Gruppebilde ved Norsk senter for primær skleroserende kolangitt. Fra høyre forskningssykepleier Mona Skevig, stipendiat Kristin Kaasen Jørgensen, stipendiat Johannes Roksund Hov, bioinformatiker Kristian Holm, professor Erik Schrumpf, overlege Kirsten Muri Boberg, biobankansvarlig bioingeniør Hege Dahlen Sollid, postdok Espen Melum, bioingeniør Bente Woldseth, professor Lars Aabakken og daglig leder Tom Hemming Karlsen. Bioingeniør Liv Wenche Thorbjørnsen og forskerne Trine Folseraas, Kim Andresen, Bjarte Fosby, Sigrid Næss, Alexey Shiryayev og Anders Holm er også knyttet til gruppen. Foto privat

Ny kunnskap om patogenesen ved sjelden gallesykdom

Primær skleroserende kolangitt starter trolig med immunmediert skade av gallegangene.

Primær skleroserende kolangitt forekommer hyppigere hos førstegradsslektinger enn ellers i befolkningen. Dette tyder på at genetiske faktorer kan være av betydning. Man har lenge kjent til at HLA-komplekset på kromosom 6 er viktig for sykdommen.

Genomvide assosiasjonsstudier har de siste årene vist seg å være svært nyttig for å identifisere genetisk risiko forårsaket av vanlige genvarianter (> 5%). Selv om opptil 60–70% av de relevante sykdomsvariantene ikke blir identifisert ved slike metoder, har denne type studier gitt ny og viktig innsikt i patogenetiske mekanismer for en rekke vanlige sykdommer.

For mange sjeldne sykdommer er vanlige genvarianter oftest «svake» biologisk sett – hvis ikke hadde de forsvunnet under evolusjonsprosessen. Dette gjenspeiles i beregnet oddsratio, som for de fleste sykdomsvarianter påvist ved genomvide assosiasjonsstudier ligger i området 1,1–1,5. For å identifisere gener med så svak innflytelse på sykdomsrisiko, noe som krever p-verdier lavere enn 10^{-7} pga. de mange statistiske testene som gjøres, må man ha tilgang til hundrevis, helst tusenvis, av pasienter og friske kontrollpersoner.

Gjennom et internasjonalt samarbeid har man endelig lyktes å samle inn data fra et tilstrekkelig antall pasienter med primær skleroserende kolangitt. Studien som nå er publisert i tidsskriftet *Nature Genetics*, er den første som med sikkerhet kan slå fast at det finnes genetiske risikofaktorer for sykdommen utenfor HLA-komplekset (1). Disse genene representerer sannsynligvis molekyler involvert i makrofagaktivering (*MST1*) og apoptose (*BIM*), sistnevnte av potensielt størst betydning for T-celler og B-celler.

– Sammen med den sterke HLA-assosiasjonen bygger de nye funnene opp under hypotesen om at det primære problemet ved primær skleroserende kolangitt er immunmediert skade av gallegangene. Resultatene har imidlertid ingen umiddelbar klinisk relevans og kan ikke brukes for genetisk testing med tanke på risiko for å utvikle sykdommen. Videre studier av patogenetiske mekanismer kan på sikt danne grunnlag for nye behandlingsstrategier, sier professor Erik Schrumpf ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Norsk forskning på primær skleroserende kolangitt

Forskning på primær skleroserende kolangitt har lange tradisjoner i Norge. I 2007 mottok forskningsgruppen ved Rikshospitalet 100 millioner kroner fra Stein Erik Hagen fordelt over ti år til videre forskning. Gaven utløste 2,5 millioner kroner årlig fra Forskningsrådet. Rikshospitalet har dermed fått svært gode muligheter for fortsatt forskning på denne relativt sjeldne sykdommen. Gruppen er nå utvidet med flere forskere og annet personell og det er etablert omfattende internasjonale nettverk (<http://ous-research.no/nopsc>). Resultater fra denne forskningen vil kunne ha relevans også for andre, beslektede sykdommer av autoimmun natur.

Erlend Hem
erlend.hem@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Melum E, Franke A, Schram C et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; doi: 10.1038/ng.728.

Ordforklaringer

Primær skleroserende kolangitt er en sjelden sykdom (prevalens ca. 1/10 000) med betennelse, fortykkelse, fibrose og strikturdanning i gallegeiene både i og utenfor leveren. Årsaken er ukjent. Det er oftest yngre menn som utvikler sykdommen. Mange har samtidig inflammatorisk tarmsykdom. Det finnes ingen effektiv medisinsk behandling for sykdommen, som er den viktigste indikasjonen for levertransplantasjon i Norge og Norden.

Genomvide assosiasjonsstudier: Pasientkontrollstudier av genetiske risikofaktorer med bruk av genetiske markører spredt ut over alle kromosomene.

Artikkelen ble e-publisert 12.12.2010 i *Nature Genetics* (www.nature.com/ng), som er det høyest rangerte tidsskriftet innen genetik

Tips oss

Er du i ferd med å publisere eller har du nylig publisert i et internasjonalt tidsskrift? Send tips til erlend.hem@medisin.uio.no

www.tidsskriftet.no/norskforskning