

Mutation i genen **MAP3K6** tros vara orsaken till cerebral vaskulär sjukdom och stroke

Familjär anhopning av stroke i yngre ålder är inte ovanlig och kan vara genetiskt orsakad. Nya genetiska diagnosmetoder kan enklare etablera orsaken till strokeframkallande sjukdomar. Ett exempel är en familj från södra Sverige, där mutation i genen MAP3K6 tros vara orsaken till cerebral vaskulär sjukdom och stroke. **Andreea Ilinca**, neurolog och överläkare vid Skånes universitetssjukhus och som forskar vid Lunds universitet, berättar mer om detta i denna artikel.

Stroke drabbar årligen cirka

25.000 personer i Sverige och är en av de största orsakerna till funktionsnedsättning. Sjukdomen är ofta ett resultat av mångårig exponering för olika riskfaktorer som påverkar kärlen i kroppen såsom till exempel högt blodtryck, höga kolesterolvärden, diabetes och förmaksflimmer, såväl som miljö- och livsstilsfaktorer såsom exempelvis rökning. Följaktligen insjuknar de flesta av patienterna med stroke i högre ålder.

FÖREKOMSTEN AV STROKE BLAND YNGRE MINSKAR INTE I SVERIGE

Flera epidemiologiska studier som analyserar personer från USA och Danmark visar en divergent riktning för strokeuppkomst, beroende på patienternas åldersgrupp. Medan det totala antalet stroke i hela populationen minskar varje år, ses en annan utveckling bland dem som utvecklar stroke i en ålder av



Trots bred utredning och trots att vi i dag använder avancerade undersökningsmetoder för att noggrant utreda orsaken till stroke, får många yngre patienter ingen exakt diagnos och därmed ingen förklaring för sina stroke.

55 år eller yngre, där flera yngre personer utvecklar stroke i dagsläget än tidigare.¹ Epidemiologiska studier som analyserat personer från Sverige visar liknande trend, där strokeuppkomst i hela populationen minskar, medan den hos yngre personer förblir oförändrad.² Patienter med stroke i yngre ålder representerar enbart 10 procent av alla strokefall,³ och de har ofta en långsiktig försämrad livskvalitet efter stroke; de kan

många gånger inte fortsätta arbeta efter strokeepisoden och har hög risk för att utveckla allvarliga komplikationer såsom epilepsi, depression, kronisk smärta och kognitiva svårigheter tidigt i livet.⁴

Dessutom förblir orsaken till stroke oftare okänd hos yngre patienter jämfört med övriga med stroke. Tidigare studier har visat att ungefär 50 procent⁵ av yngre patienter med stroke inte får någon förklaring av deras strokeepisod



enligt TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) klassifikation,⁶ som är ett vedertaget system för att diagnostisera ischemisk stroke. Detta gäller även personer som drabbas av stroke i Sverige: Trots bred utredning och trots att vi i dag använder avancerade undersökningsmetoder för att noggrant utreda orsaken till stroke, får många yngre patienter ingen exakt diagnos och därmed ingen förklaring för sina stroke.

Detta tyder på att andra faktorer spelar större roll för uppkomsten av stroke hos yngre personer.

Flera studier har visat att genetiska faktorer också spelar en viktig roll vid strokeutveckling. Bland annat vår studie, som inkluderade personer med stroke i yngre ålder än 56 år från Lund Stroke Register (LSR, ett sjukhusbaserat register som konsekutivt inkluderar patienter vid första strokeepisoden), har

visat att nästan hälften (47 procent) av de yngre patienterna med stroke har minst en förstegradssläkting (syskon, förälder, barn) eller minst tre nära släktingar (kusiner, föräldrasyskon, förälders föräldrar) som också hade stroke.³

I vår senaste studie⁷ undersökte vi en större släkt från södra Sverige med familjär förekomst av stroke. Femton personer i släkten undersöktes, av dem åtta personer som utvecklade en sjukdom

som drabbar hjärnans små kärl, en så kallad cerebral småkärlssjukdom.

HUR UTREDA FÖR DE MÅNGA KÄNDA GENETISKA ORSAKNA TILL STROKE?

För att kunna analysera alla kända genetiska orsaker till stroke har vi systematiskt sammanställt en bred stroke-genpanel som inkluderade alla genetiska variationer (mutationer) som kan associeras med stroke, oberoende hur sällsynta de är. Alla dessa gener har dokumenterats ha samband med stroke i expertgranskade publikationer och resulterade i en stroke-genpanel för helexom- eller helgenomsekvensering (WES/WGS).⁸ WES/WGS är relativt nya tillgängliga tekniska metoder⁹ som visar alla generna i stroke-genpanelen samtidigt.

Stroke-genpanelen⁸ används i dag inte enbart för forskning, utan även i klinisk verksamhet på Klinisk genetik i Lund för genetisk diagnostik av stroke för våra patienter där misstanke om sådan sjukdom finns.

Panelen är strukturerad efter klinisk information om sjukdomarna och innehåller en del information om stroke-typ. Detta tillåter oss att studera olika stroke-subtyper som passar med den sjukdom som undersöks. För den familj som vi analyserade, inriktade vi undersökningen precis på den typ av stroke som de studerade personerna hade: stroke på grund av cerebral småkärlssjukdom. Ingen känd genetisk mekanism för stroke och cerebral småkärlssjukdom kunde dock identifieras.

Att ingen känd mekanism för stroke hittades var inte helt överraskande. Vi har tidigare analyserat kända orsaker till stroke hos 22 patienter med större släkt med anhopning av stroke från södra Sverige och Finland.¹⁰ Av 22 indexpatienter och deras familjer hade bara 6 någon känd strokeorsakande genmutation. Trots att stroke-genpanelen är mycket bred, kunde vi inte identifiera någon känd genetisk orsak till stroke för de flesta av familjerna med anhopning av stroke.

HUR MANIFESTERAR SIG DEN NYA SJUKDOMEN?

Sjukdomen i den nyligen studerade släkten kännetecknades bland annat av ischemisk stroke (hjärninfarkt orsakad

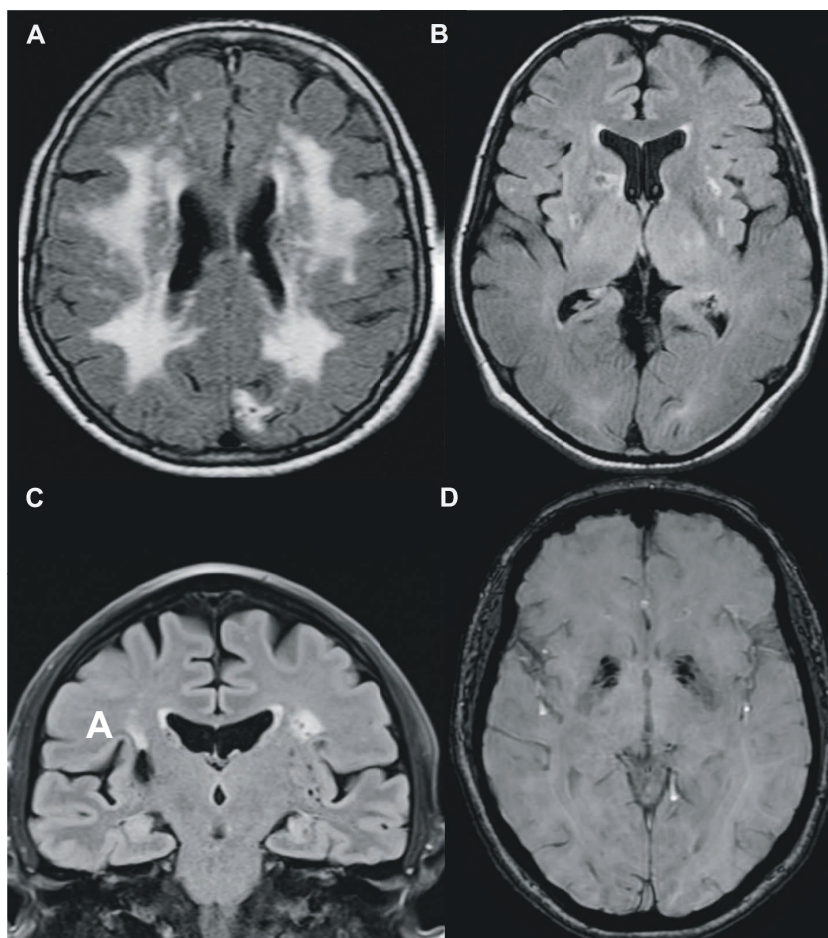


Bild 1. Magnetkameransekvenser som visar förändringar i hjärnan. A. vitsubstansförändringar; B och C. små infarkter och äldre blödning i den djupa delen av hjärnan (basala ganglier); D. symmetriska förkalkningar i basala ganglier.

av blodpropp) och hjärnblödning, och vissa av de drabbade släktmedlemmarna uppvisade även en lätt kognitiv funktionsnedsättning, påverkan på autonoma nervsystemet, tremor och/eller diskreta balansproblem.⁷

Personerna i släkten undersöktes bland annat med skiktröntgen av huvudet och huvudets kärl samt med magnetkameraundersökning av hjärnan. Alla i släkten med symtom hade förändringar i hjärnans vita substans. Dessutom hade tre av dessa mindre förkalkningar i den djupa delen av hjärnan, så kallade basalgangliekalcifikationer [Bild 1].

Vävnad från familjemedlemmar med symtom undersöktes patologiskt. Mikroskopiska förändringar upptäcktes både i hjärnans blodkärl och i små blodkärl i huden.

I hjärnans kärl fanns förändringar i den inre delen av artärerna, intima och även muscularis, som tyder på en degenerativ process. Förändringarna ses i

alla kärl, men är mest uttalade i de mindre kärlen som försörjer den djupa delen av hjärnan (inkluderande basala ganglierna). I bild 2A och 2B ses större kärl i hjärnan med förändringar; bild 2C–2F visar förtjockade mindre kärl i hjärnan vid optisk och elektronmikroskopi. Bild 2G–2I visar hudvävnad från olika familjemedlemmar med sjukdom. Små runda inlagringar kan ses i hudkärlets närhet. På förstora bilden, 2I, kan vi se att dessa inlagringar innehåller nerbrutna fragment, troligen ett förstört litet blodkärl.

EN NY POTENTIELL STROKEGEN UPPTÄCKTES

Vi använde nya genetiska analysmetoder, helgenom- och helexomsekvensering, och analyserade tolv personer i släkten, både med och utan sjukdom. Vid jämförelse av resultat på gentesten från åtta av alla dessa personer identifierades en enda mycket sällsynt genvariant

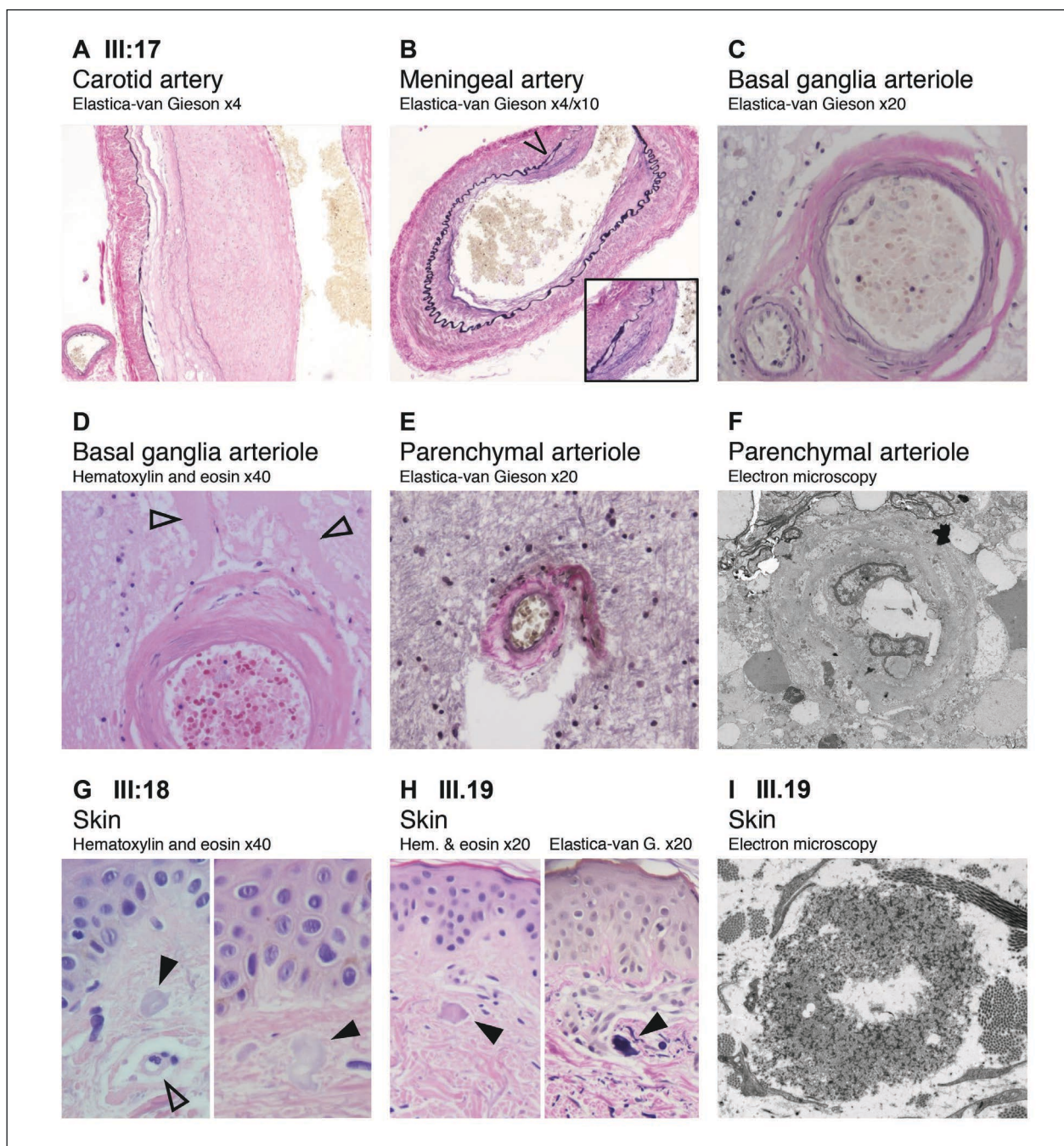


Bild 2. Mikroskopiska fynd vid undersökning av vävnad från blodkärlen i hjärnan och i de små hudkärlen.

Studien är den första karakterisering av en ny cerebral småkärllssjukdom som orsakar stroke, lätt kognitiv funktionsnedsättning, påverkan på autonoma nervsystemet och balanssvårigheter bland annat.

som alla undersökta med sjukdomen, men ingen frisk medlem, bar på. Olika bioinformatiska analyser användes för

att förutsäga variantens inverkan på proteinets funktion. Den sammanfattande bedömningen blev att denna va-

riant troligen är orsaken till sjukdomen, även om slutgiltigt bevis inte kan fås vid analys av enbart en släkt med ny genetisk sjukdom. Denna nya genvariant som kan ha samband med sjukdomen och stroke ligger i genen MAP3K6 på kromosom 1.⁷

Proteinet MAP3K6 påverkar funktionen av tillväxtfaktorn VEGF (vaskulär endotelial växtfaktor) som hjälper hjärnans kärl att reagera på rätt sätt vid skada, som exempelvis vid låg syretillförsel till hjärnan.

BETYDELSE AV STUDIEN

Studien är den första karakterisering av en ny cerebral småkärlssjukdom som orsakar stroke, lätt kognitiv funktionsnedsättning, påverkan på autonoma nervsystemet och balanssvårigheter bland annat. Vi identifierade en potentiell genetisk mekanism för sjukdom, en sällsynt förändring i MAP3K6-genen, men vi kunde inte påvisa hur den genförändringen leder till sjukdom. Därför skulle det vara av stort värde att vidare studera relationen mellan MAP3K6-proteinet och hjärnans kärl i experimentella studier, eller identifiera andra personer som hade stroke på samma genetiska grund och bekräfta våra fynd på så sätt.



Genom att identifiera genetiska varianter som har samband med sjukdom i hjärnans kärl och stroke hos yngre, kan vi bättre förstå vad som skulle kunna förhindra dessa skadliga processer eller hur de kan påverkas.

Cerebrala småkärlssjukdomar representerar 25 procent av alla stroke men enbart ett fåtal former har i dag en etablerad genetisk diagnostik. De flesta kända genetiska formerna kvarstår som ovanliga strokeformer trots att vi i dag oftare testar strokepatienterna genetiskt. Exempel på sådana sjukdomar är genmutationer i *NOTCH3* som kan orsaka *CADASIL* (cerebral autosomal dominant arteriopati med subkortikala infarkter och leukoencefalopati), i kollagenenerna *COL4A1/COL4A2* eller i *HTRA1*-genen som också resulterar i cerebral småkärlssjukdom och stroke.

Man har allmänt gjort stora framsteg inom strokebehandlingen. Till exempel används framgångsrikt trombektomi vid akut stroke där en blodpropp avlägsnas från ett större kärl i hjärnan innan en skada på hjärnan utvecklas eller endarterektomi där plack från insidan av halspulsådern opereras bort innan ytterligare eller mer allvarliga stroke utvecklas. Även olika sorters blodförtunnande antikoagulantia kan förebygga stroke genom att förebygga blodproppar hos

patienter med svag hjärtmuskel, konstgjord hjärtklaff eller oregelbunden hjärtrytm som vid förmaksflimmer.

Dessa behandlingar hjälper dock inte vid stroke som uppkommer på grund av cerebral småkärlssjukdom, där sjukdomen ligger i de mindre kärlen i hjärnan som i den släkt vi beskriver. Således är behandlingsmöjligheterna för patienter med cerebral småkärlssjukdom fortsatt begränsade i nuläget. Därför är det mycket angeläget att studera de cerebrala småkärlssjukdomarna mera noggrant och försöka hitta bromsande strategier för dessa.

Genom att identifiera genetiska varianter som har samband med sjukdom i

hjärnans kärl och stroke hos yngre, kan vi bättre förstå vad som skulle kunna förhindra dessa skadliga processer eller hur de kan påverkas. Framtida studier som kan ge oss mer kunskap om den molekylära sjukdomsmekanismen kan leda till bättre omhändertagande och mera inriktade behandlingsoptioner för våra patienter.



ANDREEA ILINCA
Med Dr, överläkare i neurologi vid Skånes universitetssjukhus; Lunds universitet
andreea.ilinca@med.lu.se

REFERENSER

1. Bejot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. *J Am Heart Assoc* 2016;5(5). doi:10.1161/JAHA.116.003661.
2. Aked J, Delavaran H, Norrving B, Lindgren A. Temporal Trends of Stroke Epidemiology in Southern Sweden: A Population-Based Study on Stroke Incidence and Early Case-Fatality Neuroepidemiology. 2018;50(3-4):174-182.
3. Ilinca A, Kristoffersson U, Soller M, Lindgren AG. Familial aggregation of stroke amongst young patients in Lund Stroke Register. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):401-7.
4. Schaapsmeeders P, Maaijwee NA, van Dijk EJ, et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke* 2013;44(6):1621-1628. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000792
5. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, et al. Etiology of first ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol*. 2013;20:1431-1439.
6. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
7. Ilinca A, Englund E, Samuelsson S, Truvé K, Kafantari E, Martinez-Majander N, Putaala Håkansson J, Lindgren AG, Puschmann A. MAP3K6 mutations in a neurovascular disease-causing stroke, cognitive impairment and tremor. *Neurol Genet* 2021;7:e548.
8. Ilinca A, Samuelsson S, Piccinelli P, Soller M, Kristoffersson U, Lindgren AG. A stroke gene panel for whole-exome sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2019 Feb;27(2):317-324.
9. Goricenco S, Ilinca A, Almasoudi W, Kafantari E, Lindgren AG, Puschmann A. New generation genetic testing entering the clinic. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Apr;73:72-84.
10. Ilinca A, Martinez-Majander N, Samuelsson S, Piccinelli P, Truvé K, Cole JW, Kittner S, Soller M, Kristoffersson U, Tatlisumak T, Puschmann A, Putaala J, Lindgren A. Whole exome sequencing in 22 young ischemic stroke patients with familial clustering of stroke. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1056-1063.