnostik och differentialdiagnostik**

Eftersom de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna är sällsynta finns det inga skäl att påbörja diagnostiska utredningar av dem utan kvalificerade misstankar på kliniska grunder. Tillstånden bör beaktas hos patienter med återkommande feber och lokaliserad inflammation såsom peritonit, pleurit, perikardit, konjunktivit, artrit eller hudinflammation. Symtomen debuterar i allmänhet redan i barndomen, tonåren eller den tidiga vuxenåldern men kan också börja senare i livet. Diagnosen styrks av likadana eller liknande symptom hos släktingar, men på grund av ofullständig penetrans av sjukdomsgenen kan släktanamnesen vara negativ också vid dominant ärftlig sjukdom.

En grundförutsättning för att det skall finnas anledning att påbörja diagnostiska utredningar med tanke på autoinflammatoriska sjukdomar är att man i ett symptomatiskt skede kan påvisa en akutfasreaktion genom mätning av t.ex. CRP i serum. Ett normalt CRP-värde under sjukdomsattackerna utesluter i praktiken de autoinflammatoriska sjukdomarna.

Spekret av differentialdiagnostiska tillstånd är naturligtvis synnerligen brett och omfattar ett stort antal polygena och multifaktoriella sjukdomar. Framför allt bör infektioner, cancer och reumatiska inflammationssjukdomar beaktas. Återkommande feber kan orsakas av bl.a. malaria, brucellos och borrelios, Hodgkin-lymfom, non-Hodgkin-lymfom och leukemier samt systemisk lupus erythematosus och vaskuliter. De autoinflammatoriska sjukdomarna påminner mycket om systemisk juvenil idiopatisk artrit och Stills sjukdom hos vuxna men saknar den för dessa sjukdomar typiska faryngiten och de exceptionellt höga ferritinhaltarna i serum. Cyklisk neutropeni manifesterar sig i infektioner som återkommer regelbundet med 21 dygns intervall. PFAPA-syndromet (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and tender cervical adenitis) är en pediatrik sjukdom som karakteriseras av månatlig feber i ungefär fyra dygn (45). Diagnosen baserar sig på kliniska fynd och stöds av en snabb respons på glukokortikoider. Vid kronisk återkommande multifokal osteomyelit är huvudsymtomen feber och icke-bakteriell osteomyelit. Behçets sjukdom, som framför allt förekommer hos populationer längs den gamla Sidenvägen, karakteriseras främst av sårnader i mun och genitalier, follikulit, knölros och uveit. Schnitzlers syndrom utmärks av återkommande feber, urtikaria och en M-komponent av IgM-typ i serum.



Tabell 1.  
Sammanställning av hereditära autoinflammatoriska sjukdomar och deras särdrag.

| Auto-inflammatorisk sjukdom | Muterad gen Lokalisation | Klinisk bild  | Attackernas duration    | Särdrag  | Behandling   |
|-----------------------------|--------------------------|---|-------------------------|--|--|
| FMF                         | <i>MEFV</i><br>16p13     | Feber, buksmärta, monoartrit, muskelvärk, erysipelasliknande hudutslag, amyloidos                     | 2–3 dygn                | Etnisk bakgrund: judisk (företrädesvis sefardisk), arabisk, turkisk eller armenisk                     | Kolkicin; eventuellt anakinra, etanercept eller infliximab                             |
| HIDS                        | <i>MVK</i><br>12q24      | Feber, buksmärta, oligoartrit, makulopapulärt hudutslag, lymfadenopati                                | 3–8 dygn                | Lymfadenopati, förhöjda koncentrationer av mevalonat i urinen under attackerna, ofta förhöjt serum-IgD | Antiinflammatoriska analgetika, eventuellt glukokortikoider, etanercept eller anakinra |
| TRAPS                       | <i>TNFRSF1A</i><br>12p13 | Feber, buksmärta, muskel- och ledvärk, konjunktivit, periorbitalt ödem, pleurit, migrerande hudutslag | Flera dygn till månader | Periorbitalt ödem, muskelvärk, migrerande hudutslag  | Glukokortikoider, etanercept; anakinra   |
| FCAS/FCU                    | <i>CIAS1</i><br>1q44     | Feber, urtikaria, ledvärk, huvudvärk, konjunktivit  | 1–2 dygn                | Attackerna utlöses av kyla   | Antiinflammatoriska analgetika, eventuellt glukokortikoider eller anakinra             |
| MWS                         | <i>CIAS1</i><br>1q44     | Feber, urtikaria, sensorisk-neural dövhet, ledvärk, lymfadenopati, amyloidos (25 %)                   | 2–3 dygn                | Sensorisk-neural dövhet  | Anakinra, glukokortikoider, antiinflammatoriska analgetika                             |
| CINCA/NOMID                 | <i>CIAS1</i><br>1q44     | Feber, migrerande hudutslag, kronisk aseptisk meningit, synskador, mental retardation                 | Kontinuerliga           | Neurologiska fynd, leddeformiteter   | Anakinra eller glukokortikoider i stora doser  |

*MEFV* = Mediterranean fever gene  
*MVK* = mevalonate kinase gene  
*CIAS1* = cold-induced autoinflammatory syndrome-1 gene  
*TNFRSF1A* = tumour necrosis factor receptor superfamily type 1A gene  
 FMF = familial Mediterranean fever  
 HIDS = hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome

TRAPS = tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome  
 IgD = immunoglobulin D  
 FCAS = familial cold autoinflammatory syndrome = FCU = familial cold urticaria  
 MWS = Muckle-Wells syndrom  
 CINCA = chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome = NOMID = neonatal-onset multisystem inflammatory disorder

---

## Till slut

Upptäckten av de molekylära mekanismerna vid de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna har lett till fördjupade insikter i hur det ospecifika immunförsvaret regleras. I fråga om FMF och CAPS ledde positionell kloning till upptäckten av nya gener och proteiner som reglerar cytokinproduktion samt aktiveringen av NF- $\kappa$ B. De gener som orsakar HIDS och PAPA-syndromet var redan tidigare kända, och kopplingen till hereditära periodiska febersyndrom kom som en stor överraskning. Även om man kände till att genen för TNFRSF1A spelade en roll vid inflammatoriska reaktioner, har kopplingen till TRAPS i hög grad fördjupat kunskapen om hur inflammationer uppkommer och regleras. Att Blaus syndrom orsakas av mutationer i en gen som också har betydelse för uppkomsten av Crohns sjukdom har väckt stort intresse. Det är att räkna med att ett fortsatt studium av de autoinflammatoriska sjukdomarna kommer att stimulera forskningen i långt vanligare inflammatoriska sjukdomar än dessa sällsynta men fascinerande tillstånd.

För de enskilda patienterna har den förbättrade diagnostiken haft en avgörande betydelse. Innan molekylär diagnostik var möjlig utsattes patienterna för omfattande undersökningar, långa antibiotikakurer och t.o.m. onödiga operationer. Diagnosen förblev okänd. Nu kan inte bara en specifik diagnos ställas utan också i många fall en effektiv inflammationsdämpande behandling sättas in. Att karakteriseringen av de autoinflammatoriska sjukdomarna sammanfaller med de senaste årens storartade utveckling av läkemedel som inhiberar och modulerar de proinflammatoriska cytokinerna är måhända ingen tillfällighet.

## Tack

Författarna önskar tacka Finska Läkarsällskapet för forskningsunderstöd, bl.a. ett doktorandstipendium till TP för SS-S.

MD Susanna Stjernberg Salmela  
Hud- och allergisjukhuset,  
Helsingfors universitetscentralsjukhus  
susanna.stjernberg@helsinki.fi

Professor, överläkare Annamari Ranki  
Hud- och allergisjukhuset  
Helsingfors universitetscentralsjukhus  
annamari.ranki@helsinki.fi

MD, FK Leena Karenko  
Hud- och allergisjukhuset  
Helsingfors universitetscentralsjukhus  
leena.p.karenko@hus.fi

Docent Tom Pettersson  
Forsknings- och utvecklingsenheten för medicinsk utbildning  
Helsingfors universitet  
och  
Medicinska kliniken  
Helsingfors universitetscentralsjukhus  
PB 340  
Haartmansgatan 4  
00029 HUS  
tom.pettersson@hus.fi

## Referenser

1. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345:1748–57.
2. Ström H, Febrar I. *Reumatologi*, red. Klareskog L, Saxne T, Enman Y. Studentlitteratur, Lund 2005, ss. 217–225.
3. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:586–599.
4. Ryan JG, Goldbach-Mansky R. The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:66–75.
5. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133–144.
6. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine* 2002;81:349–368.
7. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of *MEFV* mutations. *Rheumatology* 2006;45:4265–7.
8. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN et al. Association of mutations in the *NALP3/CIAS1/PYPAF1* gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2445–52. Erratum in *Arthritis Rheum* 2002;46:3389.
9. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;22:1–21.
10. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659–664.
11. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797–807.
12. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31.
13. INFEVERS database. URL: [fmf.igh.cnrs.fr/infervers](http://fmf.igh.cnrs.fr/infervers)
14. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;87:1302.
15. Zemer D, Pras M, Sohar E et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314:1001–5.
16. van der Meer JWM, Vossen JM, Radl J et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever. A new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087–90.
17. Korppi M, Korhonen J, Lindström K et al., Geneettinen kuume – konsultaatio verkossa, mutaatio kirjokuossa. *Duodecim* 2003;119:1567–71.
18. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999;22:178–181.
19. Houten SM, Kuis W, Duran M et al. Mutations in *MVK*, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:175–177.
20. Kuijk LM, Beekman JM, Koster J et al. HMG-CoA reductase inhibition induces IL-1beta release through Rac1/PI3K/PKB-dependent caspase-1 activation. *Blood* 2008;112:3563–73.
21. Williamson LM, Hull D, Mehta R et al. Familial Hibernian fever. *Q J Med* 1982;51:469–480.
22. Nevala H, Karenko L, Stjernberg S et al. A novel mutation in the third extracellular domain of the tumor necrosis factor receptor 1 in a Finnish family with autosomal-dominant recurrent fever. *Arthritis Rheum* 2002;46:1061–6.
23. Stjernberg-Salmela S, Pettersson T, Karenko L et al. A novel tumour necrosis factor receptor mutation in a Finnish family with periodic fever syndrome. *Scand J Rheumatol* 2004;33:140–144.
24. Weyhreter H, Schwartz M, Kristensen TD et al. A new mutation causing autosomal dominant periodic fever syndrome in a Danish family. *J Pediatr* 2003;142:191–193.
25. Bergman F, Warmenius S. Familial perireticular amyloidosis in a Swedish family. *Am J Med* 1968;45:601–606.
26. Välimäki M, Anttila PM, Pentikäinen PJ et al. Välimerenkuumetta Itämeren rannalla? *Duodecim* 1985;101:2428–432.
27. Karenko L, Roberts P, Pettersson T. Autosomal dominant “Mediterranean fever” in a Finnish family. *J Intern Med* 1992;232:365–369.
28. Sjernberg-Salmela S. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Identification of novel TNFRSF1A mutations and intracellular signalling defects. Thesis. Helsinki University Press, Helsinki 2008.
29. Stjernberg-Salmela S, Kivisaari A, Puolakkainen P et al. Intra-abdominal abscess in a patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome. *J Intern Med* 2006;259:209–213.
30. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L et al. Low TNF-induced NF- $\kappa$ B and p38 phosphorylation levels in leukocytes in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Submitted.
31. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:79–83.
32. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;66:57–68.
33. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with an unusual family history. *JAMA* 1940; 114:1067–8.
34. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962;31:235–248.
35. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:501–505.
36. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in *CIAS1*, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002;71:198–203.
37. Aksentijevich I, Putnam CD, Remmers EF et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies. Novel *CIAS1* mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007;56:1275–85.
38. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607–612.
39. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ et al. Neonatal-onset multi-system inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581–592.
40. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:611–615.
41. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE et al. Mutations in *CD2BP1* disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961–969.
42. Shoham NG, Centola M, Mansfield E et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13501–6.
43. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr* 1985;107:689–693.
44. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M et al. *CARD15* mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29:19–20.
45. Padeh S, Breznik N, Zemer D et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98–101.

---

# Enad internationell front för att besegra en sällsynt sjukdom – exemplet Huntingtons sjukdom, European Huntington's Network

MAARIT PEIPPO, MARJATTA SIPPONEN, MARLEEN R. VAN WALSEM OCH JAAKKO IGNATIUS

---

Huntingtons sjukdom är en autosomt dominant ärftlig neurodegenerativ sjukdom. Trots att sjukdomens molekyärgenetiska bakgrund, dvs. en mutation som orsakar förlängning av en repetitiv sekvens i genen *IT15*, klargjordes redan 1993, har man inte funnit någon kurativ eller ens lindrande behandling. Sjukdomen inverkar på ett genomgripande sätt på de insjuknade och på personer med risk att insjukna samt på deras närmaste. Med både biologisk och klinisk kunskap om sjukdomsprocessen är det möjligt att komma åt dess grundläggande mekanismer och utveckla behandlingsmetoder. Vid sällsynta sjukdomar är det ett stort praktiskt problem att samla ett tillräckligt stort och välkaraktäriserat forskningsmaterial för att nå effektiva resultat. År 2003 startades det europeiska samarbetsprojektet European Huntington Disease Network (EHDN) och dess kärnforskningsprojekt REGISTRY. Projekten syftar till att finna en behandling för Huntingtons sjukdom och att göra livet allsidigt lättare för patienterna och deras närstående. Alla som berörs av Huntingtons sjukdom deltar: forskare, kliniker, skötare, terapeuter och medlemmar i patientorganisationerna. Målet är att samla ett material som omfattar minst 10 000 försökspersoner. Med början år 2005 har projektet så småningom kommit i gång i Finland, och fram till slutet av innevarande år finns fem forskningsställen (neurologiska kliniken vid ÅUCS, Parkinson-förbundets specialkompetenscentrum Suvituuli, Väestöliittos genetiska klinik, avdelningen Gullåsen vid Ålands social- och hälsoförvaltning och neurologiska kliniken vid Kuopio universitetssjukhus). Vi beskriver EHDN:s och REGISTRY:s europeiska verksamhetsmodell och hur den har genomförts samt det nuvarande finländska deltagandet.

## Inledning

Huntingtons sjukdom (HD) är en autosomt dominant, ärftlig, obotlig neurodegenerativ sjukdom, som vanligen bryter ut i vuxen ålder och som förkortar livslängden. Den biokemiska bakgrunden är att huntingtinproteinets N-terminala polyglutaminområde förlängs och proteinet klumpar ihop sig i nervcellen. Processen har samband med många intracellulära molekyinteraktionskedjor, där verksamheten störs (1). Ända sedan den kliniska beskrivningen av HD från 1872 (2), som redan omfattade sjukdomens väsentliga drag, fram till upptäckten av den sjukdomsalstrande genmutationen 1993 (3), har man

på många fronter strävat efter att övervinna sjukdomen.

Under de senaste decennierna har man arbetat främst med Huntington-patientföreningarna. Den första av dessa var Committee to Combat Huntington's Disease, som grundades 1967 av Marjorie Guthrie, änka till den amerikanska folksångaren Woody Guthrie som led av HD. Redan då uppställdes som mål både att hjälpa och stödja HD-familjer och att göra sjukdomen känd samt att främja vetenskaplig forskning om den. I nära samarbete med lekmanorganisationen The Hereditary Disease Foundation lyckades engelska och amerikanska forskargrupper först lokalisera

och sedan identifiera den sjukdomsalstrande mutationen i genen *IT15*, med hjälp av en stor släkt från Venezuela som kunde härledas till en enda stamförfader (2). Efter det öppnades möjligheter bl.a. till prediktiv gentestning. Praxis för testningen har utvecklats tillsammans med lekmanorganisationerna. För dem som vid gentestet visar sig vara bärare kan man dock inte erbjuda någonting som förändrar sjukdomsprognosen, och testet anger inte heller tidpunkten för insjuknandet på ett sätt som är meningsfullt för individen. Dessutom har testresultatet stor betydelse för den undersökta anhörigas, barns, syskons och makas eller makes liv (4, 5).

Man lyckades upptäcka mutationen som orsakar Huntingtons sjukdom genom nära samarbete mellan forskare, kliniker och patientorganisationer. Genom att utvidga fältet och fortsätta ett allt närmare samarbete mellan dessa grupper vill EHDN (6) målmedvetet arbeta för att slutgiltigt besegra Huntingtons sjukdom. Redan under vägen mot sitt mål verkar nätverket för att på ett mångsidigt sätt underlätta Huntingtonpatienternas och deras anhörigas liv.

Huntingtons sjukdom är överallt sällsynt; prevalensen är ca 10:100 000 (7). Därför är det besvärligt och förknippat med många praktiska svårigheter att sammanställa ett så

stort material som behövs för forskningsprocessens många faser, inte minst på grund av skillnader i språk och kultur. Flera försöksdjursmodeller för HD har nog utvecklats, men framtida kliniska behandlingsstudier och behandlingsrekommendationerna grundas på resultat av forskning på människor. I denna artikel beskriver vi EHDN:s organisation och metoder samt dess kärnforskningsprojekt REGISTRY:s lösningsmodell för att uppnå målet. Modellen kan ge idéer för projekt med syftet att övervinna andra motsvarande sjukdomar.

### EHDN:s mål, organisation och arbetsredskap

Vid EHDN:s generalförsamling i Blankenberg i Belgien år 2006 godkändes ett grundfördrag (Constitution), med vilket nätverket efter tre års verksamhet officiellt blev en oberoende organisation som inte strävar efter ekonomisk vinning. Man slog fast att EHDN:s mål är att öka kunskapen om HD genom att stödja vetenskapliga och kliniska strävanden att utveckla och i praktiken utpröva behandlingsmetoder för att förbättra HD-patienternas livskvalitet. Det slutliga målet är en kurativ behandling för HD. EHDN utvecklar hela tiden ett verkligt nätverk som sänker samarbetströskeln mellan expertis, HD-patienter och deras anhöriga och där alla parter har rätt att föreslå, genomföra och publicera undersökningar. Globalt sett samarbetar EHDN intensivt med HD-forskare och främjar bildandet av samarbetsprojekt.

EHDN finansieras av den amerikanska filantropiska stiftelsen High Q Foundation (8), som har ägnat sig åt att finna kurativ behandling för HD. EHDN:s organisation visas i Figur 1. EHDN:s viktigaste organ är styrelsen (Executive Committee, EC) och den rådgivande vetenskapliga och bioetiska kommittén (Scientific and Bioethics Advisory Committee, SBAC). Styrelsen består av flera ordinarie medlemmar av EHDN, representanter för stiftelsen High Q Foundation och för patientorganisationerna samt två administrativa tjänstemannamedlemmar (ex officio). Den vetenskapliga och bioetiska kommittén består av ordinarie medlemmar av EHDN, och dess uppgift är att främja forskningsprojekt genom att verka som rådgivare i vetenskapliga och bioetiska frågor. EHDN:s koordineringscentrum (Central Coordination) finns i Ulm i Tyskland. Det sköter dagliga

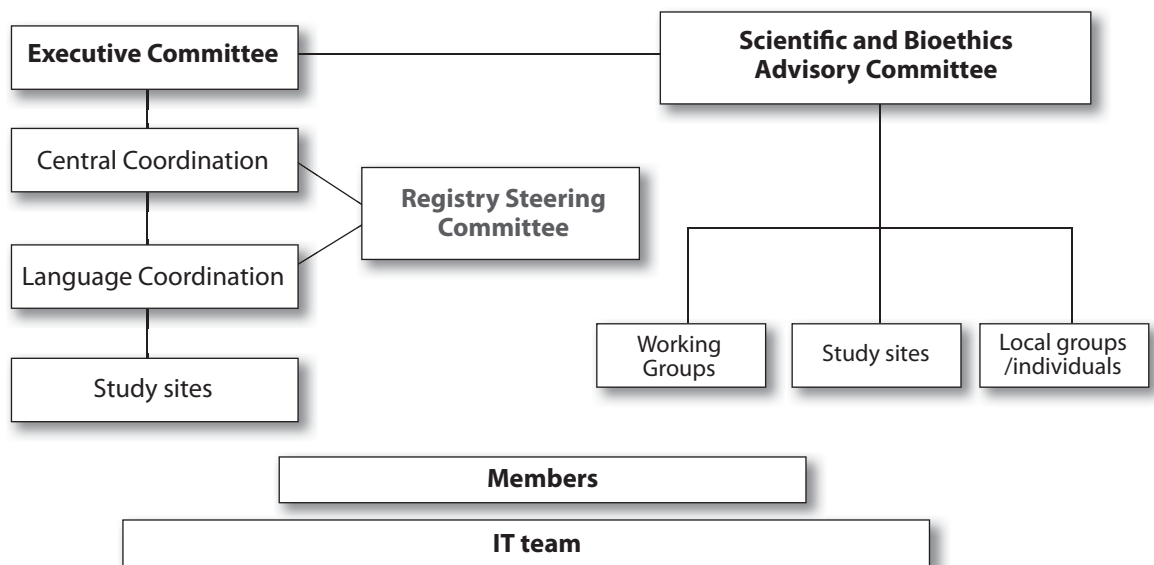
#### FÖRFATTARNA

**ML Maarit Peippo** är specialläkare i barnsjukdomar och genetik. Hon är verksam vid Väestöliittos genetiska klinik.

**Marjatta Sipponen** är sjuksköterska, specialiserad i medicinsk genetik, vid Väestöliittos genetiska klinik.

**Marleen R. van Walsem** är neuropsykolog och är verksam som nordisk språkkoordinator vid EHDN, stationerad vid Centret för sällsynta sjukdomar vid Rikshospitalet i Oslo.

MKD, docent **Jaakko Ignatius** är specialläkare i genetik och klinisk neurofysiologi och verkar som överläkare vid Uleåborgs universitetscentralsjukhus genetiska klinik samt innehar en bitjänst som professor vid Uleåborgs universitet.



Figur 1. Schema över EHDN:s organisation.  
IT-team = den grupp som ansvarar för dataförbindelser och datorprogram.

Tabell I.  
EHSN:s arbetsgrupper.  
Se även <https://www.euro-hd.net/html/network/groups>.

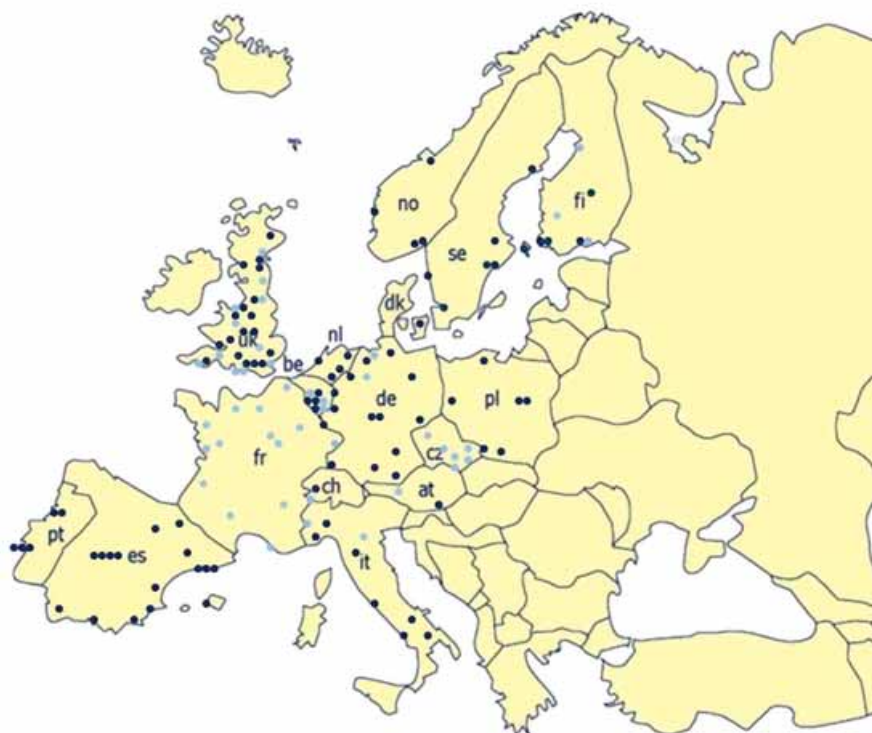
- 
- Beteendefenotyp
  - Biologiska modifierare
  - Biomarkörer
  - Hjärn- och vävnadslagring
  - Kognitiv fenotyp
  - Funktionsförmåga
  - Genetiska modifierare
  - Genetestning och genetisk rådgivning
  - Hälsoekonomi
  - Bildundersökningar
  - Juvenil Huntingtons sjukdom
  - Motorisk fenotyp
  - Neuroprotektiv behandling
  - Fysioterapi
  - Livskvalitet
  - Behandlingspraxis
  - Kirurgisk handläggning
  - Symtomatisk forskning och behandling
- 

rutiner, utvecklar och upprätthåller informationstekniken samt sköter bokföringen. För det praktiska arbetet är EHDN indelat i tio språkområdescentrer (Language Area Coordination Centers). Arbetet vid dessa sköts av språkområdeskoordinatorer, vilka leds från koordineringscentralen.

Det finns tolv språkköordinatorer med uppgiften att avlägsna språkmurarna mellan EHDN:s deltagarländer. De har varierande utbildning (till exempel psykolog, sjukskötare, neurolog o.s.v.), men de förenas av ett intresse för HD. Förutom flytande engelska behärskar alla något eller några andra europeiska språk på modersmålsnivå. Språkköordinatorerna utgör en förenande länk mellan EHDN, det vetenskapliga samfundet, läkare, HD-familjer och lekmän. De verkar i nära samarbete med sitt språkområdes deltagarländers vetenskapliga chefer (scientific supervisor). Chefen som är medlem i EHDN är Huntingtonexpert och vanligen också medlem i både EHDN:s styrelse och vetenskapliga och bioetiska kommittén eller REGISTRY:s styrkommitté.

Språkköordinatorerna svarar för till exempel tillståndprocessen för att få etiska tillstånd, för att starta lokala forskningscentrum (study site) och för datakommunikationstjänsterna. De översätter blanketter och andra dokument till sitt modersmål och gör det möjligt för fors-

Figur 2.  
EHDN:s lokala forskningscentra i Europa.



kare, kliniker och lekmän att kommunicera på sitt modersmål. De ordnar möten mellan de lokala forskarna och sörjer för ett nära samarbete med Huntingtonpatientföreningarna. Det lokala forskningscentret är vanligen en universitetsklirik där många HD-patienter följs upp och där forskningsarbete är rutin. För närvarande finns 116 lokala forskningscentra i 16 olika länder (Figur 2).

Arbetsgrupperna (Working Group) är ett viktigt tvärvetenskapligt arbetsredskap för EHDN, som arbetar intensivt med ett klart definierat ämne för att uppnå ett visst mål. Det finns 18 arbetsgrupper (Tabell I). Arbetsgrupperna har en koordinator och jämställda experter som alla är medlemmar av EHDN.

Varje europeisk expert eller lekman som aktivt deltar i HD-forskningen har möjlighet att bli ordinarie röstberättigad medlem av EHDN. Det är lätt att ansöka om medlemskap via EHDN:s webbplats (6).

## REGISTRY

REGISTRY är EHDN:s kärnforskningsprojekt. Det är en noggrann observationsundersökning som strävar efter att klarlägga HD:s utvecklingsprocess både kliniskt och biologiskt. Målet är att fram till 2010 samla in ett material på 10 000 försökspersoner

samt en kontrollgrupp, som uppföljs årligen från sjukdomens presymtomatiska skede till dess slutraka. Deltagarna krypteras, d.v.s. var och en får en enkelriktad kod och bara det forskningscentrum som har registrerat deltagarens uppgifter kan öppna koden. Vid varje besök upptas en noggrann anamnes, görs en standardiserad klinisk undersökning samt tas blod- och urinprov. Dessa biologiska prov lagras centraliserat på BioRep i Milano. Denna ISO 9001/2000-certifierade service erbjuder en säker lagring av biologiska prov. BioRep har ett samarbetsavtal med Coriell Institute of Medical Research, som är en mycket ansedd cellinjebank i USA. De kliniska uppgifterna lagras i realtid i en databas via en webbplats avsedd för nätverkets forskare (Figur 3). Forskarna grundutbildas samt repetitions- och vidareutbildas årligen för att både tolkningen och registreringen av observationerna ska vara enhetlig oberoende av forskningscentrum.

Övervakningen av REGISTRY är noggrann. Riktighetskontrollen av uppgifterna börjar då internetblanketterna fylls i genom att man kontrollerar att fakta är trovärdiga. Dessutom kontrollerar språkkoordinatorerna för varje deltagares del att källorna är sanningsenliga och att uppgifterna har matats in korrekt, både i realtid och vid besöken på forskningscentret.



EUROPEAN HD REGISTRY  
HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE '99 - MOTOR ASSESSMENT

Tutkimuspaikka:

Tutkija:

Potilas:

Date data obtained:

D D M M Y Y Y Y

Kaikki lomakkeet tulee täyttää. Merkitse U mikäli tietoa ei ole saatavissa. Merkitse N mikäli tieto ei ole käytettävissä.

### General

Motor score:

### Motor Assessment

Ocular pursuit:

- 0 = complete (normal)
- 1 = jerky movement
- 2 = interrupted pursuits/full range
- 3 = incomplete range
- 4 = cannot pursue

Horizontal Vertical

Saccade initiation:

- 0 = normal
- 1 = increased latency only
- 2 = suppressible blinks or head movements to initiate
- 3 = unsuppressable head movements
- 4 = cannot initiate saccades

Horizontal Vertical

Saccade velocity:

- 0 = normal
- 1 = mild slowing
- 2 = moderate slowing
- 3 = severely slow, full range
- 4 = incomplete range

Horizontal Vertical

Figur 3.

En del av blanketten för motoriskt status som exempel på REGISTRY-undersökningens online-lagring av data.

REGISTRY har också en egen styrkommitté för att säkerställa att EHDN:s grundfördrag efterföljs i alla skeden.

REGISTRY är redan nu ett av världens bäst sammanställda och mest värdefulla material som kan användas för att underlätta och påskynda HD-forskningen. I augusti 2008 fanns det i materialet ca 3 800 försökspersoner som hade gjort ca 8 000 uppföljningsbesök.

### EHDN och REGISTRY-undersökningen i Finland

I Finland har det varit mer utmanande att delta i EHDN och REGISTRY-undersökningen än i andra europeiska länder. Man har vant sig vid

att se HD som en stor sällsynthet hos oss (9), men sannolikt förekommer sjukdomen lika ofta här som på annat håll (10, 11). Den för vårt land typiska glesbebyggelsen framhäver de diagnostiska svårigheterna med sjukdomen och fördröjer diagnosen. Universitetssjukhusen koncentrerar sig på diagnostiken. Efter det överförs patienterna, som alltså lider av en obotlig sjukdom utan behandling, till den lokala hälso- och sjukvården, där den enskilda HD-patienten sannolikt är den första och på långa tider enda patienten med sjukdomen. Det gör att det är svårt att på en enskild vårdplats samla sådan sakkunskap som behövs för att lindra HD-patienternas många problem som ökar i och med sjukdomsprogressionen.



---

Trots allt finns det ju redan nu mycket som kan göras för dessa patienter och deras familjer, som lätt upplever att de får klara sig bäst de kan med sin besynnerliga sjukdom.

EHDN och REGISTRY erbjuder ett koncept för att följa upp dessa patienter kontinuerligt och för att man skall lära sig behandla sjukdomen bättre, samt att erbjuda experter en möjlighet att dra nytta av andra experters kunskaper. På samma gång intensifierar EHDN kontakterna med sjukdomens lekmanorganisationer, som ofta bättre än experterna upptäcker väsentliga brister i patienternas och familjernas situation. De har visat sig vara oumbärliga samarbetspartner när man vill åtgärda bristerna ändamålsenligt. På så sätt kan både experterna och lekmanorganisationen bättre stödja den lokala hälso- och sjukvården i vården av den enskilda patienten.

Finland hör till EHDN:s nordiska språk-område (Nordic Language Coordination Center) tillsammans med Sverige, Norge och Danmark. Dess centrum finns i Norge på Rikshospitalet i Oslo. Det finns två språkkoordinatorer, av vilka den ena, som har finska som modersmål, koncentrerar sig på att etablera REGISTRY i Finland.

EHDN startade i Finland år 2005, och fram till slutet av 2008 räknar man med att det ska finnas fem aktiva forskningscentra. Huvudforskaren är specialistläkaren Markku Päiväranta vid neurologiska kliniken vid ÅUCS, som sedan tidigare har ett forskningsintresse i HD. Samarbetet mellan Finlands Huntingtonförening och EHDN har varit livligt ända från början. Föreningens 10-årsfest hösten 2007 ordnades med EHDN:s aktiva stöd. I samband med festen utgavs också en ny Huntington-handbok (12). Som en rätt ung organisation har Finlands Huntingtonförening för närvarande cirka en fjärdedel av Finlands huntingtonfamiljer som medlemmar, och dessutom understödjande medlemmar (13).

Finlands Parkinson-förbund (FPF) har traditionellt livligt samarbete med Finlands Huntingtonförening, som är medlemsorganisation i FPF. Sedan 1998 har FPF årligen ordnat en anpassningskurs för huntingtonpatienter och deras anhöriga på specialkompetenscentret Suvituuli i Åbo (13). I kursen deltar årligen 6–8 patienter från olika delar av Finland tillsammans med sina närmast anhöriga, och FPA har även svarat för kurskostnaderna för personer över 65 år. År 2007 erbjöds deltagarna i Huntington-anpassningskursen

på förhand information om REGISTRYundersökningen och möjligheten att delta i den. Intresset för att delta var stort och därför kom projektet i gång på ett naturligt sätt på Suvituuli.

Väestöliittos genetiska klinik har redan länge arbetat med HD ur ett medicinsk-genetiskt perspektiv. Kliniken har bl.a. från början varit med om prediktiv gentestning av sjukdomen och hade landets största erfarenhet av testningen. Det har därför fallit sig naturligt för kliniken att gå med i REGISTRYundersökningen. Möjlighet att delta erbjuds symptomfria mutationsbärare och dem som har risk att insjukna samt även deras anhöriga. Benägenheten att delta har varit lika stor som på Suvituuli.

På Åland har HD redan länge varit mera bekant än på fastlandet, eftersom slumpen i tiderna har anrikat sjukdomsmutationen i Ålands lilla befolkning; prevalensen där är fyrfaldig jämfört med medelprevalensen. På Åland har man också sedan länge tagit sig an behandlingen av sjukdomen mera koordinerat. År 2005 grundade Ålands hälso- och sjukvård en deltidsbefattning för en Huntingtonkoordinator för att intensifiera samarbetet mellan familjerna, hälso- och sjukvården samt socialväsendet. Ansvar för behandlingen och uppföljningen av patienterna har koncentrerats till en läkare. Under sådana förhållanden har det fallit sig naturligt för EHDN att komma med, och man har börjat rekrytera villiga deltagare i REGISTRYundersökningen.

Neurologiska kliniken vid Kuopio universitetssjukhus är den senaste enheten som står i beråd att sätta i gång med REGISTRYundersökningen. EHDN:s mål är att så småningom få med alla universitetskliniker i Finland. Då skulle också uppföljningen av patienter som är villiga att delta i REGISTRYundersökningen ske smidigt tillsammans med Parkinson-förbundets center Suvituuli.

## Till slut

Exemplet med upptäckten och karaktäriseringen av HD:s genmutation genom ett intensivt, målmedvetet och vidsträckt internationellt samarbete mellan fackmän och lekmän uppmuntrar EHDN-nätverket att lika målmedvetet klarlägga sjukdomsprocessen vid HD i detalj och söka efter en kurativ behandling för sjukdomen. Vidare är det viktigt att förstå patienternas och deras anhörigas behov i olika faser av sjukdomen och att

---

utveckla optimala metoder för att underlätta deras dagliga liv. EHDN har gjort språk- och kulturmurarna lägre och byggt upp en infrastruktur där förutsättningarna för att lyckas uppnå målet hela tiden säkerställs. Redan på vägen mot målet drar man dessutom nytta av den samlade erfarenheten genom att utvärdera nuvarande behandlingspraxis och göra upp ändamålsenliga rekommendationer. Nya behandlingsmetoder kan utvärderas på ett tillförlitligt sätt. Under de speciella förhållanden som råder i Finland kunde man upprätta ett landsomfattande kompetenscentrum för den sällsynta sjukdomen HD, vilket betydligt skulle underlätta arbetet för dem som på lokalnivå behandlar patienterna och deras anhöriga.

### Tack

Författarna tackar alla som deltar i Huntingtonarbetet i Finland, inklusive Niini Heinonen, Harriet Storsved, Kirsti Matikainen, Heikki Tulento och Markku Päiväranta

**ML Maarit Peippo**  
**Genetiska kliniken**  
**Väestöliitto**  
**PB 849**  
**00101 Helsingfors**  
**maarit.peippo@vaestoliitto.fi**

### Referenser

1. Berman SB, Greenamyre JT. Update on Huntington's disease. [Review] [59 refs] [Journal Article. Review] *Current Neurology & Neuroscience Reports*. 6(4):281-6, 2006 Jul.
2. Huntington G. On Chorea. *Medical and Surgical Reporter* 1872, 26:320-321.
3. Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993, A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable in Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72:971-983.
4. Aubeeluck A., Wilson E. Huntington's disease. Part 1: essential background and management. 2008, *British Journal of Nursing* 17(3):146-151.
5. Aubeeluck A., Wilson E. Huntington's disease. Part 3: family aspects of HD. 2008, *British Journal of Nursing* 17(5):328-331
6. EHDN web portal: [www.euro-hd.net](http://www.euro-hd.net)
7. Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Kirjassa Huntington's disease, 3. painos, s.159-197*, Oxford University Press 2002.
8. High Q Foundation web portal: [www.highqfoundation.org](http://www.highqfoundation.org)
9. Palo J, Somer H, Ikonen E, Karila L, Peltonen L. Low prevalence of Huntington's disease in Finland. 1987, *Lancet* ii:805-806.
10. Ikonen E, Ignatius J, Norio R, Palo J, Peltonen L. Huntington's disease in Finland: a molecular and genealogical study. *Human Genetics* 1992, 89(3):275-280.
11. Saarinen J. Huntingtonin taudin epidemiologia Pohjois-Suomessa, 2004. Fördjupande arbete. Uleåborgs universitet, kliniken för medicinsk genetik. Opublicerat.
12. Handbok: Huntingtonin tauti. Tietoa Huntington-perheille ja hoitohenkilökunnalle. 2007, *Finlands Parkinson-förbund r.f.* ([www.parkinson.fi/oppaat.html](http://www.parkinson.fi/oppaat.html))
13. *Finlands Parkinson-förbund r.f.* webbplats [www.parkinson.fi](http://www.parkinson.fi)

---

# Människans kromosomantal och numeriska kromosomavvikelser – hur originalupptäckterna gjordes

KATARINA PELIN OCH CARINA WALLGREN-PETTERSSON

---

Svenskfödda Maj Hultén var med och gjorde historia när människans kromosomantal konstaterades vara 46. I dag, när vi rutinemässigt får fint redigerade digitala bilder av tydligt bandade kromosomer kan vi förledas att tro att många forskares misstag från 1920-talet fram till 1956 var att man alltför lätt lät sig duperas av den rådande uppfattningen att antalet kromosomer var 48. Men faktum är att det på den tiden inte alls var lätt att komma över ett bra kromosompreparat och inte heller att fotografera det med sådan precision att karyotypen skulle ha gått att bestämma. Många olika faktorer bidrog till att det rätta antalet slutligen kunde fastställas. Prologen utgjordes av den unga Maj Hulténs vandring mot djurstallet på Genetiska institutionen i Lund natten mot den 23 december 1955.



**Maj Hultén** är född och uppvuxen i Lund. På 1950-talet studerade hon först psykologi och senare genetik vid Stockholms universitet. Efter fastställandet av människans korrekta antal kromosomer 1956 beslöt hon sig för att studera medicin och specialisera sig på medicinsk genetik.

Hon tog medicine licentiatexamen 1966 vid Stockholms universitet och disputerade 1974 vid samma universitet. Främst verksam i Storbritannien har Maj Hultén gjort en lång och förtjänstfull karriär inom den medicinska genetik och genetiska rådgivningen. Mellan 1975 och 1997 ledde hon det regionala genetiklaboratoriet och rådgivningstjänsten vid Birmingham Heartlands Hospital, 1989-1999 innehade hon en personlig professor i cytogenetik vid University of Birmingham, 1996-2007 en personlig professor i medicinsk genetik vid University of Warwick och från 2007 en personlig professor i reproduktiv genetik vid University of Warwick. Maj Hultén har publicerat över 200 vetenskapliga artiklar om människans kromosomer och kromosomavvikelser.

## Inledning

Försök att fastställa människans kromosomantal gjordes redan på 1890-talet, men få kom nära den korrekta siffran. Först antog man att antalet låg kring 23-24. Sedermera blev uppfattningen att kromosomerna är 48 rådande i över 30 års tid. År 1956 fastställde Tjio och Levan att människans normala diploida kromosomantal är 46.

Efter det skedde snabba framsteg inom den medicinska cytogenetiken. De vanligaste numeriska kromosomavvikelserna som orsakar utvecklingsstörning i kombination med strukturella avvikelser i enskilda organ samt den första specifika strukturella kromosomavvikelsen som kunde kopplas samman med cancer publicerades inom de därpå följande fyra åren. Nästa stora genombrott inom den medicinska cytogenetiken var utvecklingen av kromosombandningstekniken i slutet av 1960-talet. Färgningsmetoden möjliggör specifik identifiering av de enskilda kromosomerna, som dittills endast åtskilts på basis av storlek och form.

Denna artikel baserar sig på samtal med Maj Hultén och på hennes föredrag och artiklar.



Figur 1.  
Kromosomer i metafasa hos människa, fotograferade av Joe-Hin Tjio och försedda med dedikationer på svenska och kinesiska: "Till Maj Hultén med vänliga hälsningar 23 december 1955 kl. 02.00" (Hultén 2002).

### Människans normala antal kromosomer

Theophilus Painter (1889–1969) är den som har fått bära bördan av att ha gjort det felaktiga kromosomantalet ( $2n = 48$ ) känt och allmänt accepterat i över 30 år. Painter konstaterar dock i sin artikel publicerad i *Science* (Painter 1921) att människans normala antal diploida kromosomer ligger mellan 45 och 48, och att endera 46 eller 48 sannolikt är det korrekta. Han säger faktiskt att han räknar till 46 i de bästa preparaten och erbjuder sig att låna ut dem till kolleger som vill se dem med egna ögon. I en senare artikel konstaterar han (tyvärr) att det korrekta antalet är 48 (Painter, 1923).

Före 1950 undersöktes människans kromosomer i paraffinsnittpreparat av testisvävnad, en av de få tillgängliga vävnaderna med ett stort antal celler i delningsstadium. I sådana preparat är det emellertid mycket svårt att identifiera enskilda kromosomer i och med att kromosomerna inte åtskiljs tillräckligt och snitten kan dela celler och kromosomer itu. I början av 1950-talet utvecklades metoder för odling av celler från olika vävnader. Cellodlingar är ett utmärkt utgångsmaterial för framställning av kromosompreparat av hög kvalitet.

De bästa förutsättningar för att fastställa människans korrekta kromosomantal fanns på 1950-talet på Genetiska institutionen vid Lunds universitet. Albert Levan (1905–1998) var verksam vid institutionen, som leddes av professor Arne Müntzing, och Levan hade redan 1938 publicerat en artikel om colchicinets effekt på mitoser. Colchicin förstör kärnspolen, celldelningen stannar upp i metafasstadiet och metafaskromosomerna kontraheras, vilket ger dem ett mer distinkt utseende. Genom att behandla cellodlingar med colchicin får man ett större antal metafaser i kromosompreparaten. I Lund tillämpade man också i början av 1950-talet hypotoni-behandling av cellodlingar, vilket får cellerna att svälla upp och kromosomerna att lösgöra sig från varandra. Colchicin- och hypotoni-behandling är numera rutin för att framställa kromosompreparat av hög kvalitet.

Under år 1954 hade Eva och Yngve Melander vid Genetiska institutionen i Lund studerat människans kromosomer i svårtolkade preparat från embryonal levervävnad och i flera av preparaten funnit 46 kromosomer i cellerna. De berättade om fyndet för Albert Levan, men resultatet publicerades aldrig.

Joe-Hin Tjio (1919–2001) samarbetade med Albert Levan i Lund från år 1946, i början inom växtcytogenetiken och senare inom cancercytogenetiken. I december 1955 hade Joe-Hin Tjio framställt kromosompreparat av mycket hög kvalitet från embryonala lungfibroblastodlingar som han hade fått av Rune Grubb vid Virologiska laboratoriet på Institutionen för mikrobiologi vid Lunds universitet. Det råkade sig också så att Tjios far var fotograf och hade gett sitt intresse i arv till sonen, som lär ha fotograferat allt och alla. Det hade han stor nytta av vid karyotypningarna.

Maj Hultén, ung studerande vid Genetiska institutionen i Stockholm, fick chansen att arbeta med ett projekt för Levan i Lund, där hon var upp vuxen. Hon hoppades få studera

människans kromosomer men gavs i stället ett projekt som gällde kromosomuppsättningen i tumörer hos möss. Trots besvikelsen tog hon uppgiften på allvar och beslöt ta prover av mössen var fjärde timme dygnet runt. Levans kommentar var att hon inte skulle klara sig länge med den arbetstakten.

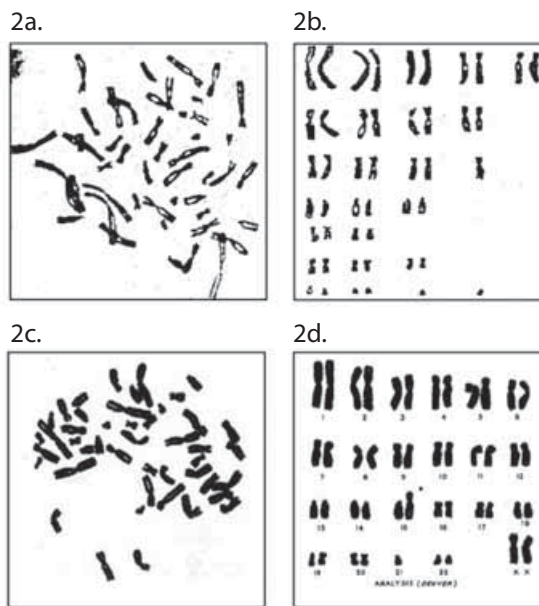
På efternatten den 23 december 1955 vandrade Maj Hultén med en musbur i handen mellan institutionen och djurstallet, när hon plötsligt hörde steg bakom sig och kände en tung hand på sin axel. Där stod Joe-Hin Tjio, som också hade för vana att arbeta nattetid. Han frågade om hon ville komma upp till hans rum för att se något intressant. ”Ja tack!” svarade Maj. I sitt rum visade sig Tjio ha preparerat av humana kromosomer i metafasa, och Maj slog sig ner vid mikroskopet. Efter en stund sade hon: ”Det ser ut som om Du tappat bort två”. Men resultatet var entydigt, i nästan varje metafasa fanns det 46 kromosomer (Figur 1). Långt senare, vid ett möte om den medicinska genetikens historia i Gregor Mendels stad Brno (Brünn), svarar Maj Hultén på en fråga av specialredaktören för detta nummer: ”Ja, jag kände mycket tydligt att det var viktig historia som skrevs den natten!”

Fyndet publicerades av Tjio och Levan i början av år 1956 i *Hereditas*, efter en segsliten diskussion om vilken av herrarna som skulle vara första författare. Tjio, som hade varit internerad på fångläger i Indonesien, betecknade i ett brev till Maj Hultén denna dispyt som en värre upplevelse än krigsfångenskapen.

## Trisomi 21

Redan tidigt insåg man att orsaken till Downs syndrom, eller mongoloid idioti som syndromet kallades på den tiden, kunde ligga i antalet kromosomer. År 1952 publicerade Ursula Mittwoch en artikel där hon rapporterade slutsatser som senare visade sig vara ett dubbelmisstag: att människan har 48 kromosomer och att antalet kromosomer hos patienter med Downs syndrom inte avviker från detta. Anledningen till analysen var att hennes överordnade, Penrose trodde att Downs syndrom orsakades av triploidi.

Det korrekta kromosomantalet vid Downs syndrom, dvs. 47, som orsakas av en extra kromosom 21, fastställdes av Jérôme Lejeune (1926–1994) och hans medarbetare och publicerades 1959. Några år senare blev det klarlagt att trisomi 21 i sällsynta fall kan orsakas av en translokation (Figur 2). Egent-



Figur 2. Kromosomuppsättningen vid Downs syndrom. Återgiven med tillstånd.

2a: Metafasplatta med 47 kromosomer från manlig person med Downs syndrom, undersökt i originalstudien av Lejeune och medarbetare 1959.

2b: Karyotyp av samma cell som i figur 2a.

2c: Metafasplatta av kvinnlig bärare av translokation av kromosom 21, studerad i originalarbetet av Penrose och medarbetare 1960.

2d: Karyotyp av samma cell som i figur 2c. Den visar material från kromosom 21 translokerat till en annan kromosom, med betydligt förhöjd risk för trisomi 21 som följd hos eventuella barn till bäraren.

ligen skulle det rätta namnet ha varit trisomi 22, eftersom den kromosom som betecknas med numret 21 i själva verket är kortare än 22:an (Hultén 1974).

Den extra kopian av kromosom 21 härstammar i de allra flesta fall från modern, och detta har antagits bero på felaktig segregation av kromosomerna i moderns meios (primär nondisjunktion). En färsk upptäckt av Maj Hultén är att orsaken till 21-trisomi med största sannolikhet i själva verket är ovariell mosaikism, dvs. att en del av de äggproducerande cellerna (oocyterna) uppvisar 21-trisomi. Det här le-

der till obligatorisk sekundär nondisjunktion vid meiosens första delning. Upptäckten kan också förklara dels varför 21-trisomi är vanligare hos barn till äldre kvinnor, dels varför yngre kvinnor som redan fått ett barn med trisomi 21 har en hög upprepningsrisk. Det är troligt att ålderseffekten beror på att oocyter med 21-trisomi utgör en större andel av alla oocyter i högre åldrar. Dessa abnorma oocyter sackar efter i utvecklingen från fosterstadiet till ägglossningen och kommer därför att öka i proportion till antalet normala oocyter, som kraftigt minskar med åldern från många miljoner under fostertiden till 300–400 som ovuleras. Den höga upprepningsrisken hos unga kvinnor kan förklaras av att vissa kvinnor har en högre grad av gonadal mosaikism (Hultén et al. 2008).

### Övriga autosomala trisomier och aneuploidi av könskromosomerna

Kort efter upptäckten av trisomi 21 som orsak till Downs syndrom rapporterades två andra trisomier, som orsakar betydligt svårare utvecklingsstörningsyndrom, d.v.s. Edwards syndrom och Pataus syndrom. Resultaten publicerades 1960, tio år innan kromosombandningstekniken allmänt togs i bruk inom cytogenetiken. Det här innebar att man inte specifikt kunde säga vilken kromosom som var överflödig. Pataus syndrom kallades D-trisomi, eftersom det var en av D-gruppens kromosomer som var överflödig. Till D-gruppen hör kromosomerna 13–15, och senare visade det sig att Pataus syndrom orsakas av trisomi 13. Edwards syndrom kallades E-trisomi, enligt kromosomgruppen 17–18. Senare visade det sig att trisomi 18 är den korrekta benämningen. Den tyskfödde forskaren Klaus Patau var för övrigt gift med forskaren Eeva Therman från Finland. Båda verkade vid universitetet i Madison, Wisconsin i USA.

Kromosombandningstekniken utvecklades av Lore Zech och Torbjörn Caspersson vid Karolinska Institutet i Stockholm i slutet av 1960-talet. Metoden publicerades 1970. Maj Hultén fick om nätterna använda Casperssons fluorescensmikroskop för studier som sedan ingick i hennes doktorsavhandling 1974.

Avvikelse i antalet könskromosomer upptäcktes också i slutet av 1950-talet. År 1959 publicerades orsaken till Klinefelters syndrom (47, XXY), Turners syndrom (45, X) och

trisomi X (47, XXX). År 1961 publicerades en manlig karyotyp med en extra Y-kromosom (47, XYY).

Ungefär 50 procent av alla missfall har visat sig bero på kromosomavvikelse hos fostret, i de flesta fall någon autosomal trisomi (vanligast trisomi 16) eller X-kromosomal monosomi (45, X). Även mångfaldigande av hela kromosomuppsättningen, dvs. triploidi och tetraploidi, förekommer hos en del spontant aborterade foster.

### Till slut

Påvisandet av människans rätta kromosomantal kom alltså tre år efter det att James Watson, Francis Crick och Rosalind Franklin hade beskrivit DNA:s dubbelspiralstruktur (Watson och Crick 1953). På dessa två grundläggande upptäckter bygger hela den moderna genetiken.

**Docent Katarina Pelin**  
katarina.pelin@helsinki.fi

**Docent Carina Wallgren-Petterson**  
carina.wallgren@helsinki.fi

### Litteratur

#### Personporträtt

Hultén M., Fredga K. Levan Albert. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)* 2006 (doi:10.1002/9780470015902.a.0006253).

Hultén M. Tjio, JH. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)* 2006 (doi:10.1002/9780470015902.a.0006252).

#### Tekniska metoder för kromosom- och DNA-analys

Hultén M: Chiasma distribution at diakinesis in the normal human male. *Hereditas* 1974; 76: 55-78.

Hultén, M, Tease C. Genetic Mapping: Comparison of Direct and Indirect Approach. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)* 2006 (doi:10.1002/9780470015902.a.0006268).

Hultén M., Tease C. Genetic maps: Direct Meiotic Analysis. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)* 2006 (doi:10.1002/9780470015902.a.0006250).

---

## Människans kromosomantal

Tjio JH, Levan A: The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1-6.

Harper PS: First years of human chromosomes. *The Beginnings of Human Cytogenetics*. Scion Publishing Ltd, 2006.

Hultén MA: Numbers, bands and recombination of human chromosomes: Historical anecdotes from a Swedish student. *Cytogenet Genome Res* 2002, 96: 14–19.

## Autosomala aneuploidier

### Trisomi 21

Lejeune J, Turpin R, Gautier M: Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bull Acad Natl Med* 1959;143:256-265.

Hultén MA, Patel SD, Tankimanova M, Westgren M, Papadogiannakis N, Jonsson AM, Iwarsson E: On the origin of trisomy 21 Down syndrome. *Molecular Cytogenetics* 2008;1: 21.

### Edwards syndrom

Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH: A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960;1:787-790.

### Patau syndrom

Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP: "Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome". *Lancet* 1960; 1:790–793.

## Aneuploidi av könskromosomerna

### Klinefelters syndrom (XXY)

Jacobs & Strong. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959;183:302–303.

### Turners syndrom

Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959;273:711–713.

### 47, XXX

Jacobs PA, Baikie AG, Brown WM, MacGregor TN, Maclean N, Harnden DG: Evidence for the existence of the human "super female". *Lancet* 1959;274:423–425.

### 47, XYY (den senast upptäckta)

Sandberg AA, Koepf GF, Ishihara T, Hauschka TS: An XYY human male. *Lancet* 1961;278: 488-489.

## Kromosomavvikelser vid cancer

Nowell & Hungerford. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497 (Mötesabstrakt).

## DNA-strukturen

Crick JD, Watson F.H.C. 1953. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 171:737-738.

## Genetisk forskning om schizofreni Små fynd är stora nyheter

Risken för en människa att insjukna i schizofreni är betydligt större när sjukdomen förekommer hos personer i hennes närmaste släkt.

– Syskonet till en person med schizofreni löper tio gånger så stor risk att insjukna som andra personer, säger **Jesper Ekelund** som bedrivit genetisk forskning om schizofreni.

Han är MD och docent i biologisk psykiatri och verkar som tf. klinisk lärare och specialistläkare på avdelning 9 vid HUCS psykiatricentrum.

Ungefär tio procent av syskonen till schizofrenipatienter insjuknar.

– Men 90 procent gör det inte, säger Jesper. – Genetiska faktorer är de viktigaste riskfaktorerna för schizofreni, men det handlar om ett stort antal alleler så det är osannolikt att alla barn i en familj drabbas av schizofreni.

**Tror du att ärftligheten ligger bakom varje fall av schizofreni?**

– Ja, i alla fall någon form av biologisk benägenhet. Övergående reaktiva psyko-

ser tror jag nog finns, men inte schizofreni som skulle vara enbart reaktiv.

Här glider samtalet in på vilken sorts faktorer som kan utlösa allvarliga mentala störningar av olika slag. Jesper menar att den som inte har de genetiska anlagen för schizofreni inte får sjukdomen, även om de yttre faktorerna är psykosocialt eller biologiskt svåra. Däremot kan såväl stress som t.ex. en infektion utlösa schizofreni hos en person som bär på de ärftliga anlagen.



Jesper Ekelund.



– Min utgångspunkt är att alla människor i oerhört svåra situationer utvecklar mentala symtom, t.o.m. psykotiska symtom, men inte alltså uttryckligen schizofreni.

Ekelund jämför detta med epilepsi som har en stark genetisk komponent, men också påverkas av yttre faktorer.

– Alla människor kan få ett enstaka, spontant epileptiskt anfall, utan att bära på något genetiskt anlag. Om man vakar 72 timmar, dricker enorma mängder kaffe och utsätts för starkt, blinkande ljus under en tid kan vem som helst få ett epileptiskt anfall. Psykosor kan också uppkomma utan ärftlig benägenhet.

Det finns många icke-ärftliga faktorer som ökar risken för att insjukna i schizofreni. Låg födelsevikt ökar risken, detsamma gäller om modern har upplevt svält under graviditeten. Under nazist-belägringen av Holland förekom svält bland befolkningen under en tidsmässigt begränsad tid, vilket återspeglas i statistiken över upptäckta fall av schizofreni.

– Det här är mycket svaga riskfaktorer som ökar risken mycket litet, betonar Jesper Ekelund.

Ekelunds intresse för psykiatri väcktes redan innan han började studera medicin i Helsingfors 1992. För honom som ålänning var det då en självklarhet att söka sig till studier i riket, d.v.s. det finländska fastlandet. Nuförtiden är det mycket vanligare att åländska ungdomar söker sig till studier i Sverige. En viss språkförbistring måste Jesper inledningsvis tampas med.

– Jag förstod helt enkelt inte så mycket av vad som sades på föreläsningarna, men det fanns ju bra böcker...

Som brukligt är i personporträtten i denna publikation diskuteras alltid det thoracala spexet.

– Jag var ganska mycket på Thorax under min studietid, och var med på ett hörn i flera spex.

#### **Åkte du på spexturné till Göteborg?**

– Nej, men däremot var jag utbytestuderande i Göteborg en gång då spexet från Helsingfors gjorde besök. Jag läste farmakologi i Göteborg och fick studera psykofarmakologi under professor Arvid Carlsson, som då ännu var verksam och senare fick nobelpriset i medicin.

Under sin tidiga studietid sommarjobbade Jesper som vikarierande mentalvårdare på Grelsby sjukhus i Godby på

Åland. År 1996 satte hans forskning i gång och somrarna fylldes av den.

#### **Längtade du tillbaka till sjukhusarbetet som vårdare?**

– Nej, jag ser det som olika sidor av samma intresse. I min forskning försöker jag alltid tänka på det kliniskt relevanta, vilken kopplingen är till verkliga livet.

Hans första forskningsprojekt var en undersökning om schizofrenins genetik under ledning av Jouko Lönnqvist och Leena Palotie.

Senare utvidgades hans forskning från schizofreni till temperamentsfaktorer hos normalpopulationen. Den amerikanske forskaren C.R. Cloninger har skapat en modell (TCI, Temperament and Character Inventory) av människans person som baseras på fyra grundläggande temperamentsdimensioner och fyra karaktärsdrag. Dessa temperamentsegenskaper inom den normala personligheten är delvis ärftliga och kan iaktas redan hos små babyer. Jespers sampel bestod av 6 000 personer i Uleåborg. Olika höga poäng för olika egenskaper predisponerar för olika sjukdomstillstånd.

– Schizofreni är dock en separat sjukdom, som har sin egen ärftlighet, säger Jesper Ekelund.

Än så länge är schizofrenins ärftlighet inte klarlagd. Man känner till att ärftligheten är högre än för depression och ungefär lika stor som vid bipolär störning.

I sitt kliniska arbete undviker Jesper att ge siffror och sannolikhetskalkyler till sina patienters anhöriga.

– Jag brukar betona att risken för att en patients syskon insjuknar är liten, men om syskonen är enäggstvillingar vill jag gärna följa upp det syskon som inte insjuknat, då risken för schizofreni ändå är hela 50 procent.

Den genetiska forskningen kring schizofreni ger små fynd och alla framsteg är stora nyheter. År 1991 hittade ett forskningsteam en translokation i kromosom 1 hos en skotsk familj där förekomsten av schizofreni var hög. Genen fick namnet DISC1, (från engelskans "disrupted in schizophrenia"). Man har inte hittat exakt samma fel efter det, men Jespers forskningsgrupp har hittat association mellan varianter i samma gen och schizofreni i Finland.

– För tillfället är den genen och två andra de mest studerade inom forsk-

ningen. Med tanke på framtiden är det viktigt att förstå betydelsen av de här generna för att kunna förstå schizofrenins etiologi, utveckla nya behandlingsmetoder och möjligen kunna bedriva prevention. Det finns inga utsikter för att kunna göra det nu, men det är viktigt att kunna identifiera dem som har de defekta generna och andra riskfaktorer på ett tidigt stadium.

För patienter med schizofreni är tidigt insatt vård av högsta betydelse.

– Hela sjukdomsförloppet, ordinationsfölsamheten och vårdrelationen blir bättre vid tidig vård. Schizofreni är en obotlig sjukdom och diagnosen betraktas som kronisk. Men det är möjligt för patienterna att återgå till ett fullt acceptabelt liv.

Om Jesper själv skulle få välja, skulle han gärna råda bot på de negativa symtomen vid schizofreni. Ordet "negativ" innebär att någon egenskap försvinner från den sjukas personlighet, t.ex. kan det handla om social inbundenhet, dålig funktionsförmåga eller minnes- och tankevärdigheter. Ett "positivt" symtom är hallucinationerna, som tillkommer.

– De är lättare att råda bot på. Det svåra är att bota de negativa symtomen.

När vi träffas har Jesper dagen innan återvänt från en kongress i Japan, där han själv presenterade sina egna senaste forskningsresultat.

– Det handlade om en variant i DISC1-genen som tidigare har visats ha ett samband med risken för schizofreni. Samma variant har nu visats ha ett samband med mindre behov av sociala kontakter även hos friska personer.

**Text och foto: Tom Ahlfors**

## Clas Runeberg

12.11.1930–1.11.2007

Pensionerade överläkaren i gynekologi Clas Ludwig Runeberg avled den 1 november på Borgå sjukhus efter en rätt lång tid av ohälsa. Den omedelbara dödsorsaken var en fatal urosepsis.

Han var född i Helsingfors 12.11.1930, blev student från Tölö svenska samskola (Zilliacuska skolan) 1949, studerade medicin vid Helsingfors universitet och blev medicine licentiat 1958. Ledamot av Finska Läkaresällskapet var han sedan 1953. Redan tidigt valde Clas Runeberg gynekologin som sin framtidsbana, men eftersom han redan mycket tidigt bildade familj och specialiseringsmöjligheterna vid Kvinnokliniken innebar en lång väntan på utbildningsplats, flyttade han till Örebro. Det var i Sverige han fick sina specialisträttigheter i kvinnosjukdomar och förlossningar 1965, då han redan hade börjat utöka sin kompetens med kirurgi i Örnsköldsvik i syfte att få dubbelspecialitet. Vid denna tid pågick bygget av det nya kretssjukhuset i Borgå, och Clas Runeberg återvände hem för att åren 1966–68 arbeta som avdelningsläkare med ansvar för obstetrikern och gynekologin tills han, då sjukhusbygget slutligen blev färdigt, valdes till överläkare för avdelningsgruppen. Samma år

fick han gynekologkompetens i Finland. Clas Runeberg innehade även chefsläkarposten under åren 1972–76 och kvarstod som överläkare i gynekologi till pensioneringen 1992.

Clas och jag var kurskamrater, och redan på ett tidigt stadium kunde man se vilken ovanlig, kreativ och konstnärligt begåvad person han var, utrustad med ett klart intellekt och en förmåga att tänka i andra banor än vi medelsvenssoner. Så hade han också ett mycket starkt konstnärligt påbrå, inte endast på fädernet som namnet vittnar om, men även på mödernet. I Borgå inledde han sin bana med att konstruera en förlossningssäng som sjukhuset tog i bruk. Många andra innovationer, mindre spektakulära, kom till under årens lopp.

Arbetet som den första specialisten i gynekologi och förlossningar i Borgå och Östnyland innebar en i våra dagar ofattbar arbetsbörda på grund av den jourtjänst med mycket nattarbete som krävdes av honom och innebar 20–30 jourdygn i månaden under en följd av år då hela landet led av en läkarbrist av andra mått än i dag. På kretssjukhusnivå betydde det tidvis att knappt hälften av sjukhustjänsterna var besatta.Handledning och utbildning av yngre kolleger ingick även i arbetet, och hans humana och produktiva verksamhet ledde till att flera av hans adepter specialiserade sig inom gynekologin och senare återvände

till Borgå så att kliniken blev fullbemannad. Vid sidan av allt detta bedrev han också omfattande privatpraktik. Ett exempel på Clas Runebergs förmåga att engagera sig i det nya i tiden var hans tidiga satsning på ultraljudstekniken och den laparoskopiska kirurgin samt hans vaksamhet när det gällde nya faror, som aidsproblemet, där han som den första informerade kollegerna.

Clas Runeberg var även samhällsaktiv som ledamot av de gröna i stadsfullmäktige i Borgå under en period, och han var aktiv medlem i Borgå Rotary Club så länge krafterna räckte. Efter pensioneringen lämnade han läkaryrket och mutade in ett nytt område då han lärde sig knyta mattor genom studieresor i främre Orienten. Han konstruerade en hopfällbar ”vävstol” i sitt hem, komponerade själv mönster och visade några gånger upp sina helt underbara mattor på utställningar.

Clas Runebergs gästfrihet var vida känd, matlagning var hans särintresse och vid hans bord fick vi alla, vänner, arbetskamrater, familjemedlemmar och elever många gånger uppleva student-sångens ”gamla klang- och jubeltid”.

Clas Runeberg sörjs närmast av sin hustru Gunilla, tre barn och sju barnbarn.

**Fredrik Rejman**



## Sven Almqvist

13.4.1915–8.4.2008

Sven Almqvist avled på sjukhuset i Jakobstad den 8.4.2008 några dagar innan han skulle ha fyllt 93 år. Han var under många årtionden en omtyckt stadsläkare i Nykarleby, Jakobstad och Ingå. Han var också en betrodd kommunalpolitiker och anlätades som sakkunnig i press, radio och TV.

Sven Almqvist växte upp i Tölö i centrala Helsingfors. Han fick lov att delvis försörja sig själv som skolpojke på grund av sin fars sjukdom och (för)tidiga död. Den aktivitet och energi som senare tog sig uttryck i en oerhört stor arbetskapacitet fick i unga år sitt utlopp inom scouting, skyddsskår och segling samt ett rikt kamratliv. Under sommarvistelserna i Esbo skärgård knöt den unga faderlösa Sven en livslång relation med fiskarparet Nyholm hos vilka han även hade status som "fiskardräng". I denna skärgårdsmiljö upplevde han även förbudstiden och spritsmugglingens olika sidor, vilket han bl.a. gärna berättade om under sällskaplig samvaro någon kväll med barn och barnbarn ivrigt lyssnande.

Faderns sjukdom och moderns uppmuntran var avgörande för valet av yrkesbana efter studentexamen 1934.

De medicinska studierna avbröts av vinterkriget under vilket Sven i en källare i Borgå hastigt gifte sig med jordbrukardottern och sjuksköterskan Else från Kronoby. Kärleken och kamratskapet varade livet ut i över 60 år. Den bevarade krigstida korrespondensen mellan de två förälskade och senare även äkta makarna vittnar om förtröstan och hopp om en bättre framtid, trots osäkerhet över fortlevnad och insiktsfull oro för Finlands framtid. Sven Almqvist tjänstgjorde i båda krigen vid fronten som läkare vid JSP. Under senare år kunde han berätta om fasansfulla upplevelser; att vara omringad av fienden, överfallen av densamme utan vapen på väg till permission, fullträff i JSP-tältet med stupade och sårade. Förutom de psykiska krigstraumana besvärades Sven på äldre dagar av sviterna av en förfrysning av benen. Sven Almqvist blev senare befordrad till sanitetsmajor.

Genom ett tillmötesgående av medicinska fakulteten och som en ringa kompensation för åren vid fronten kunde Sven Almqvist och andra samtida medicine kandidater på särskilda villkor avlägga sin läkarexamen, vilket för Svens del skedde 1943.

Det egentliga familjelivet började i Närpes där Sven Almqvist kunde inleda sin civila läkarbana och där även äldsta barnet föddes.

Helsingforspojken blev österbottning under de många åren som stadsläkare i Nykarleby från 1946 och senare i Jakobstad från 1962. Den avlidnes läkargärning karaktäriserades av ett mycket stort engagemang för patienterna. Han ställde upp i alla situationer, dag och natt, och gjorde hembesök i alla väder. Almqvist var starkt engagerad för alla slag av förbättringar och utveckling inom vårdsektorn även som ledamot av fullmäktige i Nykarleby och Jakobstad samt som stadsstyrelsemedlem och stadsdirektörens ersättare i Nykarleby. Hans hälsovårdspolitiska debattartiklar har som urklipp av hustrun Else bevarats och fyller flera urklippböcker.

För att upprätthålla och förkovra sin yrkeskunskap arbetade Almqvist ofta på specialkliniker om somrarna. Han del-

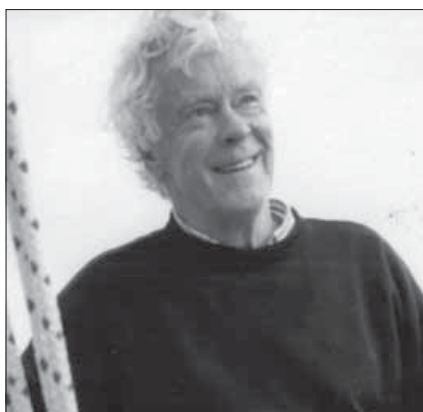
tog även som en av de första i kurserna vid Hälsovårdshögskolan i Göteborg och blev specialist i allmän medicin år 1972. De sista åren fram till pensioneringen 1978 var Almqvist ledande läkare vid Karisbygdens hälsocentral. Därefter arbetade han ännu i flera år i Nykarleby och i Köping i Sverige.

Nykarlebyborna minns även Almqvist som scoutledare, seglingsintresserad och som en ivrig bilist. I Jakobstad engagerade sig paret Almqvist för ridsporten. Och Torpet blev en trivsamt oas även för många av deras vänner. Under många år fungerade Almqvistarna inom Röda Korset i förtroendeuppdrag och senare som uppskattade ledare för Rödakorsresor till sydligare breddgrader. Släktforskning, historia, speciellt krigstida sanitära förhållanden, och antikviteter var andra intressen. Sven Almqvist var ännu på senare dagar en omtyckt och anlitaad föredragshållare i många olika ämnen.

Han var även en hängiven och trogen rotaryan, som var han än befann sig alltid hittade sitt Rotarymöte.

Ett långt liv fyllt av arbete, engagemang i olika verksamheter och fritidsintressen har nått sitt slut. Vi minns Sven Almqvist som den positiva, alltid intresserade och engagerade fadern, läkaren och vännen. Hans förmåga att känna igen och komma ihåg sina patienter och deras familjer var enastående. Anhöriga, vänner och forna patienter minns Sven Almqvist med stor tacksamhet och värme.

### Fredrik Almqvist



## Harry Wolff

26.3.1929–13.9.2008

Pensionerade överläkaren vid Satakunda centralsjukhus, sanitetsöverstelöjtnant Carl Göran Harry Wolff avled den 13 september 2008 i Helsingfors. Dödsorsaken var sepsis, samt sviter efter ett åtta år tidigare opererat dissekerande aortaaneurysm.

Harry Wolff föddes den 26 mars 1929. Han blev student från Nya svenska läroverket (Lärkan) 1947, och medicine licentiat från Helsingfors universitet 1955. Fadern Erik Wolff var otolog och en av Finlands ledande militärläkare, och Harry följde i hans spår. År 1960 blev han specialist i otorinolaryngologi. Efter tjänstgöring vid HUCS öronklinik och centralsjukhuset i Vasa flyttade han

med sin familj 1961 till Björneborg, som blev hans hemstad i 40 år. Åren 1961–1965 var han avdelningsläkare vid Diakonissanstaltens sjukhus, och 1966 blev han överläkare i otorinolaryngologi vid Satakunda centralsjukhus, där han under flera perioder även fungerade som chefläkare. Han upprätthöll också privatpraktik i Björneborg.

Den andra linjen i Harry Wolffs medicinska liv var flygmedicin. Redan under skoltiden visste han att han ville bli läkare och flygare, och ungdomsdrömmen besannades sällsynt väl. Från 1968 var han läkare för Satakunda flygflottilj, och hans militärläkarbana kulminerade 1986 i en befordran till sanitetsöverstelöjtnant. Han gick i pension 1992 och återvände 2001 till sin barndoms och ungdoms stad Helsingfors.

Harry Wolff var en kunnig läkare och administratör. Hans skicklighet som specialist, hans hjälpsamhet och hans glada väsen omvittnas av patienter, kolleger och övriga medarbetare. Hans kliniska kunskaper var omfattande och allsidiga även utanför specialiteten. Detta framkom inte minst då han själv sommaren 2000 plötsligt insjuknade ute i skärgården. Med ledning av de migrerande bröstsmärtorna ställde Harry genast den riktiga diagnosen – dissekerande aortaaneurysm – och hade sinnesnärvaro att förklara detta när ambulanshelikoptern kom till platsen.

Under skoltiden var Harry Wolff tävlings-simmare, men hans främsta särintresse var segling. Han var en

framgångsrik vingbåtsseglare, och fortsatte efter juniortiden som kappseglare i hajklassen. Harry var kommodor för Segelföreningen i Björneborg (BSF). Efter den aktiva kappseglartidens slut skaffade han den vackra S30:an Calimero, med vilken han gjorde långfärder ända tills sjukdomen till slut tvingade honom att gå i land för gott.

Bäst trivdes han på sjön och i luften, och han var stolt över att ha flugit med alla flygplan som Finlands försvarsmakt förfogar över. I privatlivet var han sina vänners vän, och gav sina medmänniskor både sin tid och sitt arbete. Hans vänner var alltid välkomna i familjens ljusa och trivsamma hem utanför Björneborg, och deras barn togs emot för att bli opererade av Harry och kunde bo i familjens hem före och efter operationen. Hans vänner saknar Harrys förtroendefullhet och hans uppriktiga glädje över andras framgångar. Han behöll sin optimistiska inställning till tillvaron också efter den akuta sjukdom som märkte honom för resten av livet. Till och med när han var svårt sjuk mådde Harry enligt egen utsago alltid bra.

Harry Wolff sörjs av sin hustru Raita och deras fyra söner med familjer.

**Peter Wahlberg**