

Hanne Harbo

Gener og Multippel Sklerose (MS)

Genes and Multiple Skleroses (MS)

Intervjuet 24. januar 2011, Oslo



Hanne F. Harbo leder Oslo Multipel Sklerose (MS) Genetikk gruppe ved Oslo Universitetssykehus. Forskningsgruppen studerer genetiske, kliniske og epidemiologiske faktorer for å kartlegge årsaksfaktorer og behandlingsmuligheter ved MS.

Gruppen samarbeider blant annet med et verdensomspennende forskningsnettverk "International MS Genetics Consortium" om gen-studier basert på blodprøver fra mennesker med MS. Forskerne ser etter mulige årsakssammenhenger mellom genvarianter og utvikling og forløp av sykdommen. Prøver fra norske MS-pasienter (som er samlet av Oslo MS genetikk gruppe og Norsk MS Register og Biobank) er nå analysert i et internasjonalt forskningsprosjekt som i alt har screenet om lag 10 000 MS-pasienter fra hele verden for flere hundre tusen genmarkører spredt over hele genomet. "Dette prosjektet identifiserer over 50 gener som er forbundet med økt risiko for å utvikle MS. De aller fleste av disse genene koder for molekyler som er involvert i immunreaksjoner i kroppen. Dette styrker vår oppfatning om at MS primært er en immun sykdom som rammer det sentrale nervesystemet," sier Harbo.

Svært ulike sykdomsforløp

Hvert år får mellom 250 og 350 mennesker diagnosen multipel sklerose (MS) i Norge og i alt lever ca 8000 norske menn og kvinner med sykdommen, som er vanligst blant personer som kommer fra den nordlige halvkule. Norge er et av landene i verden som har flest MS-rammede i forhold til folketallet. Mer enn dobbelt så mange kvinner som menn får sykdommen. Gjennomsnittlige alder ved diagnose er omkring 30 år.

Navnet multipel sklerose kommer av at man ved sykdommen finner flere (multiple) bindevevsendringer eller arr (skleroser) på flere forskjellige steder i sentralnervesystemet. MS er en kronisk betennelsessykdom i det sentrale nervesystemet, men den er ikke forårsaket av noen kjent bakterie eller virus. Den regnes for å være en såkalt autoimmun sykdom i og med at immunsystemet angriper egne nerve- og støtte celler. Betennelsen fører til at myelin, som fungerer som isolasjon rundt nervetrådene ødelegges, såkalt demyelinisering. Dette bidrar til å ødelegge

Hanne F. Harbo is the leader of Oslo Multiple Sclerosis (MS) Genetics Group at Oslo University Hospital. The research group studies genetic, clinical and epidemiological factors in an effort to identify casual factors and treatment options for MS.

The group cooperates with the global research network "International MS Genetics Consortium" on genetic studies based on blood samples from people with MS. Scientists look for possible causalities between genetic variants and the development and progression of MS. Samples from Norwegian MS patients (which are collected by the Oslo MS Genetics Group and The Norwegian MS Register and Biobank) have now been analyzed in an international research project that has screened about 10 000 MS patients worldwide for more than one hundred thousand gene markers throughout the whole genome. "This project identifies more than 50 genes that are associated with an increased risk of developing MS. The majority of these genes encode molecules that are involved in the body's immune response. This reinforces our view that MS is primarily an immunemediated disease that affects the central nervous system," says Harbo.

Different disease courses of MS

Every year between 250 and 350 people get the diagnosis multiple sclerosis (MS) in Norway and altogether about 8000 Norwegian men and women live with the illness. The disease is most common among people who come from the northern hemisphere, and Norway is one of the countries in the world that has the highest rates of MS sufferers compared to its population. More than twice as many women than men get the disease. The average age at diagnosis is about 30 years.

The name Multiple Sclerosis comes from the fact that in this disease one finds several (multiple) changes or scars (sclerosis) in many places within the central nervous system. MS is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, but is not caused by any known bacteria or virus. The disease is considered to be an autoimmune disease because the immune system attacks its own nerve cells. The inflammation causes myelin, which insulates the nerve axons, to be destroyed in a process called demyelination. This contributes to the destruction of neurons and leads to a loss of neurological function, that may be expressed differently in

nervecellene og leder til utvikling av funksjonstap, som kan arte seg ulikt avhengig av hvor i nervesystemet skaden rammer. Symptomer på MS kan for eksempel være dobbeltsyn eller synstap, en fornemmelse av elektrisk støt langs ryggsoylen ved bøyning i nakken, nummenhet, visshet og delvise eller fullstendige lammelser, ustø gange eller blæreforstyrrelser. Noen pasienter opplever det man kaller lettere kognitiv svikt. Det kan for eksempel være å ha problemer med å følge med på ting som går fort, eller å skifte fokus raskt. Mange opplever mer diffuse former for tretthet, såkalt fatigue, som det tydeligste symptomet med sykdommen,

MS kan utvikle seg svært forskjellig. De fleste som har MS, kan oppleve periodevis forverring etterfulgt av delvis eller fullstendig bedring. Denne formen kalles atakvis eller relapsing remitting MS. Ofte fortsetter slike svingninger med ujevne mellomrom gjennom livet. Ataker bygger seg opp over dager og varer opptil noen uker før de går helt eller delvis tilbake. Hos noen forsvinner svingningene etter hvert. Mellom 15 og 20 prosent av MS-rammede har derimot en primær progressiv form, der sykdomsutviklingen har et mer jevnt forløp. Noen rammes svært mildt, mens andre opplever større problemer. I Norge i dag får omtrent en tredel av de MS-syke uføretrygd, ca en tredel arbeider halvt og de øvrige er i fullt arbeid. MS er vanligvis ingen livstruende sykdom. De som har MS, dør som regel med MS og ikke av MS. Gjennomsnittlig levealder er imidlertid ca 8 år kortere enn gjennomsnittlig levealder. Dette skyldes hovedsakelig generelle helseproblemer.

Årsaksfaktorer

Harbo understreker at årsakene til MS er komplekse og langt på vei ukjente. Det er en tydelig genetisk komponent ved sykdommen. Hyppigheten blant inuitter i Canada er for eksempel 20 ganger lavere enn blant den øvrige canadiske befolkningen i de samme områdene. I Norge har Harbo og hennes kolleger vist at MS er sjelden hos samer, og at dette synes å ha sammenheng med at de har færre genetiske risikofaktorer. MS er likevel ikke spesielt arvelig. Sjansen for å få MS dersom en av foreldrene

different patients, depending on where the injury is located in the nervous system. Symptoms of MS can be double vision or loss of vision, a sensation of an electric shock along the spine when bending one's neck, numbness, weakness or partial or complete paralysis, difficulty of walking, or urinary problems. Some patients experience mild cognitive impairment. For example, problems following along when things go fast, or changing focus quickly. Many people experience diffuse forms of tiredness, called fatigue, as the most distinctive symptom of the disease.

The disease course of MS can develop quite differently. Most people who have MS, experience periodic deterioration followed by partial or complete recovery, so-called MS attacks or relapses. Relapses build up over the course of a few days and can last for several weeks before the symptoms partially or completely disappear. This form of MS is called relapsing-remitting MS. Between 15-20 percent of MS sufferers have instead a primary progressive type where the disease progression is more consistent. Some are mildly affected while others experience major problems. In Norway today, about one third receive disability payments, one third work half time and the rest have full time jobs. MS is usually not a life threatening disease. Those that have MS usually die with MS and not from MS. None the less, the average life expectancy is around 8 years shorter than the population average. This is mainly due to general health problems.

Casual factors of MS

Harbo stresses that the causes of MS are complex and to a large extent unknown. There is a clear genetic component to the disease. The frequency among Inuits in Canada is for example 20 times lower than among the general Canadian population in the same area. In Norway, Harbo and her colleagues have shown that MS is unusual among Sámi and this is seemingly because they have fewer genetic risk factors. Still MS is not particularly hereditary. The chance of getting MS if one of your parents have the disease is about 1 to 100, while the chance in the general population is 1 to 1000.

The international gene-screening project Oslo MS Genetics Group participates in has, as mentioned, identified a number of genes that give a somewhat increased risk of MS. But with so many genes involved, and complex causes for

har sykdommen er omtrent 1 til 100, mens sjansen for personer i befolkningen for øvrig er ca 1 til 1000.

Gjennom det internasjonale gen-screeningprosjektet Oslo MS genetik gruppe deltar i, har det som nevnt, blitt utpekt en rekke gener som gir noe økt risiko for MS. Men med så mange gener involvert, og så sammensatte årsaker til sykdommen, kan ikke gen-analyser brukes i diagnostikk eller behandling av MS. "I tillegg er ulike miljøfaktorer med på å øke risikoen for MS," forklarer Harbo videre. Det virker å være en sammenheng med nivå av vitamin D i blodet. Teorien er at mer sol, og dermed mer D-vitamin, reduserer risikoen for sykdommen. MS er som nevnt vanligst på den nordlige halvkule, og unge som flytter til sørlige land ser ut til å ha en lavere risiko for å få sykdommen. Forsøk på mus peker mot at høye doser av vitamin D3 kan ha en positiv effekt på oligodendrocyttene som produserer og vedlikeholder myelinlaget omkring nervecellene. Det synes også å være en sammenheng mellom MS og det såkalte Epstein Barr-viruset (viruset som forårsaker kysseykke). Omtrent 90 prosent av befolkningen har en gang hatt Epstein Barr virus-infeksjon mens nesten alle med MS har vært infisert. Det synes også å være en økt risiko for røykere.

Behandling

Det finnes i dag ingen behandling som kurerer MS-sykdommen, men MS-pasientene følges med regelmessige legekontroller for å behandle plagsomme symptomer og dempe sykdomsutviklingen. I forverringsperiodene kan det gis behandling med kortison for å dempe symptomene. Kortison kan tas i pilleform eller settes intravenøst, og kan bidra til at pasientene kommer seg raskere gjennom forverringsperioden. Pasienter med atakvis MS behandles også ofte med såkalt immunmodulerende behandling. Dette er medikamenter som påvirker immunreaksjonen i sentralnervesystemet. Per i dag er det tilgjengelig to grupper medikamenter som brukes som første valg i denne typen behandling – interferon og glatirameracetat. Disse medikamentene injiseres under huden eller i muskulatur og bidrar til å redusere attackene med ca en tredel. Om man har svært aktiv sykdom, anbefales i dag intravenøs månedlig

the disease, a genetic test cannot be used in the diagnosis or treatment of MS. "In addition, various environmental factors increase the risk of MS," Harbo explains. There seems to be a correlation with the levels of vitamin D in the blood stream. The theory is that sunlight, and thereby more D-vitamin, reduces the risk of disease. MS is, as mentioned, most common in the northern hemisphere, and young people that move to countries further south seem to have a lower risk of the disease. Experiments on mice indicate that high doses of vitamin D3 can have a positive effect on the oligodendrocytes that produce and maintain the myelin layer around the neurons. There also seems to be a link between MS and Epstein Barr virus infection (the virus that causes infectious mononucleosis). More than 90% of the population has once had an Epstein Barr virus infection, while almost everyone with MS has been infected. There seems to be an increase in risk among smokers.

Treatment of MS

There are no treatments today that cure MS, but MS patients are given regular medical checkups to treat bothersome symptoms and slow the progression of the disease. During relapses cortisone treatment can be given to alleviate symptoms. The cortisone is taken as pills or intravenously, and can contribute to shortening the time span of relapses. Patients with relapsing MS are furthermore often treated with an immune modulating treatment, which reduces the number of relapses. At present there are two types of medication that are the primary choice for this type of treatment – interferon – and glatiramer acetate. These medications are injected under the skin or into muscles and contribute to reducing relapses by a third. If the disease is very active, monthly intravenous shots with a different and newer medication, natalizumab, is recommended today. This medication can reduce the relapses by about two thirds.

Natalizumab is what is called a monoclonal antibody. The medication works by binding to specific molecules on inflammatory cells in the blood stream and stops them from passing through the blood-brain barrier and causing inflammation in brain tissue. However, the medication has a slight risk of a serious adverse side effect; a rare type of virus infection of the brain tissue. The treatment is also

behandling med et annet, nyere medikament, natalizumab. Dette kan redusere atakkene med ca to tredeler.

Natalizumab er et såkalt monoklonalt antistoff. Medikamentet virker ved å knytte seg til bestemte molekyler på betennelsesfremmende celler i blodet og hindre at de kommer gjennom blod-hjerne-barrieren og der skaper betennelse i hjernevevet. Medikamentet har imidlertid en liten risiko for å gi en svært alvorlig bivirkning; en sjelden form for virusinfeksjon i hjernen. Behandlingen er også relativt kostbar. Ett års behandling koster omkring 200 000 kroner i medikamentomkostninger, som er omtrent det dobbelte av kostnadene ved behandling med interferon eller glatirameracetat. En rekke nye medikamenter er under utvikling og utprøving. Blant annet er det nye medikamenter i pilleform på vei inn på det norske markedet. Noen av disse medikamenter er svært lovende, men generelt synes risikoen å være større for å utvikle alvorlige bivirkninger jo mer effektivt medikamentene er.

Harbo peker på at man gjennom den genetiske MS-forskningen håper å kunne påvise mekanismer for hvordan MS-sykdommen utvikles. Gen-varianter som forekommer betydelig hyppigere hos MS-pasienter enn hos friske antas å kunne ha med sykdomsutviklingen å gjøre. Disse genene koder for molekyler som så blir grundig studert for å forklare hvordan nettopp disse molekylene leder til utvikling av MS. De fleste molekylene i kroppen har et komplekst samspill med en rekke andre molekyler gjennom ulike signalveier i cellene. Gen-forskningen kan bidra til å identifisere de sykdomsfremkallende signalveiene, og dermed avsløre gunstige angrepspunkter for å stoppe de sykdomsfremkallende mekanismene. Man håper og tror det vil være mulig å utvikle mer målrettede og effektive medisiner når sentrale signalveier for utvikling av MS er kartlagt gjennom denne typen forskning.

fairly expensive. One year's treatment costs about NOK 200 000 in medication expenses, which is about twice as expensive as treatment with interferon – or glatiramer acetate. A number of new medications are under development and are studied in ongoing trials. New medications in pill form are on their way into the Norwegian market. Some of these medications are quite promising, but generally there seems to be a greater risk of developing adverse side effects the more efficient the medication is.

Harbo points out that through genetic MS research the hope is to verify the mechanisms of how MS as a disease develops. Gene variants that are substantially more frequent in MS patients than in healthy individuals are thought to have to do with the progression of the disease. These genes code for molecules that are thoroughly studied to explain how exactly these molecules lead to the development of MS. Most of the molecules in the body have a complex interaction with other molecules through different signaling pathways in the cells. Gene-research can contribute to the identification of the illness-inducing signal-pathways and thereby reveal favorable intervention points that can stop the illness-inducing mechanisms. One hopes and believes that it will be possible to develop increasingly targeted MS medications when central signaling-paths for the development of MS have been identified through this type of research.

