

Personlig medicin i epilepsigenetikken

Emilie bliver født i 2015. Emilie er ikke som andre babyer. Da hun er blot få timer gammel får hun sit livs første epileptiske anfald. Hendes mor sidder med hende i armene, da Emilie pludselig bliver stiv i hele kroppen, holder op med at trække vejret og bliver blå om læberne. Emilies mor tror at Emilie er ved at dø. De efterfølgende dage har Emilie mange anfald, der alle ligner det første anfald. Hun er indlagt med sin mor på hospitalet. Hun bliver overvåget med elektroder på hovedet, der viser at hendes hjerne har en unormal aktivitet. Emilie er slap, kan ikke spise selv og kigger ikke på nogen. Fremtiden for Emilie og hendes familie er et liv med et livslangt handicap, hvor Emilie aldrig vil komme til aktivt selv at bevæge sig krop, hvor hun vil have jævnlige epileptiske anfald og hvor hun aldrig kommer til at kigge på sin mor og kalde hende netop: mor.

Min forskning har vist, at vi med den rette behandling kan gøre en forskel for patienter som Emilie.

Epilepsi er en hyppig kronisk neurologisk lidelse med 50 millioner sygdomsramte verden over og ca. 50.000 her i Danmark. Langt de fleste mennesker med epilepsi kan relativt let behandles, men for omkring 25% vil sygdommen være som hos Emilie, nemlig svær at behandle med hyppige, måske daglige epileptiske anfald samt andre problematikker som fx udviklingshæmning, bevægeforstyrrelser og adfærdsforstyrrelser. Disse patienter har ofte brug for livslang støtte og hjælp i dagligdagen. Familierne til disse patienter har tidligere levet i uvished hvad angår årsagen til deres børns sygdom, ofte fulgt af en skyldfølelse og en bekymring for fremtidige børn eller børnebørn.

I dag ved vi, at epilepsi er en af de sygdomme, hvor genetiske faktorer udgør en vigtig del af årsagen. Genetik er fællesbetegnelsen for vores arvemateriale, vores DNA, som findes som gener på vores kromosomer, som igen findes i størstedelen af vores celler. Man kan sige, at kromosomerne er kagebøgerne, som indeholder generne, der er opskrifterne på hvordan man bygger et menneske. Genetiske faktorer spiller en stor rolle i fx fostertilværelsen, netop når et menneske skal bygges korrekt, men også ved at opretholde den delikate elektriske og kemiske balance i hjernen, når nervecellerne skal kommunikere sammen. Fejl i vores DNA og gener kaldes mutationer. Mutationer kan bestå af større stykker DNA, der er "for meget" eller "for lidt", men kan også være mutationer/stavefejl, hvor det blot er et enkelt lille bogstav i DNA-sekvensen er ændret.

Ved visse epilepsiformer har man fundet at bestemte mutationer i et specifikke gener er den underliggende årsag til patienternes sygdom. Når mutationer i et bestemt gen fremkalder en bestemt sygdom, kaldes sygdommen monogen. Disse monogene epilepsier er ofte årsag til svær epilepsi, udviklingshæmning og følgesygdomme i form af f.eks. bevægeforstyrrelser og adfærdsvanskeligheder, som vi så hos Emilie.

Der er allerede fundet mange epilepsi-associerede gener, og en del af disse gener indeholder opskrifter på ion-kanaler. Ion-kanaler er små kanaler, der sidder på hjernecellerne. Ion-kanalerne er en del af hjernecellernes kemiske og elektriske kommunikation. Ion-kanalerne er med til at der konstant opretholdes en hårfin balance mellem aktiverende og hæmmende signaler i den menneskelige hjerne. Sker der en forskydning i denne balance, så der fx bliver overvægt at aktiverende signaler kan det føre til epileptiske anfald, samt på længere sigt udviklingshæmning. En overvægt af aktiverende signaler kan finde sted, hvis man har en overaktiv ion-kanal, der sender for mange signaler afsted til de omkringliggende nerveceller.

Vi ved i dag, at mange af de præparater der findes til behandling af epilepsi påvirker ion-kanalerne, fx er en del af præparaterne såkaldte ion-kanal blokkere. Dvs. at de lægger en dæmper på aktiviteten af ion-kanalerne og således kan hæmme en over-aktiv kanal. Derudover er der meget der tyder på at ion-kanaler vil være gode mål for ny-udviklet medicin idet man kender funktionen af disse kanaler ret godt, og derved kan designe nye præparater specifikt til mekanismerne omkring en ion-kanal.

Den forskning jeg har arbejdet med undervejs i mit PhD projekt har bl.a. taget udgangspunkt i et ion-kanal gen. Dette gen hedder *SCN2A*. *SCN2A* genet indeholder opskriften på en ion-kanal der udtrykkes i hjernen. Denne ion-kanal er bl.a. med til at viderelede de elektriske signaler, der sendes mellem de forskellige hjerneceller, således at kommunikationen mellem cellerne fungerer optimalt. Man ved, at denne ion-kanal aktiveres meget tidligt i menneskets udvikling, måske allerede i fosterstadiet. Ved mutationer i *SCN2A* vil langt de fleste patienter få tidlige epileptiske anfald, der for mange kan være svære at behandle. Endvidere er udviklingshæmning og bevægeforstyrrelser hyppige. Emilie havde en mutation i *SCN2A* genet. Der dog også beskrevet patienter uden epilepsi med mutationer i *SCN2A*.

I mit projekt besluttede vi os derfor for at indsamle data på så mange patienter som muligt med mutationer i *SCN2A* genet mhp. at beskrive det kliniske billede hos disse patienter i nærmere detaljer. Samtidigt ville vi i samarbejde med vores tyske kollegaer prøve at undersøge hvad der sker med ion-kanalen, når der en mutation i *SCN2A* - bliver den overaktiv eller underaktiv?

Det lykkedes os at indsamle talt 71 patienter fra både Danmark og resten af verden, hvilket illustrerer hvor sjælden denne genetiske epilepsi er. I Danmark fødes der i gennemsnit et barn hvert halvandet år med en mutation i *SCN2A*. Derudover indsamlede vi data på alle de patienter, der tidligere var blevet beskrevet i faglitteraturen. I alt kom vi op på 201 patienter, hvilket er det største *SCN2A* studie til dato. Af dem, udvalgte vi 4 specifikke mutationer, som vi testede i laboratoriet.

Herefter begyndte det at blive rigtig interessant. Da vi analyserede data tegnede der sig nemlig et billede med to undergrupper af epilepsipatienter med mutationer i *SCN2A*. Den ene gruppe bestod af patienter med tidlig anfaldsdebut - alle før tre måneders alderen, og ofte i løbet af de første levedøgn. De fleste af disse patienter havde svær epilepsi, som var vanskelig at behandle. Hovedparten led derudover af svær udviklingshæmning, og lignende altså Emilie.

Den anden gruppe bestod af patienter med senere anfaldsdebut, dvs efter tre måneders alderen, men hos mange også så sent som i fire, fem eller seks års alderen. Også i denne gruppe kunne epilepsien være svær at behandle, og udviklingshæmning var også udbredt. Endelig var der en tredje gruppe, nemlig patienterne uden epilepsi. Disse patienter havde ofte autisme forstyrrelser, udviklingshæmning eller psykiatrisk sygdom.

Da vi så fik resultaterne fra laboratoriet, viste det sig, at i den første gruppe af epilepsipatienter med tidlig debut af svær epilepsi medførte mutationerne en overaktivitet af ion-kanalen, mens mutationerne i den anden gruppe af epilepsipatienter med senere debut og hos patienterne uden epilepsi medførte underaktivitet af ion-kanalen.

Vi besluttede herefter, at undersøge behandlingsrespons hos de to patientgrupper med epilepsi. Her fandt vi, at i gruppen med tidlig debut af svær epilepsi og altså en overaktivering af ion-kanalen, var der rigtig god effekt af behandling med såkaldte ion-kanal blokkere, hvorved nogle patienter endda blev anfaldsfri ved høje doser. Omvendt så vi i gruppen med senere debut og altså en underaktivering af ion-kanalen, at de havde ingen effekt eller endda fik flere eller værre anfald ved behandling med ion-kanal blokkere.

Vi stod altså pludselig og kunne skelne mellem to patientgrupper, som begge havde mutationer i *SCN2A* genet, men hvor det kliniske billede og den funktionelle effekt af genfejlen var markant forskellig hos de to grupper. Det kom der i 2017 en rigtig fin artikel ud af, hvilket selvfølgelig var skønt.

I maj 2018 fik vi så lejlighed til at teste vores hypotese. Her bliver Mohammad nemlig født. Han er mor og fars tredje barn, og allerede under graviditeten har mor bemærket at baby bevæger sig anderledes end de to andre børn. Han får sit første krampeanfald, da han er et par dage gammel. Takket være forbedringer i teknologien kan man inde på Rigshospitalet lave genetiske analyser på 14 dage, hvilket Mohammed får gjort. Da jeg møder Mohammad første gang er han 17 dage gammel og har lige fået den genetiske diagnose: mutation i *SCN2A* genet. Han er fuldstændig komatøs, da man ikke har kunnet få hans epileptiske anfald under kontrol og derfor er han nærmest dopet med medicin. Bevæger sig ikke frivilligt, giver ingen øjenkontakt. Målingerne på aktiviteten i hans hjerne ser ikke lovende ud. Med baggrund i vores studie, anbefaler vi at han opstartes i ion-kanal blokker behandling under formodningen om at hans mutation fører til en overaktivitet af kanalen, da hans epileptiske anfald er begyndt allerede i de første levedage. Dagen efter starter han behandling og kun få dage senere normaliseres hans EEG og han kan trappes ud af den øvrige epilepsimedicin. Han har ikke haft epileptiske anfald siden. Sidst jeg så Mohammad var han lidt over et år gammel. Han har stadig ingen anfald. Men Mohammad kan ikke sidde selv, kan kun akkurat lige holde sit hoved, og står og går heller ikke. Mohammad kan ikke tale, men pludrer som en baby ville gøre det. Til gengæld giver han rigtig god kontakt, og udvikler sig i sit eget langsomme tempo.

Der er ingen tvivl om, at konklusionerne fra vores studie gjorde at Mohammad blev startet op i den relevante behandling langt tidligere end han ellers ville, og dermed forhindrede at han endte som Emilie. Mohammads forældre har et barn, som de kan kigge i øjnene og kommunikere med. Et barn som fortsat udvikler sig. Men det er også tydeligt, at vi er langt fra helbredelse, og spørgsmålet er nu om vi nogensinde vil kunne helbrede disse børn, når deres sygdom er medfødt fra første celledeling og muligvis starter allerede i mors mave. Det skal dog ikke forhindre os i at forske videre i denne og andre genetiske epilepsier, med håbet om at vi gør en reel forskel for børnene og familierne derude.