

Samspill mellom gener som disponerer for multipel sklerose

Gener som disponerer for multipel sklerose, samvirker ved utvikling av en multipel sklerose-liknende sykdom hos mus.

Ved multipel sklerose inntreffer flekkvise betennelsesreaksjoner i deler av sentralnervesystemet. HLA-molekyler «kontrollerer» immunresponser ved å binde og presentere peptider til T-cellenene. Bestemte HLA-gener bidrar trolig til utvikling av sykdommen, men det er ukjent hva som utløser den patologiske immunresponsen. HLA-DR2 haplotypen som disponerer for multipel sklerose, inneholder tre gener som nesten alltid arves sammen. Derfor har det hittil ikke vært mulig å skille effekten av disse tre genene fra hverandre.

– Ved å utvikle transgene mus som er bærer av enten DRB1*1501- eller DRB5*0101-genene, og å krysse disse med mus som bare har T-celler med en bestemt human T-celleseptor, har forskere nå kunnet studere virkningen av disse HLA-genene enkeltvis og samlet, sier professor Anne Spurkland ved Avdeling for anatomi, Universitetet i Oslo.

To ulike DRB1*1501-positive musestam-

mer med T-celler som gjenkjenner et spesielt peptid, utviklet en multipel sklerose-liknende sykdom (1). Mus som i tillegg til DRB1*1501 også hadde DRB5*0101 utviklet en mindre aggressiv sykdom, noe som tyder på at det ene allelet modifierer T-celleresponsen initiert av det andre allelet.

– Det er velkjent at T-cellenes reseptorer i varierende grad kan kryss reagere med ulike kombinasjoner av HLA-molekyler og peptider. Studien viser direkte at samvirke mellom bestemte HLA-alleler i samme individ kan påvirke T-celleimmunresponser mot visse antigener. Dette kan være gunstig for individets overlevelse, og det kan forklare hvorfor noen HLA-gener nedarves samlet. Hvilken betydning dette har for forståelsen av multipel sklerose og autoimmune sykdommer generelt, gjenstår imidlertid å se, sier Spurkland.

Åslaug Helland

ahelland@ulrik.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Gregersen JW, Kranc KR, Ke X et al. Functional epistasis on a common MHC haplotype associated with multiple sclerosis. *Nature* 2006; 443: 574–7.

Thalidomidpreparat har effekt ved myelodysplastisk syndrom

Lenalidomid gir god behandlingseffekt når lidelsen ledsages av deleksjon i kromosom 5q31.

Syndromet kjennetegnes ved alvorlig hypoproliferativ og refraktær anemi når sykdommen er forbundet med deleksjon i kromosom 5q31. Tilstanden er sjelden, og pasientene blir ofte avhengig av gjentatte erytrocyttransfusjoner. Med tanke på å redusere transfusjonsbehovet er det gjennomført et behandlingsforsøk med thalidomidpreparatet lenalidomid (1). På forhånd hadde medikamentet vist seg lovende hos pasienter med dette cytogenetiske avviket.

112 av 148 pasienter (76 %, 95 % KI 68–82) fikk redusert behovet for transfusjon, effekten inntrådte raskt (median 4,6 uker) og var fortsatt til stede hos over halvparten to år etter iverksatt behandling. I tillegg ble det påvist cytogenetisk bedring eller full remisjon og tilbakegang av de patologiske beinmargsforandringene hos flertallet av pasienter der dette lot seg vurdere. Bivirkninger som nøytropeni og trombocytopeni hadde størst negativ innvirkning på gjennomføring og effekt av behandlingen.

– Lenalidomid er det første medikamentet med en overbevisende positiv og reproducerbar virkning ved denne tilstanden. Livsforlengende eller kausal behandling har ikke vært tilgjengelig, og fremdeles begrenses behandlingen til transfusjoner og antibiotika etter behov, sier professor Anders Waage ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

– Medikamentet synes spesifikt å undertrykke den 5q-affiserte celleklonen. Det åpner for nye cellulære studier for å forstå hva som styrer veksten av kreftcellene, og hvordan medikamentet kan forbedres. Behandlingen er kostbar, og studien gir ingen informasjon om forlenget overlevelse og livskvalitet. Dette kan ikke kalles et gjennombrudd, selv om lenalidomid vil være til nytte hos enkelte pasienter. Det forventes å bli registrert i Norge innen et år, sier Waage.

Geir Jacobsen

geir.jacobsen@ntnu.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. List A, Dewald G, Bennett J et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355: 1456–65.

Kan antiflogistika påvirke prostata?

Bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAID) reduserer kanskje risikoen for å utvikle benign prostatahyperplasi.

I en oppfølgingsstudie av nesten 2 500 menn i Minnesota ble det vist en reduksjon i risiko for moderate til alvorlige vannlatingsproblemer med omkring 35 % hos dem som hadde brukt antiflogistika over tid (*Am J Epidemiol* 2006; 164: 760–8). Disse hadde også sjeldnere forhøyet prostatavolum i forhold til de øvrige.

Sammenheng mellom tarmsykdom og multipel sklerose?

Inflammatorisk tarmsykdom varierer sterkt innenfor mindre geografiske områder.

Det viser en økologisk studie der forskerne beregnet insidensen av slik sykdom i løpet av 11 år (*Am J Epidemiol* 2006; 164: 615–23). Insidensen ble sammenliknet med utbredelsen i ulike distrikter av Manitoba, Canada.

Det viste seg at forekomsten av inflammatorisk tarmsykdom var høyest i områder der man hadde få tilfeller av infeksjøs tarmsykdommer, var vanligere hos personer med høy utdanning og forekom oftere hos etnisk hvite enn hos aboriginere.

Det var også en geografisk sammenheng mellom utbredelse av inflammatorisk tarmsykdom og multipel sklerose. Begge sykdommene antas å være T-cellemediert og forekommer oftere i områder med kaldt klima. Forfatterne diskuterer mulige årsaker til sammenhengen, bl.a. felles genetikk for de to sykdommene. Begge tilstandene kan skyldes en genetisk sårbarhet som kombinert med lav eksponering for infeksjoner i barndommen, senere disponerer for sykdomsutvikling.

Sammenheng mellom psoriasis og hjerteinfarkt?

Mennesker med psoriasis ser ut til å ha økt risiko for hjerteinfarkt. Det viser en stor kohortstudie fra britisk allmennpraksis (*General Practice Research Database*) (*JAMA* 2006; 296: 1735–41).

Risikoen var høyest hos unge pasienter med en alvorlig grad av sykdommen. For eksempel hadde 30 år gamle psoriasis-pasienter tre ganger så stor risiko for å få hjerteinfarkt som parede kontrollpersoner (RR 3,1; 95 % KI 2,0–4,9).

Psoriasis er den vanligste autoimmune sykdom som er mediert av Th1-celler, og forfatterne tror at immunologiske mekanismer ligger bak. Men sikkert er det ikke. Selv om forskerne kontrollerte for andre risikofaktorer som hypertensjon og røyking, kan det ikke utelukkes at det er behandlingen, og ikke sykdommen, som forklarer den økte risikoen.