

Ulven kommer – hvis de forkerte gener er tændt

Enæggede tvillinger siges jo at være så ens som to dråber vand og er lige så meget genetiske kopier af hinanden, som klonerne i Star Wars – og dog. For indimellem viser der sig alligevel at være rebeller. Hvordan kan det lade sig gøre, at genetisk ens individer kan udvikle forskellige karaktertræk? Dette er et vigtigt spørgsmål, når det drejer sig om sundhed og sygdom, for hvordan kan sygdomme manifestere sig hos nogle mennesker, men ikke blandt andre, som har den samme genetiske tilbøjelighed?

I mit PhD projekt har jeg brugt denne fascination til at undersøge, hvilke årsager, der kan spille ind på udviklingen af gigtsygdommen lupus hos tvillinger og familier. Det er det evige spørgsmål om arv og miljø. Svaret er, at arv måske ikke betyder nær så meget, som vi går rundt og tror. Til gengæld kan arvematerialets regulering være fejlstyret i en grad, som kan vise sig at have afgørende betydning for udviklingen af lupus og hvordan vi behandler gigtsygdomme i fremtiden.

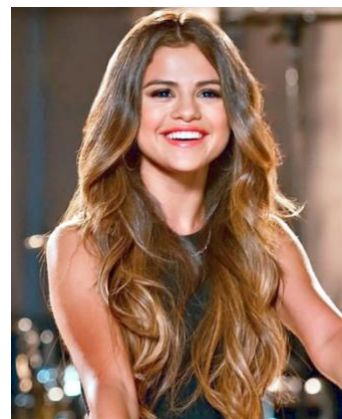
Lupus – en mystisk kvindesygdom

Lupus er en af de sjældne gigtsygdomme, som er omgivet af mystik i lægeverdenen. Begrebet 'lupus' stammer helt tilbage fra romertiden (latinsk for ulv), og beskriver de karakteristiske hududslæt, der ligner ulvebid, når de heler op (Figur 1). I nyere tid har vi i medierne hørt om, hvordan sangerinden Selena Gomez' alvorlige lupus sygdom endte med nyresvigt, som gjorde det nødvendigt med nyretransplantation i sommeren 2017 (Figur 2). Typisk rammer lupus unge kvinder som en kronisk sygdom, der både kan være alvorlig og til tider livstruende, med symptomer der spænder fra træthed, hududslæt, ledsmerter og gigt, til nyre-, lunge-, hjertesygdom og psykoser. Det er også karakteristisk, at sygdommen kommer i perioder, hvilket indebærer en uundgåelig usikkerhed for de 1800 danske lupus patienter, fordi man aldrig ved, om og hvornår sygdommen rammer igen.

Årsagen til lupus er ukendt, men opstår ved, at immunsystemet, der normalt nedkæmper udefrakommende infektioner, begynder at opfatte kroppens egne bestanddele som fremmede og derfor laver et såkaldt autoimmunt angreb mod dets egen krop. Lupus behandles derfor typisk med binyrebarkhormon og anden immundæmpende medicin, som hæmmer immunsystemets funktion. Lupus kan dog have alvorlige konsekvenser for den enkelte, både som følge af varig organskade som led i sygdommen, men også som bivirkninger til den ofte kraftige behandling. Lupus har dermed også samfundsmæssige konsekvenser, både som følge af patienternes nedsatte arbejdskapacitet, men også på grund af de store udgifter til



Figur 1. Billede af en ung pige med lupus udslæt i ansigtet, Wellcome Library, 1887



Figur 2. Selena Gomez, juli 2013

medicin og sygehusbehandling.

I 2015 blev der på landsplan brugt godt 815 mio. kr. til immundæmpende lægemidler anvendt til gigtsygdomme (RADS Monitoreringsrapporterne for 3. kvartal 2015), hvilket udgjorde ca. 11% af udgifterne til sygehusmedicin i Danmark (Amgros Sygehusmedicin 2015). Det er derfor af væsentlig samfundsmæssig interesse at finde årsagerne til autoimmune gigtsygdomme, så en mere effektiv behandling kan udvikles. Heriblandt regnes lupus for at være en prototype for disse gigtsygdomme, så den viden man opnår omkring lupus, vil kunne overføres til andre autoimmune gigtsygdomme.

Arv, miljø og arvematerialets regulering

Vi ved fra tidligere undersøgelser, at lupus nødvendigvis må opstå som et samspil mellem arv og miljø. I mit PhD projekt har vi vist, at hvis man har en førstegradsslægtning med lupus (det vil sige forældre, børn eller søskende), så har man selv en 10 gange øget risiko for at udvikle lupus sidenhen. Men fordi sygdommen er så sjælden, er det kun 2% af personer, som har en slægtning med lupus, der også selv udvikler sygdommen. Blandt tvillinger er billedet det samme. Her så vi, at kun 14% af enæggede danske tvillingpar begge havde lupus, hvis den ene havde det i forvejen, selvom enæggede tvillinger er perfekte genetiske kopier af hinanden. Hvad der står skrevet i vores gener kan dermed ikke fuldt forklare, hvordan lupus opstår. Derfor må miljøet også spille en vigtig rolle.

Et eksempel på dette er noget så simpelt som en sammenligning af et par enæggede tvillinger. Selvom det er tydeligt at se, at Katie og Sarah Parks ligner hinanden til forveksling, kan man ved nærmere eftersyn skelne de små forskelle på blandt andet fregner og læber, som gør, at vi må have med to selvstændige individer at gøre (Figur 3).



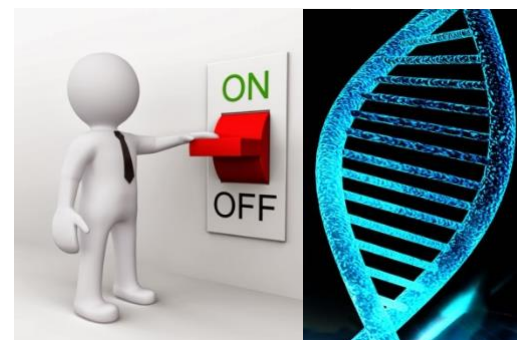
Figur 3. Martin Schoeller, Katie Parks & Sarah Parks, 2011

Disse forskelle kan forklares ud fra, hvordan vores gener bliver styret. Mens arvematerialet og vores gener er noget vi arver fra vores forældre og forbliver uændrede i løbet af livet, er arvematerialets styresystem påvirkeligt af ydre faktorer, som blandt andet kost og rygning, og er noget der ændrer sig med alderen. Den mekanisme som styrer, hvilke gener der kommer til udtryk i cellerne kaldes også *epigenetik* (dét der sidder uden på generne). Denne reguleringsmekanisme bestemmer også om en celle, der genetisk er identisk med alle andre celler i kroppen, udvikler sig til enten hud, hår, hjerne eller en hvilken som helst anden celle. Dette styringsprogram kan sammenlignes med en computer, hvor vores arvemateriale svarer til de fysiske komponenter i computeren, mens reguleringen af arvematerialet svarer til de forskellige programmer, der bestemmer computerens adfærd (Figur 4).

I mit PhD projekt så vi nærmere på DNA methylering, som er en af de vigtige epigenetiske reguleringsmekanismer, der styrer arvematerialet. Dette er en kemisk forbindelse, som direkte spærrer adgangen til generne, så det pågældende gen ikke kan blive oversat i cellen, og dermed kan cellen holde genet slukket. Det svarer til en mand, som konstant holder på en kontakt for at holde lyset slukket (Figur 5).



Figur 4. Menneskers arvemateriale svarer til en computers hardware, mens arvematerialets regulering (epigenetik) svarer til programmerne, der styrer computeren



Figur 5. DNA methylering er en vigtig reguleringsmekanisme, som holder generne slukket

Arvematerialets styresystem er fejlreguleret ved lupus

Under min PhD rejste jeg rundt i alle dele af Danmark for at tage blodprøver fra tvillinger, hvor enten den ene eller begge havde lupus. Da vi senere undersøgte deres immunceller, kunne vi tydeligt se, at der var forskel på arvematerialets regulering mellem raske og syge tvillinger. Vi kunne se, at gener, der normalt bruges i bekæmpelsen af virus, var alt for tændte i alle typer af immunceller hos lupus tvillingerne. Vi så også, at visse gener, som er med til at styre kroppens reaktion på betændelse, var mere slukkede end de burde være hos lupus tvillingerne i de celler, som danner antistoffer i kampen mod infektion. Samlet set så vi, at der var tydelig fejlregulering af arvematerialet hos lupus tvillinger. Nu er det jo de færreste, der har en tvilling, så derfor undersøgte vi også den bredere befolkning. Interessant nok så vi nøjagtig det samme mønster af fejlregulering i immuncellernes arvemateriale hos lupus patienter sammenlignet med almindelige mennesker.

Det at vi ser fejlregulering i arvematerialet hos lupus patienter sammen med den viden, at man kan tænde og slukke for generne enten med ændringer i miljøet eller medicin skaber håb for fremtiden. For hvis denne fejlregulering virkelig har betydning for udviklingen af lupus, så vil det skabe helt nye muligheder for behandling af både lupus og andre autoimmune gigtsygdomme, som kan være utroligt svære at behandle tilfredsstillende. Mit håb er derfor, at denne viden vil hjælpe os med at holde ulven for porten. Eller på sigt, at vi kan jage ulven væk.