



Genetik vid multipel skleros –

I den kliniska vardagen, och särskilt när man diskuterar med personer som just fått diagnosen multipel skleros (MS), är en vanlig fråga om sjukdomen är ärftlig. Det är då inte helt lätt att ge ett väldigt distinkt svar eftersom sjukdomen tillhör gruppen komplexa sjukdomar där det inte är en enskild faktor som är orsakande, utan många, ofta samverkande faktorer, både genetiskt predisponerande och livsstils-/miljöfaktorer, som dessutom ofta samverkar. Den här översikten av **Tomas Olsson** syftar till att ge en beskrivning av vad vi vet i dag om genetiken vid MS, hur det ska hanteras i den kliniska vardagen och hur vi på sikt kan använda genetiska data för att bättre förstå sjukdomen och kanske också bidra till att utveckla nya mer precisa behandlingar vid MS.

A hand is shown holding a glowing, multi-colored DNA double helix structure. The DNA is composed of vibrant strands in shades of blue, green, yellow, orange, and red, which are illuminated to create a sense of depth and movement. The background is dark, with soft, out-of-focus light streaks in similar colors, suggesting a high-tech or scientific environment. The overall composition is dynamic and visually striking.

tidigare lärdomar och nya data

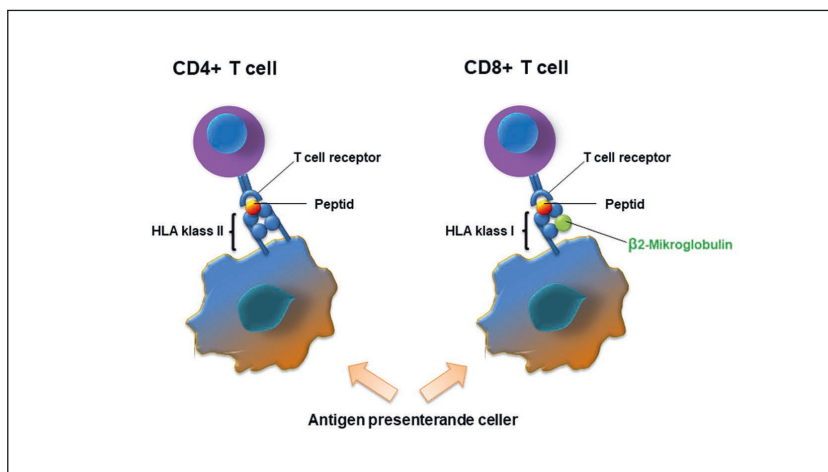
BASDATA KRING ÄRFTLIGHET

Det finns solida belägg för en ärftlig komponent i risken för att utveckla MS; det handlar framför allt om studier av MS hos anhöriga till personer med MS. Mest tydligt är studierna av en- och tvåäggstvillingar, där risken för en enäggstvilling till en person med MS är cirka 17 procent medan risken för en tvåäggstvilling är lika stor som för vanliga syskon, i storleksordningen 2–4 procent.¹ Liknande riskökningar finns för barn till en förälder med MS. Detta kan jämföras med risken i den allmänna populationen i Sverige som ligger kring 0,2 procent. Hos cirka 15–20 procent av personer med MS får man en anamnes på någon släkting med MS. I huvuddelen av de enskilda fallen hittar man alltså ingen släkting med sjukdomen. Å ena sidan visar dessa skillnader i koncordans för MS mellan en- och tvåäggstvillingar att det finns en genetisk predisposition för sjukdom. Å andra sidan visar diskordansen att enbart genetiska avvikelser inte kan förklara sjukdom, utan att livsstil och andra mer eller mindre definierade faktorer kan öka risk.

Redan i den praktiska kliniska kontakten med särskilt nydiagnostiserade personer med MS, är det viktigt att kunna dessa basdata. En vanlig fråga är hur stor risken är för att ens barn kommer att få MS? Utgör ärftlighet ett hinder för att skaffa barn? Ökar risken för att få andra organspecifika inflammatoriska sjukdomar, till exempel inflammatorisk tarmsjukdom eller typ 1 diabetes?

Å ena sidan ökar ärftligheten risken cirka 10–20 gånger, jämfört med allmänna populationen, för att något barn ska få MS. Å andra sidan kan man uttrycka sannolikheten som att man får skaffa upp till 50 barn för att något av barnen ska få sjukdomen. I diskussionen med patienten kan man också anföra att de MS-disponerande varianter av gener inte är sjukdomsgener i traditionell bemärkelse. Det troliga är att dessa genvarianter selekterats under evolutionen och gett överlevnadsfördelar mot infektioner, och alltså är "nyttiga" och därmed inte stigmatiserar personen med MS-disponerande sjukdomsgener.

Emellertid kan rådgivning om att undvika vissa faktorer som är associerade



Figur 1.

Funktionen av HLA klass II- och klass I-molekyler. Genetiska skillnader i nukleotidsekvens för HLA-molekylerna ger i sin tur olika form på den peptidbindande fickan som finns, vilket gör att olika spektra av antigena peptider binds och presenteras för T-celler hos olika individer. Varje organspecifik inflammatorisk sjukdom har sin egen HLA-association till sjukdom, för MS HLA DRB1*15:01, för reumatism DRB1*04. Vid MS är klass I HLA-A2-molekylen skyddande, men hur vet man inte. Sekretion av immundämpande cytokiner? Bättre cellulärt immunsvaret mot EBV? Figuren är ritad av min kollega Mohsen Khademi i vår forskningsgrupp.

”Å andra sidan visar diskordansen att enbart genetiska avvikelser inte kan förklara sjukdom, utan att livsstil och andra mer eller mindre definierade faktorer kan öka risk.”

till ökad risk vara extra viktigt till föräldrar med MS som jag diskuterar nedan.

I en studie i ett flergenerationsregister kunde vi för några år sedan visa att endast MS och inte andra inflammationssjukdomar ökade risken för MS.² Riskökande genvarianter verkar alltså i huvudsak vara sjukdomsspecifika, något som man också sett i de på senare år genomförda studierna med markörer över hela genomet där den stora majoriteten av genvarianter är unika för respektive inflammationssjukdom.³

HLA-GENER OCH MS

HLA betyder human leucocyte antigen. HLA-komplexets gener ligger på kromosom 6 hos människa och innehåller omkring 200 arvsanlag varav de flesta har med immunfunktion att göra. De viktigaste i det här sammanhanget är HLA Klass II- och HLA Klass I-gener. Ett hinder när man diskuterar dessa gener vid inflammationssjukdom är den ganska komplexa nomenklaturen. Vid

MS kunde man redan på 1970-talet visa att vissa varianter av dessa gener påverkar risken för att få MS. Sedan dess har analysen av MS-riskassociationen förfinats betydligt, men man är ännu inte säker på mekanismerna för ökning av risken av vissa genvarianter.

Den grundläggande funktionen av HLA klass II-proteinerna är att på cellytan av en antigenpresenterande cell presentera korta peptider [Figur 1], i första hand från infektiösa agens, för CD4+ T-hjälparceller som då aktiveras och expanderar för att få immunitet mot en patogen. Peptiderna presenteras i en ficka i proteinet och den genetiska variationen mellan individer gör att presentationen kan bli mer eller mindre effektiv mot skilda patogener. HLA-molekylerna är de som skiljer mest mellan individer i populationen, sannolikt för att det finns ett evolutionärt tryck att bevara arten, men inte individen, från patogener som försöker undgå individens immunförsvar.

Som en önskad bieffekt vid MS är en specifik HLA klass II-variant benämnd HLA DRB1*15:01 associerad till ökad risk för MS, ungefär tre gångers riskökning. Den förekommer i cirka 30 procent av vår nordiska population, och är ett exempel på en genvariant som är nyttig i immunförsvar, men bär med sig en ökad risk för att få MS. En teori varför just denna variant associerar till ökad MS-risk är att "protein-fickan" är särskilt bra på att presentera peptidfragment från protein i centrala nervsystemet som ju angrips av immunkompetenta celler, sannolikt autoimmuna, vid MS. I försöksdjurssystem har man bevis för detta, men inte tvärsäkert vid human MS.

HLA klass I-molekyler presenterar på liknande sätt peptider från patogener för CD8+ cytotoxiska T-celler, givetvis viktigt i immunförsvar framförallt intracellulära patogener som virus. De kan också i vissa sammanhang ha en immundämpande funktion. En variant, HLA-A2 associerar till ett partiellt skydd mot MS. Här vet vi väldigt lite om mekanismerna.

Emellertid är det dessa HLA-gener som har de starkaste associationerna till risk för MS, och vi och andra har studerat hur de kan samverka med livsstilsfaktorer med ibland mycket starka effekter.

INTERAKTION MELLAN GEN OCH OMGIVNING

Den stora diskordansen mellan enäggs- tvillingar talar starkt för att livsstils-/ omgivningsfaktorer också har betydelse för MS-risk. Traditionellt har epidemiologer och genetiker arbetat separat. I en studie benämnd Epidemiology of MS (EIMS) som rekryterar nyinsjuknade i MS och populationsbaserade kontroller matchade för kön, ålder och område i Sverige har vi försökt råda bot på detta genom att samla in både livsstilsfaktorer genom ett omfattande frågeformulär och DNA, serum och plasma. Detta har möjliggjort studier av hur riskgener och omgivningsfaktorer kan interagera. Vi har då jämfört data med de gener som är mest associerade till MS, det vill säga HLADRB1*15:01 och HLA-A2.⁴

Medan de flesta livsstilsfaktorerna ger riskökningar i storleksordningen 1,5–3 gånger jämfört med populationsbaserade kontroller (dvs odds ratio; OR 1.5–3), kan man se riskökningar upp till 10–20 gånger i de fall man både är bärare av HLADRB1*15:01 och saknar den skyddande HLA-A2 [se tabell 2]. Mer populärt uttryckt kan man tala om riskökningar om 2.000 procent. Det rör faktorer som rökning, exponering för lösningsmedel, övervikt, tecken på Epstein-Barr virusinfektion. De flesta faktorerna verkar agera i adolescensen. Här kan det finnas utrymme för prevention. Att förhindra rökning och övervikt gäller självfallet alla, men det kan vara särskilt viktigt att råda personer med MS att så långt som möjligt avråda sina barn från rökning och försöka hindra övervikt, eftersom de har en ökad genetisk vulnerabilitet. Rökning har också visats försämra förloppet av MS efter diagnos. Vad gäller rökning är det inte tobaken i sig som är skadlig utan själva luftvägsirritationen. Snusning är i själva verket skyddande, och för nikotinister som inte kan sluta röka är då snus ett bättre alternativ. En annan skyddande faktor är solljusexponering, och man torde kunna rekommendera "modest" sådan, i balans gentemot melanomrisk. Alltför data tyder på att det är själva UV-strålningen som är viktig, i relation till vitamin D som är en konsekvens av solljusaktivering. Mekanismen är oklar men kan hypotetiskt relateras till induktion av regulatoriska T-celler.

Mekanismerna för dessa interaktioner är inte klarlagda, men det finns hypoteser som kan prövas. Lungan är ett immunreaktivt organ och luftvägsirritationen aktiverar immunkompetenta celler som också är proinflammatoriska, och experimentellt finns visat att sådana autoimmuna celler migrerar till CNS. Övervikt ger en generell lätt systemisk proinflammatorisk aktivering som kan dra med sig autoimmuna T-celler.

Själva interaktionerna med HLA klass I- och II-gener utgör ett starkt argument för att livsstils-/omgivningsfaktorer också agerar på immunsystemet i deras påverkan på MS-risk, eftersom HLA-molekylerna är de som aktiverar T-lymfocyter.

Faktor	OR	HLA-geninteraktion	Kombinerad OR
Rökning	~1,6	+	14
EBV-serologi	~3,6	+	~15
Vitamin D <50nM	~1,4	kanske	–
Adolescent fetma/ BMI >27	~2	+	~15
CMV-serologi	0,7	nej	–
Nattarbete	~1,7	nej	–
Låg solljusexponering	~2	kanske	–
Körtelfeber	~2	+	7
Passiv rökning	~1,3	+	6
Exponering för organiska lösningsmedel	~1,5	+	7
Hjärnskakning	1,2– 2,3	okänt	–
Oralt snus	0,5	nej	–
Alkohol	~0,6	nej	–
Kaffe	~0,7	nej	–

Tabell 2. Sammanfattning av livsstils-/omgivningsfaktorer och deras samverkan med HLA-/MS-riskgener.⁴

GENOMVIDA ASSOCIATIONSSTUDIER

Länge fanns förhoppningar om att man skulle kunna hitta enskilda genvarianter som starkt förknippades med MS, och många studier gjordes i familjematerial av MS, utan framgång. Explosionen i kunskaperna kring DNA och allt effektivare tekniker att sekvensera DNA hos människa och kartläggning av så kallad singel nucleotide polymorphisms (SNPs) har resulterat i associationsstudier av i det närmaste alla komplexa sjukdomar, inkluderande MS. Studierna kräver mycket stora material av personer med MS och adekvata kontroller.

till att vi inte känner till 100 procent av effekterna kan bero på: 1) Interaktioner mellan gen-loci som är svårstuderat; 2) Interaktioner med livsstilsfaktorer som vi sett med HLA-generna beskrivet ovan, också svårt att studera med de låga ORs icke-HLA-gener har; 3) Det kan finnas väldigt många gener med så små effekter att de inte kan fastställas med nuvarande statistiska metoder; 4) Det kan finnas många sällsynta mutationer som inte låter sig upptäckas.

Till skillnad från HLA-generna, så har var och en av GWAS-generna modesta eller små effekter med ORs upp

till andra gener på viss distans, och ibland hela set av gener.⁶

En viktig lärdom från MS-GWAS är att nästan alla associerade loci kopplar till gener med funktion i immunsystemet. Dels till den adaptiva immuniteten, det vill säga antigenspecifika B- och T-celler, men också till gruppen av gener i det vi brukar kalla innate immunity. Här inkluderas monocyter, dendritiska celler men också mikroglia i CNS. Det senare kan ge uppslag hur vi ska komma åt progressiv MS-sjukdom som mycket väl kan drivas av innate immunity-celler. Data talar starkt för att MS i sin patogenes drivs av immunsystemet, något som ju också stöds av de påtagliga behandlingseffekter vi har av medel som ingriper i immunsystemet. Detta är då i kontrast mot en del forskares teorier att MS primärt skulle vara en neurodegenerativ sjukdom som sekundärt leder till inflammation.

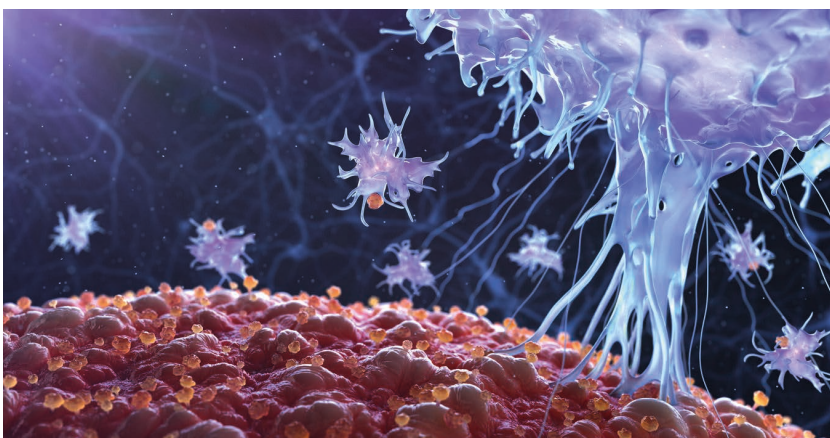
En annan intressant observation är att de allra flesta associationerna är unika för MS och inte ses i andra inflammationssjukdomar som till exempel reumatism. Generna verkar organspecifika, vilket är naturligt eftersom det endast är CNS som angrips vid MS. Ett möjligt undantag är primär biliär cirrhos, där större överlapp finns.³

En stor poäng med GWAS-kartläggningen är att vi fått en karta över de immunmekanismer som kan vara viktiga för just MS. Tusentals molekyler kan vara involverade i immunitet. Men här får vi en karta över de immunpatogenesvägar som man kan koncentrera MS-forskningen på. Allt i syfte att hitta terapier som är mer selektiva för MS och inte stör immuniteten vi behöver till exempel i infektionsförsvar och kanske också i så kallad "immune surveillance" mot cancer.

FRAMTIDA FORSKNING

Framtiden nu i den genetikorienterade forskningen är dels att förstå vilken genetik som driver svårighetsgrad av MS, inkluderande progressiv sjukdom, men också att förstå mekanismerna bakom de genetiska associationerna.

Hittills har väldigt få associerade gener förklarats mekanistiskt. Jag ger ett par exempel. Tumor nekros faktor (TNF) som är sjukdomsdrivande vid reumatism, visade sig vara skyddande



"Data talar starkt för att MS i sin patogenes drivs av immunsystemet, något som ju också stöds av de påtagliga behandlingseffekter vi har av medel som ingriper i immunsystemet."

Det engelska begreppet är genome wide association studies (GWAS). Studierna har kommit i omgångar och allt eftersom genererat allt fler associationer till lokus i arvsmassan. Den senaste studien vid MS, med ett starkt svenskt deltagande publicerades i Science, baserat på 47.429 personer med MS och 68.374 kontroller. I den studien kunde man identifiera 233 genvarianter associerade till MS. Av dessa ett knappt 30-tal i HLA-komplexet.⁵ Vad har vi då lärt oss i att förstå MS, kan annan nytta finnas av informationen och har det betydelse kliniskt?

Sammantaget förklaras cirka hälften av MS-ärftheten av de nu kartlagda enskilda associationerna. Mycket återstår alltså att finna, men en möjlighet

till 1,3. En del i fältet tycker detta är för lite för att vara intressant, men om man av slumpskäl samlat på sig många av de riskökande varianterna, kommer man upp i betydande riskökningar.

I ett fåtal fall har man lokaliserat den avgörande effekten till exon som kodar för proteinet i fråga, och som i sin tur direkt påverkar proteinets funktion. Det gäller till exempel tyrosine kinas 2 som diskuteras nedan. Dock ligger de flesta associerade SNPs utanför exon, i genexpressionsreglerande områden. Detta kan leda till ökat eller minskat uttryck av proteinerna. Det blir då inte heller klart exakt vilka gener om regleras. Ofta hänför man effekten till den mest närliggande genen till de SNPs som är associerade. Men regleringen kan vara

vid MS. Lars Fuggers grupp i Oxford kunde visa att den MS-associerade genen för ett TNF-bindande protein gav en ökad halt av en löslig receptor för TNF, som därmed minskade mängden av TNF i blod, och därmed minskat MS-skydd. Samma grupp publicerade nyligen mekanismen för TYK2-associationen vid MS. Den MS-associerade varianten av TYK2 gav en minskad signalering av proinflammatoriska cytokiner, och därmed minskad sjukdom, utan att infektionsförsvar blivit sämre och detta är nu grunden för läkemedelsutveckling. I vår grupp har vi visat att den MS-associerade genen för IL22-bindande protein, ger en ökad produktion av proteinet och därmed minskning av IL22 som paradoxalt nog är sjukdomsdrivande i hudinflammation, men skyddande i CNS, också av betydelse för eventuell framtida terapeutisk manipulation av IL22-systemet.⁷

KONKLUSION

Slutligen, så länge jag minns, har man talat om att "lösa MS-gåtan". Vi vet nu

att det inte är en gåta, utan flera hundra, där många av faktorerna nu är definierade, både genetiska och vad avser livsstil/omgivning, samt deras samspel. I allt kommer detta leda till både bättre prevention och mer selektiv behandling.



TOMAS OLSSON
Professor i neurologi,
Institutionen för klinisk
neurovetenskap,
Karolinska Institutet
tomas.olsson@ki.se

1. Westerlind H, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain* 2014; 137:770-778.

2. Roshanisefat H, Bahmanyar S, Hillert J, Olsson T & Montgomery S. Shared genetic factors may not explain the raised risk of comorbid inflammatory diseases in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2012; 18:1430-1436.

3. Olafsson S, et al. Fourteen sequence variants that associate with multiple sclerosis discovered by meta-analysis informed by genetic correlations. *NPJ Genom Med* 2017; 2:24.

4. Olsson T, Barcellos LF & Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13:25-36.

5. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science* 2019; 365.

6. James T, et al. Impact of genetic risk loci for multiple sclerosis on expression of proximal genes in patients. *Hum Mol Genet* 2018; 27:912-928.

7. Lindahl H, et al. IL-22 Binding Protein Promotes the Disease Process in Multiple Sclerosis. *J Immunol* 2019; 203:888-898.

Instruktionsfilmer inom NEUROLOGI

– för dig och dina patienter

Även som APP

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

