

Flere mutasjoner kan ligge bak én sykdom

En genetisk utredning er ikke komplett etter påvisning av én mutasjon knyttet til én sykdom.

Mendelsk arvegang har lært leger å lete etter én genetisk mutasjon som forklaring på en pasients sykdom. Ny genteknologi har vist at sammenhengen mellom genotype og fenotype er mer komplisert enn som så.

I en studie i USA fikk 7 374 pasienter som var henvist for genetisk utredning, utført full genomsekvensering (1). Av disse fikk 2 076 pasienter (28,2 %) en molekylær diagnose. Blant disse hadde 101 pasienter (4,9 %) diagnoser som involverte mutasjoner i to eller flere genloci.

Nyoppståtte mutasjoner var ansvarlige for 61 av 90 patogene endringer i autosomalt dominante sykdomsgener og 15 av 29 patogene endringer i X-bundne sykdomsgener.

Fenotypen blant pasienter med to påviste genetiske sykdommer kunne deles inn i to hovedkategorier. Ved distinkte fenotyper var det fenotypiske sykdomsbildet klart forårsaket av den ene påviste genfeilen, og genfeilene affiserte ulike organsystemer. Ved overlappende fenotyper kunne sykdomsbildet knyttes til en kombinasjon av genfeilene, ofte på grunn av genetisk interaksjon i samme organsystem.

– Man har lenge sagt at dersom man påviser én kromosomfeil, skal man også lete etter den neste, sier Gunnar Houge, seksjonsoverlege og professor ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus.

– Denne studien illustrerer at dette også gjelder genfeil. Det finnes svært mange kombinasjoner av genetiske sykdommer og arvemønstre; nyoppståtte genmutasjoner kombinert med nedarvet genetisk sykdom, sykdom i gener med recessiv arvegang kombinert med autosomalt dominante genmutasjoner, og kromosomfeil kombinert med enkeltgenmutasjoner. Derfor er det ikke rart at kartet ofte ikke passer med terrenget i en klinisk-genetisk hverdag, sier Houge, som mener at et godt samarbeid mellom klinikere og genetikere er svært viktig. Først da kan de rette spørsmålene stilles slik at ulike kromosomfunn og genfunn hos en pasient tolkes på en meningsfull og riktig måte.

Kari Tveito
Tidsskriftet

Litteratur

1. Posey JE, Harel T, Liu P et al. Resolution of disease phenotypes resulting from multilocus genomic variation. *N Engl J Med* 2017; 376: 21–31.

VERDENS HELSE

Effektiv vaksine mot ebola

En vaksine mot ebolavirus er nå testet og viser en estimert beskyttelse på 100 %.



En kvinne blir vaksinert mot ebolaviruset på et sykehus i Liberia. Foto: AP Photo/Abbas Dulleh/NTB Scanpix

Etter at ebolaviruset ble oppdaget i 1976, har det vært flere sporadiske utbrudd med høy dødelighet i Afrika. Det finnes ingen godkjent vaksine mot ebolaviruset, og det store sykdomsutbruddet i Vest-Afrika i 2013–16 aktualiserte behovet for en effektiv vaksine. En kandidatvaksine er nå blitt testet ut i en fase 3-studie med norske forskere i teamet (1). Vaksinen er basert på et levende stomatittvirus som uttrykker et overflateprotein fra ebolaviruset.

I studien ble vaksinen gitt med et klyngerandomisert studiedesign i regioner av Guinea og Sierra Leone. Ved påviste tilfeller av ebola ble alle personer som hadde vært i kontakt med den syke samt personer som disse igjen hadde vært i kontakt med identifisert. Dersom minst 60 % av kontaktene ikke allerede var blitt identifisert gjennom en annen person med sykdommen, ble gruppen definert som en ny klynge. Hver ny klynge ble randomisert til enten å få vaksinen umiddelbart eller etter 21 dagers ventetid. Deltagelsen var frivillig. Barn, gravide, ammende og alvorlig syke ble ekskludert. Etter en interimanalyse fikk alle nye klynger umiddelbar vaksine, og barn ned til seks år ble også inkludert.

I den randomiserte fasen deltok 4 160 personer i til sammen 98 klynger, hvorav om lag

halvparten fikk vaksinen umiddelbart og resten først etter 21 dager. Ytterligere 1 677 personer fikk vaksinen etter interimanalysen. Ved effektmåling ble ebola med symptomdebut innen ti dager etter identifisering ikke medregnet, grunnet inkubasjonstiden. Etter ti dager var det ingen av de vaksinerte som fikk påvist ebola, mens det var 23 tilfeller blant dem som fikk vaksine først etter 21 dager eller som ikke ble vaksinert grunnet manglende samtykke. Den estimerte vaksineeffekten var 100 %, og forskjellen mellom gruppene var statistisk signifikant ($p = 0,0033$).

Litt over halvparten av de vaksinerte fikk minst én bivirkning, men de fleste av disse var milde, slik som hodepine, slapphet og muskelsmerter. Ingen døde eller fikk sekvele fra vaksinen.

Kristoffer Brodwall
Barne- og ungdomsklinikken
Haukeland universitetssykehus

Litteratur

1. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2016. E-publiseret 23.12.2016.